



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

**OBEZ HASTALARDA SERUM RENALAZ VE ÜROTENSİN-2  
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
DR. ESRA GENÇ**

**DÜZCE-2020**



**T.C.**

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBEZ HASTALARDA SERUM RENALAZ VE ÜROTENSİN-2  
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DR. ESRA GENÇ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ DANIŞMANI**

**DR. ÖĞRT. ÜYESİ ATTİLA ÖNMEZ**

## TEŞEKKÜR

Mesleki ve hayat tecrübelerinden faydalandığım, tezimin belirlenmesi ve tamamlanması süresince emek, yardım, hoşgörü ve desteğini esirgmeden bana destek olan değerli tez hocam Dr. Öğrt. Üyesi Attila ÖNMEZ'e

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve klinik tecrübesiyle desteğini esirgemeyen anabilim dalı başkanımız saygıdeğer hocam sayın Doç. Dr. Onur EŞBAH'a,

Eğitimim süresince benimle bilgi ve deneyimlerini paylaşan, her zaman destek sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Tansu SAV'a, Doç. Dr. Serkan TORUN'a, Doç. Dr. Birgül ÖNEÇ'e, Dr. Öğrt. Üyesi Kürşat ÖNEÇ'e, Dr. Öğrt. Üyesi Türkay AKBAŞ'a,

Çalışmamıza katkılarından dolayı Prof. Dr. Cihadiye Elif ÖZTÜRK'e,

Uzmanlık öğrenciliği sürecinde destek olan tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşirelerine ve tüm hastane personeline,

Hayatım boyunca benden desteğini, sevgisini ve sabrını esirgemeyen, bugünlere gelmem için büyük emek harcayan ve her zaman yanımda olan annem ve babama,

Zorlu ihtisas sürecinde destek ve ilgisini eksik etmeyip, sabır, anlayış ve hoşgörüsüyle her zaman yanımda olan sevgili eşim Atakan'a,

Varlığıyla hayatıma renk katan değerli kızım Fatma Zehra'ya,

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. Esra GENÇ

DÜZCE-2020

## ÖZET

### **Obez Hastalarda Serum Renalaz ve Ürotensin-2 Düzeylerinin İncelenmesi**

**Giriş ve Amaç:** Obezite vücutta aşırı yağ depolanması ile ortaya çıkan, fiziksel ve ruhsal sorunlara neden olabilen multifaktöriyel, kronik bir hastalıktır. Obezitenin oluşmasında en önemli risk faktörleri sedanter yaşam, aşırı ve yanlış beslenme alışkanlıkları, yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve genetik faktörlerdir. Obezite ile hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, diyabet, son dönem böbrek yetmezliği gibi birçok hastalık arasında sıkı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Obezite hem toplum sağlığını ciddi boyutta etkilemesi hem de komplikasyonlarının tedavisi sürecinde ciddi mali yük oluşturması sebebi ile her yaş grubunda dikkatle ele alınıp, primer ve sekonder koruma yollarının özenli şekilde oluşturulup uygulamaya geçirilmesi gerekmektedir.

Renalaz dolaşımdaki katekolaminleri metabolize eden, ağırlıklı olarak böbrekler tarafından üretilen ve bunun yanı sıra kalp, iskelet kası, ince bağırsak, kahverengi ve beyaz yağ dokusundan salındığı da gösterilmiş bir monoamin oksidazdır. Renalaz katekolaminleri, kan basıncını ve sempatik tonusu düzenler.

Ürotensin-2 (U-II)'nin insanlarda saptanmış olan formu memelilerde gösterilmiş olan en potent vazokonstriktör peptittir. U-II normal fizyolojik koşullarda vazodilatatör etki gösterebilirken özellikle endotel disfonksiyonu gibi patolojik durumlarda vazokonstriksiyon oluşturmaktadır. U-II seviyelerinin hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, ateroskleroz, diyabet ve metabolik sendrom varlığı ile korele bir biçimde yükseldiği gösterilmiştir.

Bu çalışmada uzun dönemde metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar ile birlikteliği bilinen obezitenin, serum renalaz ve U-II düzeyleri ile ilişkisi araştırılmıştır. Aynı zamanda çalışmamızda, bu iki parametrenin adipokin ailesinden olan leptin ve ghrelin ile arasındaki ilişkisi de incelenmiştir. Bu çalışmada; renalaz ve U-II düzeylerinin obezite gelişimindeki rolü ve bu iki parametrenin obezitede görülme sıklığı artan komorbid durumlar ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine Şubat 2019-Haziran 2019 tarihleri arasında başvuran, vücut kitle indeksi (VKİ) 30'un üzerinde olan 56 hasta ve 34 normal kiloda olan gönüllü, çalışmaya dışlama kriterleri çerçevesinde dahil edildi. Hastalar; araştırmaya katılmaya gönüllü olanlardan seçilip, yazılı bilgilendirilmiş onam formları alındı. Çalışma için uygun olan obez ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, eğitim durumları, ek hastalıkları, alışkanlıkları, antropometrik ölçümleri, vücut kompozisyon verileri, laboratuvar parametreleri ve U-II, leptin, ghrelin ve renalaz düzeyleri iki grup arasında değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 90 katılımcı alınmıştır. Katılımcıların 56'sı (%62,2) obez tanımlı hastalardan 34'ü (%37,7) sağlıklı kontrol grubundan oluşmuştur. Hasta grubunda 43 (%76) kadın, 13 (%24) erkek bulunurken kontrol grubunda 24 (%70) kadın, 10 (%30) erkek bulunmaktaydı. Her iki grupta kadın cinsiyeti oranı açısından anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0.620$ ). Hasta grubunun VKİ'si  $37,4 \text{ kg/m}^2$  iken kontrol grubunun VKİ'si  $20,6 \text{ kg/m}^2$  olarak saptandı ( $p=0,000$ ). Hasta ve kontrol grubu kıyaslandığında obez olan grupta sistolik tansiyon ve diastolik tansiyon kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ( $p=0.000$ ). Hasta grubunda serum renalaz düzeyi  $162 (67.2-502) \text{ ng/ml}$ , serum U-II düzeyi  $31.1 (20.39-432.97) \text{ pmol/L}$ , serum ghrelin  $2008 (1262.8-5961.2) \text{ pg/ml}$  olarak ölçüldü. Bu 3 parametre de obez olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptandı ( $p<0.05$ ). VKİ'ye göre obezite derecelerinde renalaz, U-II, leptin ve ghrelin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla;  $p=0.577$ ,  $p=0.575$ ,  $p=0.575$ ,  $p=0.812$ ). Serum leptin düzeyinin iki grup arasında yapılan karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.571$ ). Çalışmamızda; renalaz ile VKİ ve bel çevresi/kalça çevresi (Bç/Kç) oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir ( $r=-0.560$ ;  $p=0.000$  ve  $r=-0.302$ ;  $p=0.004$  sırasıyla). Renalaz düzeyi ile sistolik ve diastolik kan basıncı (KB) arasında negatif yönde korelasyon saptandı ( $p=0.000$ ). Obeziteyi öngörmek için yapılan multivariate logistik regresyon analizinde düşük leptin, U-II ve D vitamini (Vit D) düzeyleri ile evli olmanın ve yüksek ALT düzeylerinin obezite riskini öngörebileceği saptanmıştır [Beta (B),  $-0.131$ ;  $p=0.047$  / Beta (B),  $-0.015$ ;  $p=0.000$  /

Beta (B), -0.069;  $p$ :0.062 / Beta (B), 0.138;  $p$ : 0.007 / Beta (B), 2.775;  $p$ :0.001 sırasıyla ].

**Sonuç:** Çalışmamızda obezite patofizyolojisinde önemli bir yere sahip adipokinlerden olan leptin ve ghrelin ile beraber renalaz ve U-II düzeylerinin obezite ile ilişkisi incelenmiştir. Obez bireylerde renalaz ve U-II düzeyi normal kilolu kişilere kıyasla daha düşük saptanmıştır. Renalaz ve U-II düzeyinin obezlerde daha düşük saptanması obezite gelişiminin nedenlerinden biri mi olduğu yoksa obezitenin bir sonucu mu olduğu cevaplanması gereken sorulardandır. Çalışmamızda obeziteye sıklıkla eşlik eden komorbid durumlar (yüksek kan basıncı, dislipidemi gibi) ile renalaz arasındaki ilişkiye de bakılmış ve renalazın; TG, LDL ve total kolesterol seviyelerinin yüksekliğinde ve yüksek kan basıncı durumlarında seviyesinin azaldığı saptanmıştır. Sempatik tonusun düzenlenmesinde rolü olduğu bilinen renalazın obez bireylerde HT gelişmesinde sorumlu faktörlerden biri olabileceği de düşünülmüştür. Bu konu ile ilgili yapılacak geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Obezite, ürotensin-2, renalaz, leptin, ghrelin

## ABSTRACT

### **Serum Renalase and Urotensin-2 Levels in Obese Patients**

**Introduction and Objective:** Obesity is a multifactorial, chronic disease that occurs with excessive fat storage in the body and can cause physical and mental problems. The most important risk factors in the formation of obesity are sedentary life, excessive and malnutrition habits, age, gender, education level and genetic factors. It has been shown that there is a close relationship between obesity and many diseases such as hypertension, cardiovascular disease, diabetes, end-stage renal failure. Since obesity not only affects public health seriously but also creates a serious financial burden in the treatment of complications, primary and secondary protection pathways should be carefully developed and implemented.

Renalase is a monoamine oxidase that metabolizes circulating catecholamines, produced mainly by the kidneys, and has also been shown to be released from the heart, skeletal muscle, small intestine, brown and white adipose tissue. Renalase catecholamines regulate blood pressure and sympathetic tone.

The detected form of urotensin-2 (U-II) in humans is the most potent vasoconstrictor peptide shown in mammals. While U-II can act as a vasodilator in normal physiological conditions, it creates vasoconstriction especially in pathological conditions such as endothelial dysfunction. U-II levels have been shown to increase in correlation with the presence of hypertension, congestive heart failure, coronary artery disease, atherosclerosis, diabetes and metabolic syndrome.

In this study, the relationship between obesity, known to be associated with metabolic syndrome and cardiovascular diseases, with serum renalase and U-II levels was investigated. Also, in our study, the relationship of these two parameters with leptin and ghrelin, which is a family of adipokines, was examined. With this study, it is aimed to understand the possible role of renalase and U-II levels in the development of obesity, and the relationship between these two parameters and the comorbid conditions with increasing incidence in obesity was investigated.

**Material and Method:** In this study, 56 patients with BMI > 30 kg / m<sup>2</sup> and 34 normal-weight volunteers who applied to the Internal Medicine Outpatient Clinic of Düzce University Medical Faculty between February 2019 and June 2019 were included in the study within the framework of exclusion criteria. Patients; Written

informed consent forms were selected from those who volunteered to participate in the research. Age, gender, educational status, additional diseases, habits, anthropometric measurements, body composition data, laboratory parameters and U-II, leptin, ghrelin and renalase levels were evaluated between the two groups.

**Results:** A total of 90 participants were included in the study. Of the participants, 56 (62.2%) were obese, 34 (37.7%) were healthy controls. There were 43 (76%) women and 13 (24%) men in the patient group, while 24 (70%) women and 10 (30%) men were in the control group. There was no significant difference in terms of female gender ratio in both groups ( $p = 0.620$ ). While the BMI of the patient group was  $37,4 \text{ kg} / \text{m}^2$ , the body mass index (BMI) of the control group was  $20.6 \text{ kg} / \text{m}^2$  ( $p = 0.000$ ). When the patient and control groups were compared, it was observed that systolic blood pressure and diastolic blood pressure were higher in the obese group compared to the control group ( $p = 0.000$ ). In the patient group, serum renalase level was  $162 (67.2-502) \text{ ng} / \text{ml}$ , serum U-II level was  $31.1 (20.39-432.97) \text{ pmol} / \text{L}$ , serum ghrelin  $2008 (1262.8-5961.2) \text{ pg} / \text{ml}$ . These 3 parameters were statistically significantly lower in the obese group ( $p < 0.05$ ). According to BMI, there was no statistically significant difference in the levels of obesity in terms of renalase, U-II, leptin and ghrelin levels ( $p = 0.577$ ,  $p = 0.575$ ,  $p = 0.575$ ,  $p = 812$ , respectively). In the comparison of serum leptin level between two groups, no statistically significant difference was found ( $p = 0.571$ ). z; A statistically significant negative correlation was found between renalase and BMI and waist circumference/hip circumference (Wc/Hc) ratio ( $r = -560$ ;  $p = 0.000$  and  $r = -302$ ;  $p = 0.004$  respectively). There was a negative correlation between renalase level and systolic and diastolic BP ( $p = 0.000$ ). In the multivariate logistic regression analysis performed to predict obesity, it has been determined that being married to low leptin, U-II and Vitamin D (Vit D) levels and high ALT levels may predict the risk of obesity [Beta (B),  $-0.131$ ;  $p = 0.047$  / Beta (B),  $-0.015$ ;  $p: 0.000$  / Beta (B),  $-0.069$ ;  $p: 0.062$  / Beta (B),  $0.138$ ;  $p: 0.007$  / Beta (B),  $2.775$ ;  $p: 0.001$  respectively].

**Conclusion:** In our study, the relationship between leptin and ghrelin, which are among the adipokines, which have an important place in the pathophysiology of obesity, and renalase and U-II levels with obesity were investigated. In obese individuals, renalase and U-II levels were found lower compared to normal weight



individuals. The lower detection of reninase and U-II levels in obese is one of the questions to be answered whether it is one of the causes of obesity development or a result of obesity. In our study, the relationship between comorbid conditions (such as high blood pressure, dyslipidemia) and reninase, which are frequently accompanied by obesity, was also examined, and it was found that the level of reninase decreased in the high levels of TG, LDL and total cholesterol and in cases of high blood pressure. It is also thought that reninase, which is known to play a role in the regulation of sympathetic tone, may be one of the responsible factors in the development of HT in obese individuals. There is a need for comprehensive studies on this subject.

**Key words:** Obesity, urotensin-2, reninase, leptin, ghrelin

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	I
ÖZET.....	ii
ABSTRACT .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.ii
TABLolar LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiii
SİMGELER ve KISALTMALAR .....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Obezitenin Tanımı.....	4
2.2. Tanısı ve Değerlendirme Yöntemleri.....	4
2.2.1. Vücut kitle indeksi (VKİ).....	5
2.2.2. Vücut yağ oranı (VYO) .....	6
2.2.3. Bel / kalça oranı (BKO) ve bel çevresi ölçümü.....	7
2.2.4. Deri kıvrım kalınlığı .....	7
2.2.5. Diğer yöntemler.....	8
2.3. Obezitenin Tipleri.....	8
2.3.1. Yağ hücresinin büyüklüğüne ve sayısına göre .....	8
2.3.2. Yağ birikiminin lokalizasyonuna göre.....	9
2.4. Obezitenin Epidemiyolojisi.....	9
2.4.1. Dünyada obezite.....	9
2.4.2. Türkiye’de obezite .....	10
2.5. Obezite Gelişimini Etkileyen Faktörler.....	12
2.6. Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar .....	13
2.6.1. Metabolik sendrom (MetS) ve prediyabet .....	13
2.6.2. Tip 2 DM.....	14
2.6.3. Dislipidemi.....	15
2.6.4. Hipertansiyon.....	16
2.6.5. Kalp ve damar hastalıkları ve Mortalite .....	17
2.6.6. Alkolik Olmayan yağlı Karaciğer Hastalığı .....	18
2.6.7. Obezite ve polikistik over sendromu (PKOS) .....	19

2.6.8. Kadın infertilitesi .....	17
2.6.9. Erkek hipogonadizmi .....	19
2.6.10. Uyku Apne ve Solunum Yolu Hastalıkları .....	20
2.6.11. Osteoartrit .....	20
2.6.12. Obezite ve Gastrointestinal Problemler .....	21
2.6.13. Depresyon ve Diğer Psikolojik Bozukluklar .....	21
2.6.14. Obezitenin Kanser İle İlişkisi.....	22
2.7. Obezitenin Tedavisi .....	22
2.7.1. Obezitede tıbbi beslenme tedavisi .....	22
2.7.2. Sağlıklı ağırlık kaybı için tıbbi beslenmenin ana ilkeleri.....	22
2.7.3. Obezitede tıbbi beslenme tedavisinin düzenlenmesi.....	23
2.7.4. Obezite tedavisinde egzersiz .....	24
2.7.5. Obezitede farmakolojik tedavi .....	24
2.7.6. Obezitede cerrahi tedavi endikasyonları .....	27
2.8. Ghrelin.....	28
2.9. Leptin.....	30
2.10. Renalaz .....	33
2.11. Ürotensin-2 (U-II).....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	37
3.1. Çalışma Grubu .....	38
3.2. Araştırma Tipi ve Değişkenleri .....	38
3.3. Antropometrik Ölçümler ve Vücut Kompozisyonu Analizi.....	39
3.4. Klinik Değerlendirme ve Örnek Toplanması .....	39
3.5. İstatistiksel Analiz .....	40
3.6. Araştırma İnsan Gücü ve Bütçesi .....	40
4. BULGULAR .....	41
4.1. Demografik Özellikler .....	41
4.2. Antropometrik Ölçümlerin Kıyaslanması .....	43
4.3. Rutin Biyokimyasal Parametreler .....	43
4.4. Renalaz, Ürotensin-2, Leptin ve Ghrelin Düzeylerinin Değerlendirilmesi .....	46
4.5. VKİ'ye Göre Serum Laboratuvar Parametrelerinin Kıyaslanması.....	47

<b>4.6. Korelasyon Analizi VKİ.....</b>	<b>48</b>
<b>4.7. Korelasyon Analizi Bç/Kç.....</b>	<b>49</b>
<b>4.8. Korelasyon Analizi Renalaz .....</b>	<b>50</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>56</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>65</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>70</b>



## TABLÖLAR LİSTESİ

- Tablo 2.1.** Vücut yağını ve dağılımını ölçme yöntemleri
- Tablo 2.2.** VKİ değerlerine göre obezite sınıflaması
- Tablo 2.3.** VYO'nun formülü
- Tablo 2.4.** Kadın ve erkeklerde VYO ve yaş gruplarına göre obezite kriterleri
- Tablo 2.5.** NCEP-ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri
- Tablo 2.6.** Obezitede farmakolojik tedavi verilme kriterleri
- Tablo 2.7.** Bariyatrik cerrahi endikasyonları
- Tablo 4.1.** Hasta ve kontrol gruplarının karakteristik özellikleri
- Tablo 4.2.** Hasta ve kontrol gruplarının antropometrik parametrelerinin karşılaştırılması
- Tablo 4.3.** Hasta ve kontrol grupları arasındaki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması
- Tablo 4.4.** Hasta ve Kontrol grupları arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi
- Tablo 4.5.** Obez gruptaki hastaların VKİ düzeylerine göre serum laboratuvar parametreleri ile değerlendirilmesi
- Tablo 4.6.** VKİ ile diğer parametrelerin korelasyon analizi
- Tablo 4.7.** Bç/Kç ile diğer parametrelerin korelasyon analizi
- Tablo 4.8.** Renalaz ile diğer parametrelerin korelasyon analizi
- Tablo 4.9.** Renalaz düzeyinin hasta ve kontrol gruplarını ayırmadaki gücünü gösteren ROC analizi tablosu
- Tablo 4.10.** Ürotensin-2 düzeyinin hasta ve kontrol gruplarını ayırmadaki gücünü gösteren ROC analizi tablosu
- Tablo 4.11.** Ghrelin düzeyinin hasta ve kontrol gruplarını ayırmadaki gücünü gösteren ROC analizi tablosu
- Tablo 4.12.** Mortaliteyi tahmin etmek için laboratuvar değerleri ve karakteristik özelliklerin tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi

## ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 2.1.** TURDEP-I ve TURDEP-II çalışması arasında, cinsiyet ve yaşa göre obezite prevalansının değişim grafiği
- Şekil 2.2.** TURDEP-I ve TURDEP-II Çalışmasındaki Yetişkin Grubun, VKİ Değerine Göre Dağılım Grafiği
- Şekil 2.3.** Ghrelinin etki mekanizması
- Şekil 2.4.** Ghrelinin fizyolojik etkileri
- Şekil 2.5.** Leptinin fizyolojik etkileri
- Şekil 2.6.** Ürotensin-2'nin sistemik etkileri
- Şekil 4.1.** Obez ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı
- Şekil 4.2.** Hasta ve kontrol grubunun renalaz (ng/ml) ile düzeylerinin karşılaştırıldığı box-plot grafiği
- Şekil 4.3.** Kontrol ve hasta gruplarında renalaz-kilo saçılım ve korelasyon grafiği
- Şekil 4.4.** Kontrol ve hasta gruplarında renalaz-kilo ROC eğrisi grafiği
- Şekil 4.5.** Kontrol ve hasta gruplarında Ürotensin-2 kilo ROC eğrisi grafiği
- Şekil 4.6.** Kontrol ve hasta gruplarında ghrelin-kilo ROC eğrisi grafiği

## SİMGELER ve KISALTMALAR

- ACE:** Anjiotensin Converting enzim
- AHI:** Apne/hipopne İndeksi
- BKİ:** Beden Kitle İndeksi
- BKO:** Bel / Kalça Oranı
- Bç/Kç:** Bel Çevresi/Kalça Çevresi
- BT:** Bilgisayarlı Tomografi
- cm:** Santimetre
- DEXA:** Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri
- DM:** Diabetes Mellitus
- DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü
- ET-1:** Endotelin-1
- FAD:** Flavin Adenin Dinükleotid
- GFR:** Glomerül Filtrasyon Hızı
- GLP:** Glucagon-like Peptide
- GÖRH:** Gastroözofajiyal Reflü Hastalığı
- HDL:** Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
- hs-CRP:** Yüksek Hassasiyetli C-reaktif protein
- HT:** Hipertansiyon
- IGF-1:** İnsülin Like Growth Factor 1
- IL:** İnterlökin
- KAH:** Koroner Arter Hastalığı
- KB:** Kan Basıncı
- kcal:** Kilokalori
- kg:** Kilogram

**KKY:** Konjestif Kalp Yetmezliği  
**KO:** Knock Out  
**KVH:** Kardiyovasküler Hastalık  
**LDL:** Düşük yoğunluklu lipoprotein  
**LH:** Luteinizan Hormon  
**MetS:** Metabolik Sendrom  
**mmHg:** Milimetre Cıva  
**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme  
**m<sup>2</sup>:** Metrekare  
**NASH:** Nonalkolik Steatohepatit  
**NAYKH:** Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı  
**NCEP-ATP:** National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel  
**NHANES:** National Health and Nutrition Examination Survey  
**OSAS:** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu  
**PKOS:** Polikistik Over Sendromu  
**ROC:** Receiver Operating Characteristic  
**SYA:** Serbest Yağ Asidi  
**SGLT:** Sodyum Glukoz Transporter  
**SHBG:** Seks Hormon Bağlayıcı Globülin  
**SVH:** Serebrovasküler Hastalık  
**TG:** Trigliserid  
**TURDEP:** Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması  
**U-II:** Ürotensin-2  
**VYO:** Vücut Yağ Oranı



## 1-GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, kalori alımı ile kullanımı arasındaki dengesizlik sonucu oluşan, vücutta aşırı yağlanmanın olduğu multifaktöriyel bir durumdur (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) obeziteyi, insan vücudunda sağlığı kötü düzeyde etkileyecek şekilde yağ miktarının artışı olarak tanımlanmıştır (2, 3). Tüm dünyada önemli bir halk sağlığı problemi haline gelen obezitenin prevalansı 20. yüzyıldan itibaren tüm yaş gruplarında giderek artmaktadır. Obezitenin dünya genelindeki prevalansı yaklaşık olarak %8-9 civarındadır (4, 5). Obezite günümüzde önlenebilir mortalite nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (6, 7).

DSÖ, obezitenin 21. yüzyılın en önemli sağlık problemi haline geleceğini düşünmektedir. 2016 tarihinde yapılan tahminlere göre dünyada 1,9 milyar fazla kilolu ve 650 milyon yetişkin obez kişi olduğu düşünülmektedir (8). Yurdumuzda, Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan "Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması" 2010 ön çalışma raporuna göre obezite görülme sıklığı erkeklerde %20,5, kadınlarda %41,0, toplam oran ise %30,3 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca morbid obezite sıklığı %2,9 olarak belirlenmiştir (6).

Obezite kronik inflamatuvar bir durum olup, proinflamatuvar sitokin ve adipokinlerin salınımını indükler (9, 10). Adipokinler yağ dokusu tarafından salınan ve hücreler arası sinyal taşıyan proteinlere verilen isimdir. Merkezi olarak iştah ve enerji tüketimini regüle ederken periferde insülin duyarlılığı, lipid alımı ve oksidatif kapasiteyi etkiler. Adipokinlerden biri olan leptin latince leptos (zayıf, ince) kelimesinden türetilmiştir. Ağırıklı olarak subkutan beyaz yağ dokusundaki adipositlerden üretilir. Leptinin 1994 yılında bulunması ile adipoz dokunun endokrin bir organ olabileceği düşünülmüş ve daha detaylı araştırmalar yapılmıştır (11)-(12). Leptin santral sinir sisteminde hipotalamustaki reseptörlerine bağlanarak nöropeptit-Y ve agouti ilişkili peptit sentezini azaltır ve  $\alpha$ -melanosit stimule edici hormon ve kokain ve amfetamine bağlı peptit sentezini artırır. Böylece iştahı baskılar ve enerji metabolizmasını artırır (13). Ana etkisi, merkezi sinir sistemi üzerine etki ederek yağ dokusu büyümesini kontrol etmesidir (14). Hayvan çalışmalarında leptin üretiminden sorumlu gen mutasyonunda obezite geliştiği ve bu hayvanlara leptin verildiğinde kilo kaybı yaşandığı gösterilmiştir. Bu bulgular ışığında leptinin

obeziteyi kontrol etmede önemli bir katkısının olabileceği düşünülmüş ve bu alanda daha detaylı araştırmalara yer verilmiştir (15).

Bir diğer adiponektin olan ghrelin, büyüme hormonunun salgılanmasını indükleyen bir peptittir ve yüksek oranda mideden salgılanmaktadır (16, 17). Adipoz doku kütlesi ile ters ilişkilidir. Hipotalamik hücreler üzerinde etki gösteren ghrelin, besin alımını indükleyerek ve enerji tüketimini azaltarak kilo almayı destekler (16, 18). Mide boşken salınır ve en yüksek seviyesine yemek öncesinde ulaşır (19).

Birçok çalışmada obez hastalarda ortalama serum ghrelin seviyesinin zayıf bireylere göre genellikle daha düşük olduğu bildirilmiştir (20-22). Araştırmalarda ghrelin düzeyinin en yüksek seviyesine yemek öncesi aç olduğu dönemde ulaşıldığı tespit edilmiş olup, gıda alımı sonrası ghrelinin plazma seviyesinde ciddi oranda düşüş olduğu tespit edilmiştir. Obez bireylerde postprandial ghrelin baskılanması yeterli düzeyde olmamaktadır. Bu durum iştahın yeterli düzeyde baskılanamamasına, gıda alımının devam etmesine ve sonuç olarak obezite gelişimine sebep olmaktadır (20, 23). Obez bireylerde serum ghrelin düzeyinin normal kiloda olanlara göre daha düşük seviyede olması ve postprandial ghrelin düzeyinde yeterli baskılanma olmamasında birçok faktör suçlanmaktadır. Ghrelin geninde oluşan işlev bozukluğu ve reseptöre karşı gelişen antikör varlığı bu duruma sebep olabilecek faktörler arasında gösterilebilir (23).

Obezite ile hipertansiyon birlikteliği 1900'lü yıllardan bu yana bilinmesine karşın halen bu ilişkide aydınlatılmamış birçok mekanizmanın olduğu düşünülmektedir. Çok sayıda insan ve hayvan çalışmasında sıvı retansiyonunun obez hastalarda hipertansiyon gelişiminin ana sebebi olduğu bilinmektedir (24). Sıvı retansiyonunun oluşumuna neden olan durumlar olarak; böbrekteki yapısal değişiklikler, vasküler fonksiyondaki değişimler, hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) aksındaki değişimler, sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin sistem (RAS) aktivasyonu olarak gösterilmiştir (24). Obezitede HT oluşmasından sorumlu bir diğer faktör olan insülin direnci; sempatik sistem aktivasyonunda artışa, renal tuz ve su geri emilimine, endotel disfonksiyonuna ve damarlarda kas hipertrofisine yol açarak yüksek tansiyon gelişimine sebep olabilmektedir (7).

Sempatik sinir sistemindeki artış obez bireylerde HT gelişiminden sorumlu olan mekanizmalardan bir diğeridir. (25). Katekolamin metabolizmasından sorumlu

bir enzim olan renalazın, obezite ile ilişkisini inceleyen bu çalışma ilerleyen dönemde obezite patofizyolojisinin anlaşılmasında katkısı olabileceği ve tedavisinde yeni bir umut oluşturabileceği amacı ile yapılmıştır.

Renalaz, ilk olarak 2005 yılında Xu ve arkadaşları tarafından tanımlanmış, monoamin oksidaz (MAO) ailesinden flavin adenin dinükleotid (FAD) bağımlı bir enzimdir (26). Büyük oranda böbreklerden, daha az oranda da kalp, iskelet kası ve ince barsaklardan sentez edilerek kan dolaşımına salınmaktadır (27). Renalaz sırasıyla dopamin, epinefrin ve norepinefrini metabolize ederek kan basıncını ve sempatik tonusu düzenlemektedir. Bunun yanında katekolaminlerin de renalaz sentezi üzerinde düzenleyici etkileri olduğu bilinmektedir (28-30).

Katekolamin düzeyinin en düşük olduğu bazal koşullar altında renalaz miktarının ölçülemeyecek düzeyde düşük olduğu ve katekolaminlerde ani yükselme ile birlikte renalaz seviyesinde de yükselme olduğu tespit edilmiştir (31). Son yıllarda yapılan çalışmalarda kan basıncı ile renalaz enzimi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (28). Rekombinant renalazın doza bağlı olarak kan basıncını, kalp atış hızını ve kontraktileti düşürdüğü ve miyokardiyumu iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruduğu gösterilmiştir (27, 32).

Ürotensin-2 (U-II) bilinen en güçlü vazokonstrüktör ajandır. Plazma ürotensin düzeyleri renal yetmezlik, konjestif kalp yetmezliği, diyabet, hipertansiyon, portal hipertansiyon ve metabolik sendrom gibi sayısız hastalık durumunda yüksek olarak saptanmıştır (6). Bu nedenle, U-II reseptörü terapötik müdahale için umut verici bir hedef olarak ortaya çıkmaktadır. Hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık gibi mortalite ve morbiditesi yüksek olan bu hastalıkların obezite ile olan ilişkisi bilinmektedir (7).

Bu çalışmada renalaz ve U-II düzeylerinin, obezite patofizyolojisindeki rolünün incelenmesi ve obezitede sık görülen komorbid durumların gelişmesindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışmamızda aynı zamanda obezite ile ilişkileri bilinen adipokinlerden olan leptin ve ghrelin ile renalaz ve U-II arasındaki ilişki de incelenmiştir. Bu çalışma ile ilerleyen dönemlerde obezite tedavisi ve patofizyolojisinin incelenmesine yönelik yapılan çalışmalara ışık tutması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Obezitenin Tanımı

DSÖ tarafından obezitenin tanımı; “sağlığı bozacak ölçüde vücutta aşırı yağ birikmesi” olarak belirtilmektedir. Yetişkin kadınlarda vücut ağırlığının %25-30’u erkeklerde ise %15-20’si adipoz dokudan oluşur. Kadın cinsiyette adipoz doku oranı %30’un, erkek cinsiyette ise %25’in üzerinde olması obezite olarak tanımlanır. Pratik olarak ifade etmek gerekirse VKİ ölçümü  $25 \text{ kg/m}^2$ ’den fazla olması fazla kiloluluk,  $30 \text{ kg/m}^2$ ’den fazla olması ise obezite olarak tanımlanır (6).

### 2.2. Tanısı ve Değerlendirme Yöntemleri

Vücut yağ oranı ve dağılımını ölçmek için kullanılan; maliyeti ve uygulanabilirliği farklı birçok yöntemler mevcuttur. Obezitenin tanımında belirtilen kriterler daha çok hastalık oluşumuna sebep olan vücut ağırlığının belirlenmesine yöneliktir. Bu anlamda düşük maliyetli olması ve kolay uygulanabilir olması nedeni ile antropometrik ölçümler (VKİ, deri kıvrımları ölçümü, bel ve kalça çevresi ölçümü) en yaygın kullanılan yöntemlerdir (33, 34).

**Tablo 2.1.** Vücut yağını ve dağılımını ölçme yöntemleri

Yöntem	Maliyet	Zorluk	Doğruluk	Bölgesel yağ ölçme
VKİ	*	*	***	-
Deri kıvrımları	*	*	*	+
Bel ve kalça çevresi ölçümü	*	*	**	+
Ultrason	**	**	**	+
Vücut yoğunluğu				
• İmmersiyon	*	**	***	-
• Pletismograf	***	***	***	-
Ağır su (döteryum oksit)	***	**	***	-
Potasyum izotopu	****	***	***	-
Tüm vücut elektriksel iletkenliği	***	**	***	-
Biyoelektriksel impedans	**	*	***	-
Yağda çözünen gaz	**	***	***	-
Dual enerji x-ray absorpsiyometri (DEXA)	***	*	***	+
Bilgisayarlı tomografi (BT)	****	***	***	+
Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)	****	***	***	+
Nötron aktivasyonu	****	***	***	+

VKİ: Vücut kitle indeksi

### 2.2.1. Vücut kitle indeksi (VKİ)

VKİ, düşük maliyetli olması ve kolay kullanılabilir olması nedeni ile obezite tanı ve taramasında en sık kullanılan yöntemdir. VKİ, bireyin vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun metrekaresine ( $VKİ=kg/m^2$ ) bölünmesiyle elde edilir (33).

DSÖ'nün VKİ'ne göre yapılan obezite sınıflandırması aşağıdaki tabloda verilmiştir.

**Tablo 2.2.** VKİ değerlerine göre obezite sınıflaması

Zayıf	<18.5
Normal	18.5-24.9
Fazla kilolu	25-29.9
Obez	>30
Obez klas 1 (Hafif)	30-34.9
Obez klas 2 (Orta)	35-39.9
Obez klas 3 (Morbid)	>40

VKİ dünya çapında obezite sınıflaması için en yaygın kullanılan yöntemdir. Bu yöntem direkt olarak vücut yağ oranını (VYO) gösteremese de VYO ile yakın korelasyonu olan bir parametredir. VKİ yağ dağılımı hakkında bilgi vermez; bu sebeple sporcularda, büyüme çağındaki çocuklarda, yaşlılarda ve hamilelerde VKİ kullanılmamalıdır (35).

### 2.2.2. Vücut yağ oranı (VYO)

Obezite aslında bireyin fazla kilolu olması değil, vücuttaki yağ oranının normalden fazla olmasıdır (2, 3). Yağ dokusundaki artış ilerleyen süreçte vücutta birikim ile kilo artışına ve obeziteye sebep olmaktadır. Normal vücut yapısına sahip kadın ve erkek cinsiyette belli oranda yağ dokusu bulunmaktadır. VYO cinsiyet, yaş ve vücut kitlesi üzerine geliştirilen bir formül ile yaklaşık olarak hesaplanmaktadır (36).

**Tablo 2.3.** VYO'nun formülü

$$VYO = 1,2 \times (VKİ) + 0,23 \times (\text{yaş}) - 10,8 \times (\text{Kadın için } 0/ \text{ Erkek için } 1) - 5,4$$

Bu oran erkeklerde %12–20 ve kadınlarda ortalama %20–30 olarak belirlenmiştir. Pratik olarak kadınlarda VYO'nun %30'un üzerinde, erkeklerde ise %25 üzerinde olması obezite olarak tanımlanmaktadır (3). Beyaz ırk toplumunda yaş ve cinsiyete göre oluşturulan normal vücut yağ oranları ve obezite sınırları aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (2).

**Tablo 2.4.** Kadın ve erkeklerde VYO ve yaş gruplarına göre obezite kriterleri

<b>Yaş grubu</b>	<b>20-40</b>	<b>40-60</b>	<b>60-80</b>
Kadın • Normal • Obezite	%21-33 >%39	%23-34 >%40	%24-36 >%42
Erkek • Normal • Obezite	%8-20 >%25	%11-22 >%28	%13-25 >%30

### **2.2.3. Bel / kalça oranı (BKO) ve bel çevresi ölçümü**

Obezitenin sağlığa olan etkisinde, vücuttaki yağ doku miktarındaki artışla birlikte yağ dokusunun dağılım yeri de önemlidir. Abdominal tip yağlanma, karın iç bölgesini ve organları çevreleyen, daha derinlerde bulunan visseral yağ dokusunda artışla seyreden yağlanma tipidir. Abdominal yağ dokusundan kana sürekli olarak serbest yağ asidi salınımı sonucu insülin direnci, dislipidemi, hiperglisemi gibi durumlar oluşmaktadır. Yağın iç organlarda ve abdominal bölgede toplanması insülin direnci ile de yakın ilişkili olan tip 2 diabetes mellitus (DM), dislipidemi, hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH) gelişimine yol açmaktadır. Yağın ekstremitelerde, gluteofemoral bölgede toplandığı obezite tipinde ise bu hastalıkların gelişme riski daha düşüktür. Bu nedenle obeziteye bağlı riskin değerlendirmesinde BKO önemlidir. Net bir fikir birliği olmamakla beraber kadınlarda 0.8–0.9, erkeklerde 0.9–1.0 üzerindeki değerler abdominal obezite lehinedir. BKO genel obezitesi olan kişilerde yanlış sonuç verebileceği için ön planda kullanılmamaktadır, bunun yerine daha çok bel çevresi ölçümü tercih edilmektedir (37-39). İliak kristalarn üst seviyesinden yere paralel olarak mezura ile karın çevresi ölçümü hem çok kolay hem de visseral yağ dağılımını iyi yansıtan bir yöntemdir. Bel çevresi ölçümünde kadınlarda 88 cm, erkelerde 102 cm ve üzeri değerler abdominal obeziteyi göstermekle birlikte metabolik sendrom için yüksek risk göstergesidir. Uluslararası Diyabet Federasyonu 2005'te bu değerleri 94 ve 80 cm'ye çekmiştir (26, 40).

### **2.2.4. Deri kıvrım kalınlığı**

Deri kıvrım kalınlığı ölçümlerinin prensibi deri altı yağ deposunun büyüklüğünü belirlemek, bu değerden toplam vücut yağını hesaplamaktır. Vücutun

farklı noktalarında bu ölçüm yapılabilir. Başlıca bakılabilen noktalar biceps, triceps, subskapuler ve suprailiak bölgelerdir. Farklı noktalardan bakılmasının nedeni yağ oranının vücudun farklı bölgelerinde farklı oranda dağılmasıdır. Bu yöntemin en önemli dezavantaj ölçümün testi yapan kişiye kişiye göre değişiklik gösterebilmesidir (34).

### **2.2.5. Diğer yöntemler**

Antropometrik ölçümler dışında vücut yağ oranını ölçmeye yarayacak başka birçok yöntem bulunmaktadır. Bu yöntemler ölçüme dayalı farklılıkları minimize etmeye çalışan yöntemlerdir. Örnek olarak MRG, BT, döteryum oksit, DEXA ve biyoelektriksel impedans sayılabilir. Ancak bu tekniklerin bazılarının kullanımı zaman alıcı, zor ve pahalı olması nedeni ile klinik pratikte uygulaması mümkün olamayabilmektedir. DEXA yöntemi daha düşük maliyetli olması, spesivitesinin yüksek olması, radyasyon oranının düşük olması ve tekrar çekilebilirliği olması nedeni ile MRG ve BT'ye kıyasla VYO değerlendirilmesinde daha sıklıkla kullanılabilir. Diğer yöntemler yüksek maliyet, radyasyon ve personel desteği gerektirmesi sebebiyle günümüzde VYO ölçümünde pratikte kullanılmamaktadır. Günümüzde daha pratik olması, ucuz, noninvaziv olması ve radyasyon içermemesi nedeni ile vücut yağ oranı ve kompozisyonlarını belirlemede sıklıkla bioimpedans yöntemi kullanılmaktadır. Elektrolit içeren vücut sıvılarının akımı ileteceği temeline dayanan bir sistemdir. Kişinin hidrasyon durumundan etkilenmekle birlikte tekniğin hata payı %2'dir. Ancak bu yöntem ile hesaplanan yağ miktarının, subkutan-visseral ayrımı yapılamamaktadır (34).

### **2.3. Obezitenin Tipleri**

#### **2.3.1. Yağ hücresinin büyüklüğüne ve sayısına göre**

2.3.1.1. Hiperplastik (Hipersellüler) tip obezite: Yağ hücresinin boyutu değişmeden sayıca çoğaldığı, çocukluk çağı döneminde başlayıp bazen erken erişkinlik dönemine kadar sürebilen obezite tipidir. Yağ hücrelerinin sayıları artmıştır; ancak boyutları normal büyüklüktedir. Yağ birikimi periferik yerleşimlidir. Komplikasyonlarla ilişkisi hipertrofik obezite tipine göre daha azdır. Zayıflamakla hücrenin boyutunda küçülme olabilir; ancak sayısında azalma olmaz (34, 41-43).

2.3.1.2. Hipertrofik tip obezite: Bu obezite tipi erişkinlik döneminde görülür. Komplikasyonlarla ilişkisi daha fazladır. Hücrelerin sayısında değişim olmamakla



birlikte hücre hacminde büyüme olur. Erişkinlerde yağ hücresi hacminin artması ile karakterizedir. Hafif veya orta dereceli şişmanlık vardır. Zayıflamakla birlikte yağ hücreleri normal boyutlarına döner. Yağ birikimi daha çok santral yerleşimlidir (34, 43).

### **2.3.2. Yağ birikiminin lokalizasyonuna göre**

2.3.2.1. Abdominal/Santral obezite: Elma biçimli obezite adı verilen bu tipte, visseral yağ kütlesi üst karın ve bel bölgesinde toplanıp insülin direnci ile yakından ilişkilidir. Santral obezite erkeklerde ve hiperandrojenizmi olan kadınlarda daha sık görülmesi sebebi ile erkek tipi obezite de denilmektedir. Abdominal obezitede insülin direnci ile birlikte kardiyovasküler hastalık, tip 2 DM, HT gibi birçok hastalık görülme riski artmaktadır (44).

2.3.2.2. Gluteal/Periferal obezite: Armut tipi, jinokoid, kadın tipi veya femoral obezite olarak da bilinmektedir. Bu obezite tipinde yağ dokusu genel olarak gluteal ve uyluk bölgesinde toplanmıştır (44).

## **2.4. Obezitenin Epidemiyolojisi**

### **2.4.1. Dünyada obezite**

Obezite günümüzde sıklığı giderek artan epidemi haline gelmiştir. Eskiden daha çok gelişmiş ülkelerin bir problemi iken artık gelişmekte olan toplumların da büyük bir problemi haline gelmiştir (45-47).

Yapılmış olan klinik çalışmalar incelendiğinde obezitenin ağırlıklı olarak kadın cinsiyette ve eğitim düzeyi düşük bireylerde olduğu görülmektedir (48).

1989 yılında Avrupa’da obezite prevalansı hakkında yapılmış en kapsamlı araştırmalardan biri olan WHO MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases) çalışmasına göre obezite düzeyi erkeklerde %15 ve kadınlarda %22 olarak bildirilmiştir (49).

Non-communicable diseases Risk Factor Collaboration Grubu’nun yapmış olduğu incelemelerde dünya genelinde 18 yaş üzerindeki nüfusun, yaş düzeyine göre incelenmiş obezite sıklığı, 1975 yılında kadın cinsiyette %6,4 ve erkek cinsiyette %3,2 iken; 2014 yılında sırasıyla %14,8 ve %10,8 düzeylerine yükselmiştir. Bu araştırmaların verilerine göre erkeklerin %2,3’ünün ciddi boyutta ( $VKİ \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) obezitesi olup %0,6’sının da morbid obez olduğu ve kadınların ise %5’inin ciddi düzey obezitesi olup %1,6’sının morbid obez olduğu saptanmıştır (7).

Küresel Hastalık Yüğü (Global Burden of Disease) Obezite İşbirliğı Grubu'nun 2015 tarihinde yayınlamış olduğı raporda, dünya üzerinde obezitesi olan nüfus sayısı 711,4 milyona (107,7 milyon çocuk ve 603,7 milyon yetişkin) ulaşmıştır. DSÖ'nün tahminlerine göre 2016 yılında dünya genelinde yetişkinlerin %39'u fazla kilolu, %13'ünün ise obez olacağı düşünülmektedir (7).

2011-2012 yılı Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (National Health and Nutrition Examination Survey III)'nın araştırmasında; ABD'de yaşayan 20 yaş ve üzerindeki yetişkin grubun %34,9'unun obez olduğı saptanmıştır. Yapılan çalışmalara göre, bu oranının 2030 yılına gelindiğinde obezite prevalansının %50'ye çıkacağı düşünülmektedir. Aynı zamanda birçok Avrupa ülkesinde de obezite prevalansının ciddi oranda artış göstereceğı tahmin edilmektedir (7). Tahminler doğrultusunda 2025 yılına gelindiğinde obezite sıklığının dünya çapında %50 düzeylerine çıkacağı düşünülmektedir (50).

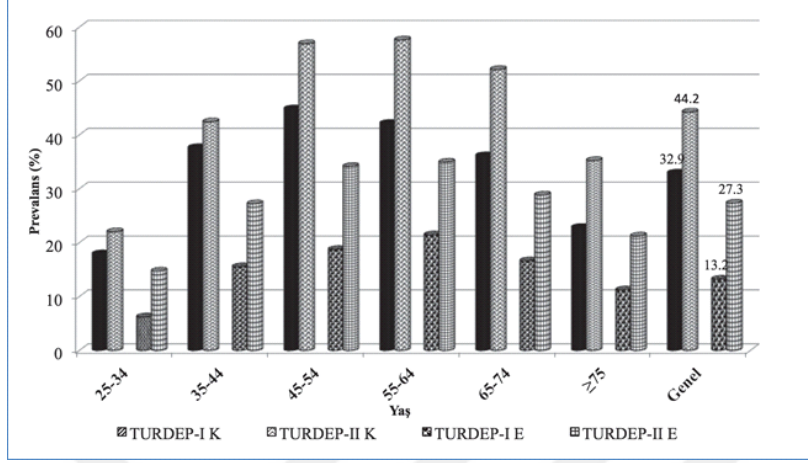
#### **2.4.2. Türkiye'de obezite**

Dünya genelinde olduğı gibi ülkemizde obezite sıklığı giderek artış göstermektedir. Sağlık Bakanlığınca yürütölen "Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması" 2010 ön çalışma verilerinde Türkiye'deki toplam obezite oranı %30,3 olup bunun %20,5'u erkek, %41 kişisi ise kadın cinsiyetten oluşmaktadır. Ayrıca bu çalışmada %2,9 oranında morbid obezitesi olan grubun olduğı ifade edilmiştir (6).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda sonucunda obezite prevalansının %30'luk kritik değeri aştığı görölmüştür. Obez toplumun cinsiyet oranları incelendiğinde kadın cinsiyetin daha yüksek oranda obezitesi olduğı, erkeklerde de obezite sıklığının giderek artış gösterdiği görölmektedir (7).

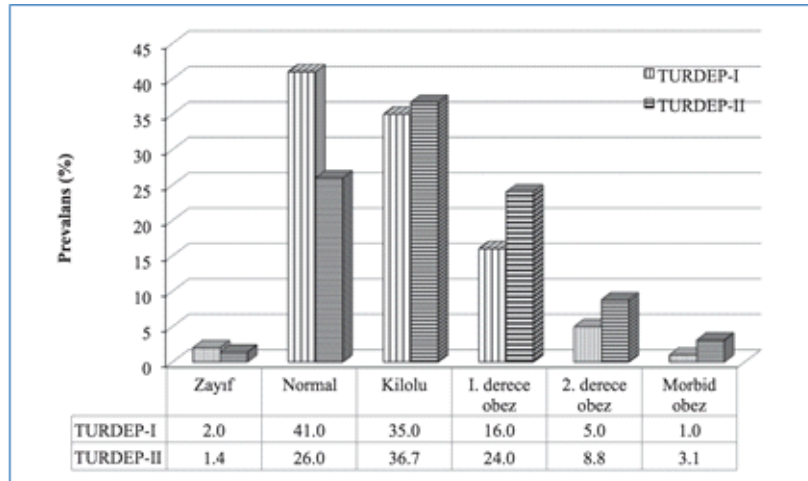
1997-98 yılları arasında türkiyede obezite sıklığı değerlendirmek amacı ile TURDEP-I (Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması) yapılmıştır. Bu çalışmaya 540 merkezden 20 yaş ve üzeri toplamda 24.788 kişi katılmıştır. Bu çalışmada katılımcıların %22,3 obez olduğı, obez grubun %30'u kadın %13'ü erkek cinsiyette olduğı görölmüştür. Bu çalışmadan 12 yıl sonra aynı merkezlerde yapılan TURDEP-II çalışmasında obezite prevalansının %35'e yükseldiğı (kadın %44, erkek %27) görölmüştür. Her iki çalışmada kadın cinsiyetin obezite oranı daha fazladır; ancak erkek cinsiyette obezite sıklığında %50'den fazla artış olduğı dikkati çekmektedir (7).

**Şekil 2.1.** TURDEP-I ve TURDEP-II çalışması arasında, cinsiyet ve yaşa göre obezite prevalansının değişim grafiği



TURDEP-I ve TURDEP-II çalışması arasındaki obezite prevalansı düzeyi incelendiği zaman 12 yıl içinde normal VKİ değerine sahip bireylerin oranı %41'den %26'ya gerilemiş, morbid obez oranı ise %1'den %3,1'e yükselmiştir. Çalışmada fazla kilolu grup oranları arasında belirgin bir farklılık olmadığı görülmüştür.

**Şekil 2.2.** TURDEP-I ve TURDEP-II Çalışmasındaki Yetişkin Grubun, VKİ Değerine Göre Dağılım Grafiği



Ülkemizde yapılan ve yaklaşık 25.000 kişinin tarandığı Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması'nda (TOHTA) ise VKİ'ye göre obezite insidansı kadınlarda %36,1 erkeklerde %21,6 ve genelde %25,2 olarak tespit edilmiştir (51).

Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında Onat ve ark. 1990'dan 2000 tarihine kadar Türkiye'de obezite prevalansının erkeklerde %75 ve kadınlarda %36 oranında arttığını; 2000 yılında obezite sıklığının erişkin erkeklerde %21,1, kadınlarda ise %43 olduğunu belirtmişlerdir. 2003 yılında ise bu oranın erkeklerde %25,2'ye kadınlarda %44,2 çıktığı bildirilmiştir. DSÖ verilerine göre abdominal obezitenin saptanmasında kullanılan ölçütlerden biri olan bel çevresi ölçümüne bakılmış ve katılımcılardan bel çevresi >102 cm olan erkeklerin oranı %17, >88 cm olan kadınların oranı ise %56 olarak bildirilmiştir. Yaşlanmayla birlikte obezite sıklığının arttığı, özellikle yaşamın üçüncü dekatında pik yaptığı görülmüştür. Türkiye'de bölgeler arasında obezitenin doğu illerinde daha çok olduğu ve genel itibari ile obezite prevalansının kırsal kesimde %19,6 iken, kentsel bölgede %23,8 düzeyinde olduğu tespit edilmiştir (52).

DSÖ ise 2016 yılı raporunda, Türkiye'nin 16.092.644 kişi ile %29,5 oranıyla Avrupa'da obezitenin en çok bulunduğu ülke olduğu bildirilmiştir. 2017 yılında yayınlanan, Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD)'nin verilerine göre 34 ülkenin katıldığı bir çalışmada 20-79 yaş aralığındaki yetişkin grubun fazla kiloluk ve obezite oranı sırasıyla %34,5 ve %19,4 iken, bu çalışmada Türkiye verileri sırasıyla %33,1 ve %22,3 olduğu belirtilmiştir (7).

DSÖ abdominal obeziteyi, erkeklerde bel çevresinin 102 cm ve üzeri kadınlarda ise bel çevresinin 88 cm ve üzeri olması olarak tanımlamıştır. TURDEP-I- çalışmasında abdominal obezite oranı %34 (erkek %17, kadın %49) iken; TURDEP-II çalışmasında %53'e (erkek %35, kadın %64) yükselmiştir (7).

## **2.5. Obezite Gelişimini Etkileyen Faktörler**

Obeziteye neden olan birçok faktör bulunmaktadır. Genetik-metabolik bozukluklar, aşırı yeme alışkanlığı, fiziksel inaktivite, hormonal ve psikolojik bozukluklar örnek olarak gösterilebilir. Günümüzde yeme alışkanlıklarının yüksek karbonhidrat ve yağ içeriğine sahip gıdalara dönmesi obeziteye neden olan en önemli etmenlerden biri olarak görülmektedir. Yaşlanma ile beraber vücut metabolizma

hızında azalma olması nedeni ile ileri yaşlarda kilo vermek daha güç hale gelmektedir (53).

## 2.6. Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar

Fazla kilolu ve obez bireylerde kardiyovasküler hastalık riskinde ciddi düzeyde artış olmaktadır. Obezitede karbonhidrat metabolize edilmesi normal olsa bile, adipoz hücrelerin artmasına sekonder endotel disfonksiyonu, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon ve vasküler inflamasyon oluşabilir. Damarsal düzeyde oluşan bu değişiklikler ateroskleroz gelişimine zemin hazırlar. Aşağıda obeziteye eşlik edebilen hastalıklar özetlenmiştir (54).

### 2.6.1. Metabolik sendrom (MetS) ve prediyabet

Metabolik sendrom ilerleyen dönemlerde Tip 2 DM ve koroner arter hastalığı gelişme olasılığını yükselten, kan şekeri yüksekliği, hipertrigliseridemi, santral obezite, yüksek kan basıncı ve koroner arter hastalığı gibi durumların birlikte eşlik edebildiği, mortalite oranı yüksek bir endokrinopatidir. Metabolik sendrom tanımı için daha çok National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel (NCEP-ATP III) uzlaşısı kriterleri kullanılır (55).

**Tablo 2.5.** NCEP-ATP III metabolik sendrom tanı kriterleri

Parametre	Kriterler
Abdominal obezite	Bel çevresi düzeyinin erkek cinsiyette $\geq 102$ cm, kadın cinsiyette $\geq 88$ cm üzerinde olması
TG	$\geq 150$ mg/dl üzerinde olması ya da TG yüksekliği nedeni ile medikal tedavi alıyor olması
HDL kolesterol	Kadın cinsiyette $< 50$ mg/dl, erkek cinsiyette $< 40$ mg/dl olması ya da HDL düşüklüğü nedeni ile medikal tedavi alıyor olması
Kan basıncı	$\geq 130/85$ mmHg olması ya da kan basıncı düşürücü tedavi alıyor olması
AKŞ	$\geq 100$ mg/dl ya da kan şekeri yüksekliği nedeni ile tedavi alıyor olması

TG: Trigliserit, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, AKŞ: Açlık kan şekeri

Metabolik sendrom tanısı konulabilmesi için yukarıda bahsedilen kriterlerden en az üçünün olması gerekmektedir.

Kilo alımı metabolik sendrom görülme olasılığını arttırmaktadır. Metabolik sendromun bir komponenti olan abdominal obezitede artmış serbest yağ asidi sonrası oluşan insülin direnci ilerleyen süreçte metabolik disfonksiyon ve prediyabete doğru ilerler. Hastalarda daha sonraki süreçlerde kardiyovasküler hastalık, tip 2 DM, HT gibi hastalıkların oluşumuna neden olabilmektedir. Bu sebeple obezitesi olan bireylerin bu gibi hastalıklar açısından düzenli olarak taranması ve takip edilmesi gerekmektedir. Yapılan taramalar sayesinde, diyabet gelişimini ve ilerlemesini engelleyerek obez bireylerde komplikasyonların gelişiminin önüne geçilmesi sağlanabilir (7).

MetS olgularının mortalitesi yüksek olması nedeni ile bu olgulara prediyabetin eşlik edip etmemesine bakılmaksızın tedaviye bir an önce başlanması gerekmektedir. Bu amaçla öncelikle altta yatan asıl sebeplerin; yeme bozukluğu ve fiziksel inaktivitenin düzeltilmeye çalışılması gerekmektedir. Bireylerde bu koruma ve önleyici faktörlere rağmen kardiyovasküler risk faktörlerinde düzelme olmuyorsa bunların tedavisi önerilmektedir. Çalışmalar %10 kilo kaybı ile diyabet riskinde azalma olduğunu göstermiştir (55).

Obezite tedavisinde daha önce de belirtildiği gibi öncelikle yaşam tarzı değişikliği, fiziksel aktivite artışı yapılması gerekmektedir. Tuz ve kalorinin kısıtlanarak, düşük glisemik indekse sahip besinlerle beslenme, tüketilen gıdalarda yüksek lif oranına sahip ürünlere yer vermeye çalışmak bireylerin kilo kontrolü, lipit düzeyleri, yüksek kan basıncı gibi durumlar açısından olumlu neticeler verebileceği gösterilmiştir. Yaşam tarzı değişikliğine rağmen risk faktörlerinde azalma olmaması halinde gerekirse farmakolojik ajanlardan da yararlanılabilir (56).

### **2.6.2. Tip 2 DM**

Tip 2 DM, ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olabilen ve obezite ile yakından ilişkili olduğu bilinen bir hastalıktır. Özellikle abdominal tip obezitede artan serbest yağ asidi sonucu insülin direnci ve hiperinsülinemi gelişir. Bu durum daha sonra hastalarda karbonhidrat metabolizma bozukluğuna yol açarak prediyabet ve tip 2 DM oluşumuna neden olabilmektedir (34). Yapılan araştırmalar obezite ile tip 2 DM arasında çok yakın bir ilişki olduğunu tip 2 DM'li olguların %80'inden

fazlasının etyolojisinde obezitenin olduğunu göstermektedir. Bu sebeple obez olan olguların korele yıllık olarak diyabet gelişim riski açısından takip edilmesi gerekmektedir (56).

Tip 2 DM tanısı olan bireylere obezite durumunda eşlik ediyorsa bu durumda verilen tedavi ayrıca özellikli ve önemli olmaktadır. Obez olgularda kilo kaybının diyabet riskini azalttığı bilinmektedir. Bu sebeple tip 2 DM tedavisinde seçilecek olan antidiyabetik ajanların kilo aldırıcı özellikte olmamasına ve hatta kilo vermeyi kolaylaştırıcı özellikte olmasına dikkat edilmesi gerekmektedir. Tip-2 DM tanısı olan bireylerde ortalama olarak %10 civarında kilo kaybı ile glisemik değerlerinde belirgin bir düzelme olduğu saptanmıştır (7).

Obez olan bireylerde yaşam tarzı değişikliği ile kilo verme açısından ısrarcı olunması gerekmektedir. Diyabet tedavisinde bireyin hayat şartları göz önünde bulundurularak en uygun tedavi rejiminin seçilmesi gerekmektedir. Bu sebeple DM tedavisinde kullanılan ve kilo verme üzerine nötr etkisi olduğu bilinen ilaçlardan, biguanid grubundan olan metformin ve ayrıca DPP-4 inhibitörleri ve alfa glukozidazlar iyi bir tercih olabilir. Hasta şartları göz önünde bulundurularak kontrendike bir durum olmadığı sürece, kilo verme etkileri olabilen SGLT-2 inhibitörleri ve GLP-1 reseptör agonisti kullanılabilir (54).

### **2.6.3. Dislipidemi**

Obezite ile birlikte sık görülen hastalıklardan biri de dislipidemidir. VKİ artışı ile korele biçimde artış sergilemektedir. Dislipidemisi olan grubun %74,5'i fazla kilolu ve obezlerden oluşmakta, geri kalan %25,5'lik grup ise normal kilodaki kişilerden oluşmaktadır. Bu sebeple özellikle fazla kilolu ve obez bireylerin 16 yaşından itibaren; TG, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve total kolesterolden oluşan parametreler ile taranması önerilmektedir (57).

Obezite ile yakın ilişkisi bulunan dislipideminin oluşum mekanizmalarında birçok faktör suçlanmaktadır. Obezite ile birlikte oluşan insülin direncinin hepatik TG yapımında artışa neden olması, yüksek karbonhidrat içerikli gıda alımı nedeni ile VLDL üretiminde artış olması ve TG'den zengin olan lipoprotein yıkımında defekt olması dislipidemi gelişimine neden olan faktörlerden birkaçı olarak sayılabilir (7).

Obez bireylerde kanda LDL, total kolesterol, TG düzeylerinde artış ve HDL düzeyinde azalma olması ve total kolesterol/HDL oranının >5 üzerinde olması artmış

kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmiştir. Yapılmış çalışmalarda TG düzeyinin 150 mg/dl üzerine çıkması artan kardiyovasküler risk ve insülin direncine yol açmaktadır (58).

Özellikle kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan kişilerde LDL değerinin hedef değerlere getirilmesine özenle dikkat edilmelidir. Çünkü LDL değeri normal sınırlarda olsa bile ölçülemeyecek düzeyde olan LDL partikülleri endotelde hasar yaratıp aterosklerotik sürece katkıda bulunabilmektedir (58).

#### **2.6.4. Hipertansiyon**

Kilo almanın kan basıncının yükselmesine sebep olduğu bilinmektedir. Kilo alımı ile birlikte artan sistemik vasküler direnç kan basıncında yükselmeye neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda VKİ'ye göre normal kilo aralığının üzerine çıkıldığında her 5-10 kg artışı kan basıncında yükselme riskini 1,7 kat arttırdığı ve toplamda 25 kg üzerindeki kilo fazlalığının ise kan basıncını 5,2 kat arttırabildiği gösterilmiştir. Framingham kalp çalışması verilerine göre hipertansiyon tanısı olan kadın bireylerin %28'inin; erkek bireylerin ise %26'sının obez yada fazla kilolu olduğu saptanmıştır (59).

##### 2.6.4.1. Obezitede hipertansiyon patogenezi

Hipertansiyon oluşumunda birçok mekanizma suçlanmaktadır. Genetik yatkınlığın yanında çevresel birçok faktör de HT oluşumuna sebep olabilmektedir. Obezitede insülin direnci gelişimi sonrası artan hiperinsülinemi HT mekanizmalarından biri olarak gösterilebilir. Normal koşullar altında insülin damarlarda vazodilatasyona neden olurken insülin direnci durumunda damarlarda vazokonstriksiyon gelişmektedir. Sempatik aktivite artışı ile birlikte su ve tuz geri emilimi artmakta, endotelde disfonksiyon sonucu hipertansiyon oluşabilmektedir. Obezitede hipertansiyon gelişimine yol açan faktörlerden diğerleri de artmış kardiyak output ve renin anjiotensin aldosteron sisteminde aşırı aktivasyon olarak gösterilebilir (7).

##### 2.6.4.2. Kilo kontrolü sağlamanın kan basıncı üzerine etkisi

Obezite durumunun kan basıncı yüksekliğine neden olabileceğinden daha önce bahsetmiştik. Aynı şekile kilo verme ile tansiyon değerlerinde düşüşler gözlenmiştir. Yapılan bir meta analiz çalışmasında diyet uygulaması sonrası kilo



kontrolü sağlanması ile sistolik KB'ında ortalama olarak 6 mmHg, diyastolik KB'nda ise ortalama 3,5 mmHg düşüş olduğu gösterilmiştir (60).

#### 2.6.4.3. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçların kilo üzerine etkisi

Hipertansiyon tedavisi için kullanılmakta olan birçok medikal ajan bulunmaktadır. Diüretikler, ACEİ, ARB kalsiyum kanal blokörleri ve bata blokörler örnek olarak sayılabilir. Bu ilaçlardan beta blokörler ve diüretiklerin glukoz metabolizmasını bozucu yönde etkileri olabileceği gösterilmiş olup özellikle beta blokörlerin obezite gelişimine katkıda bulunabileceği düşüncesi ile obez bireylerde antihipertansif tedavide öncelikli olarak ACEİ, ARB, kalsiyum kanal blokörü gibi ilaçların kullanılması tavsiye edilmektedir. Eğer betablokörlerin kullanılması gerekiyorsa ilk seçenek olarak nebivolol yada karvedilol tercih edilmesi önerilir (7).

#### 2.6.5. **Kardiyovasküler Hastalık ve Mortalite**

Günümüze kadar yapılmış olan çalışmalarda kardiyovasküler hastalıkların obezite ile doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir. Obez bireylerin; ateroskleroz, HT, atrial fibrilasyon gibi ritim bozuklukları ve KAH gibi morbidite ve mortalitesi yüksek hastalıklara yakalanma olasılığı artmaktadır. Yapılan çalışmalar ile kişinin 10 kg'lık ağırlık artışı ile diyastolik kan basıncında 2,3 mmHg, sistolik kan basıncında 3 mmHg ve KAH gelişme riskinde %12'lik artış olduğu görülmüştür. Araştırmalar obez olmanın ilerleyen süreçte mortalite oranının artışına ve dolayısı ile hayat süresinin kısalmasına neden olabileceğini göstermektedir (59).

KAH gelişiminin ilk aşamasını oluşturan ateroskleroz ile obezitenin, ortak patofizyolojik mekanizmalarından biri de dislipidemidir. Bireylerde serbest yağ asidi ve LDL artışı ile vücutta inflamasyon çoğalır; bu da insülin direnci, tip 2 DM ve obezite gelişimine sebep olur. Bilindiği üzere adipoz dokudan salınan bazı adipositokinler insülin direnci oluşturarak, endotel tabakasında bozukluklara yol açarak, koagülasyona yatkınlığı arttırarak ve sistemik inflamatuar oluşumu arttırarak ateroskleroz gelişimine sebep olur. Obezitede birçok proinflamatuar markırın salınımının arttığı bilinmektedir. High sensitive C reaktif protein (hs-CRP), interlökin-6 (IL-6) ve IL-18 gibi biyomarkırlar bunlara örnek olarak gösterilebilir. Araştırmalarda şişman bireylerin kilo vermesi sonrası vücutta proinflamatuar değerlerde ve insülin direncinde azalma saptanırken bir adipositokin olan adiponektinin düzeyinde artış olduğu tespit edilmiştir (55).

Obezitenin KAH riski gelişiminde risk faktörü olduğu bilinmektedir; ancak bağımsız olarak risk faktörü olarak değerlendirilebilmesi için en az 20 yıl boyunca obezitenin süregelen olması gerekmektedir. Obezitenin eşlik ettiği koroner arter hastalıklarında daha ciddi düzeyde endotel fonksiyon bozukluğu bilinmektedir (7).

Yüz milyondan fazla hastanın toplandığı bir çalışmada, ST yükselmesiz koroner sendromlu (NSTEMI) olan vakalar incelendiğinde, genç yaş grubunda olup NSTEMI geçiren vakaların büyük miktarının obez olduğu saptanmıştır. Obezitenin diğer akut kardiyovasküler olayların gelişiminde de etkili olduğu görülmüştür. Serebrovasküler olay gelişimine neden olabilecek durumlar ile ilgili yapılan bir araştırmada bireylerin VKİ'ndeki bir birimlik bir yükselişin iskemik ve hemorajik serebrovasküler olay geçirme riskini sırasıyla %4 ve %6 oranında yükselttiği tespit edilmiştir (7).

Obezlerde ölüm oranları çelişkili olabilmektedir. Aşırı zayıf ve obez olan grupta mortalite oranı arttığı görülürken normal kilolu grup ile fazla kilolu grup arasında mortalite açısından ciddi fark tespit edilmemiştir. NHANES I-III araştırmasında fazla kilolu olan grupta normal kiloda olan gruba kıyasla mortalite oranının azalmış olduğu saptanmıştır, aynı çalışmada evre-I obezitede mortalite oranında fark bulunamazken evre II-III obezitesi olan grupta mortalitenin artmış olduğu tespit edilmiştir (56).

Özetle belirtmek gerekirse obezite morbidite ve mortalitesi yüksek birçok hastalığa sebep olabilmektedir. Sıklığı giderek artan bu hastalığın patofizyolojisinin iyi bir şekilde anlaşılıp takip ve tedavisinin dikkatlice yapılması gerekmektedir. Hastalar düzenli olarak KAH, hiperlipidemi, insülin direnci ve HT gibi risk faktörleri açısından taranmalıdırlar (7).

#### **2.6.6. Alkolik Olmayan yağlı Karaciğer Hastalığı**

NASH (Non Alkolik Steato Hepatit) kronik karaciğer hasarının dünya çapında bilinen en sık sebebidir. Eğer NASH vakaları tedavisiz kalırlarsa ilerleyen süreçte karaciğer yetmezliği, siroz ve karaciğer kanseri gelişimine sebep olabilmektedir. Kriptojenik siroz diye adlandırdığımız, tanısı belli olmayan sirozun aslında NASH (Non Alkolik Steato Hepatit) kaynaklı olduğu yapılan incelemeler sonucunda keşfedilmiştir. Bu sebeple NASH'in oluşumunun önlenmesi ve hastalığın tedavisinin düzenlenmesi önem arz etmektedir (61).

NASH gelişiminde birçok kalıtsal ve çevresel faktörler suçlanabilmektedir. Bu faktörlerden biri olan obezite NASH gelişme riskini 3,5 kat arttırabilmektedir. NASH tanısı koyulurken hastanın organik karaciğer patolojisine (enfeksiyon, tümör gibi) sahip olmaması, doğumsal olarak karaciğer gelişim defekti bulunmaması ve kronik alkol kullanımı (haftalık alkol alımı erkeklerde 21 birimden fazla, kadınlarda ise 14 birimden fazla olması ve bu durumun en az 2 yıl boyunca sürmesi) olmadığına ispatlanması gerekmektedir (7).

Obez olup karaciğer enzimleri yüksek olan bireylerde NAYKH riski açısından hepatobilier ultrason ile bakılmalı ve klinik tedavi açısından faydalı olabileceği düşünülen vakalara karaciğer biyopsisi yapılmalıdır (7).

#### **2.6.7. Obezite ve polikistik over sendromu (PKOS)**

PKOS fertil çağıdaki kadınlarda sıklıkla karşımıza çıkabilen, beraberinde birçok metabolik ve hormonal bozukluğun eşlik edebildiği bir hastalıktır. İnsülin direnci, tip 2 DM, HT ve kardiyovasküler hastalıkların gelişim riskini arttırabilmektedir (57).

PKOS'un yapılan araştırmalarda, normal kiloda kişilerde de görülebmesine rağmen, fazla kilolu ve obez olan grupta görülme sıklığı daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca obez olan, özellikle abdominal obezitesi olan bireylerde hirsütizm ve menstrual bozukluk gibi şikayetler daha sıklıkla karşımıza çıkmaktadır (7).

#### **2.6.8. Kadın infertilitesi**

Araştırmalarda obezitenin infertiliteye sebep olabileceği gösterilmiştir. Bunda birçok faktör rol oynamaktadır. Adiposit hücreleri tarafından salgılanan adipositokinler gonad hücrelerinde olumsuz etkilerin oluşumuna sebep olurlar. Obezite ile arttığı bilinen leptin hipotalamo-hipofizier sistemi etkileyerek ovaryan gelişimi inhiber ederken, aynı zamanda LH uyarımını arttırarak insüline bağlı granüloza ve teka hücrelerinde steroid sentezini arttırır. Özellikle abdominal obezitede artan insülin direnci, hastalarda seks hormon bağlayıcı globülin düzeyinde azalmaya neden olmakta ve buna sekonder hiperandrojenemi gelişebilmektedir. Bu durum ise granüloza hücre ölümüne sebep olarak anovulasyona neden olur (57).

#### **2.6.9. Erkek hipogonadizmi**

Obez bireylerde testosteron düzeyinin normal kiloda erkeklere göre daha az düzeyde olduğu saptanmıştır. Bundan birkaç mekanizma sorumlu tutulmaktadır.

Kadın infertilitesinde de belirttiğimiz gibi, artan insülin direnci seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeyinde azalmaya sebep olmaktadır. SHBG’de olan azalma kişilerin testosteron düzeyinde azalmaya sebep olmaktadır. Ayrıca obezite ile birlikte artan yağ dokusundan aromataz enzimi ile testosteron periferde östrojene dönüşmektedir. Artan östrojen negatif feedback ile LH salınımını baskılamakta ve sonuç olarak testosteron salınımında azalma olmaktadır (56).

Obez erkeklerde testosteron seviyesinin düşük olabileceği, hipogonadizmin oluşabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu sebeple obez erkeklerin rutin polk kontrolünde bu açıdan da sorgulanıp gereği halinde tetkikleri yapılmalıdır (7).

### **2.6.10. Uyku Apne ve Solunum Yolu Hastalıkları**

#### **2.6.10.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS)**

OSAS, üst hava yollarının kısmi ya da tama yakın düzeyde tıkanıklığı ile karakterize, kişilerde uyku esnasında hipoksi/reoksijenizasyon ile sonuçlanan tekrarlayıcı bir sendromdur (7).

Obezite ile hava yollarında yağ depolanması ve hacimde azalma olabilmektedir. Ayrıca obezite ile artan inflamatuvar sitokinler, alveoller üzerinde olumsuz etkilere yol açabilmektedir. Yapılan araştırmalarda OSAS’ın kişilerde leptin düzeyini azaltıp ghrelin düzeyini arttırdığı ve bu yolla kilo alımını daha çok tetikleyebildiği görülmüştür. Kısacası OSAS obeziteye, obezite de OSAS oluşumuna katkıda bulunarak kısır bir döngü oluşturmaktadır (7).

OSAS’ın önlenmesi ve tedavi edilebilmesinde en önemli parametrelerden biri de obezitedir. Kiloda %10 kg’lık bir artış OSAS olma riskini %30 attırmaktadır. Normal kiloda olan bireylere göre VKİ >29 kg/m<sup>2</sup> olanlarda OSAS gelişme riski 10 kat arttığı bilinmektedir. Obez bireylerin ortalama %10 kilo kaybı ile uyku apne sendromu gelişme riskinin yarı yarıya azaldığı gösterilmiştir (7).

#### **2.6.10.2. Astım ve allerjik hava yolu hastalığı**

Obezite inflamatuvar ve noninflamatuvar mekanizmalarla astım ve reaktif hava yolu hastalığı gelişimine sebep olabilir ve aynı zamanda astımın şiddetinin artmasına ve tedavi yanıt oranının azalmasına sebep olabilir (7).

### **2.6.11. Osteoartrit**

Osteoartrit sık görülen ve önemli morbiditeye neden olabilen bir hastalıktır. Genellikle 60 yaş üzerine görülme sıklığı artmaktadır. Günümüzde beklenen yaşam

süresin uzaması ve artan obezite sıklığı ile doğru orantılı olarak osteoartrit görülme sıklığında artış olmaktadır. Osteoartrit ağrı ve hareket kusuruna sebep olabilen ve toplumda sık görülebilen bir eklem hastalığıdır. Vücut kitle indeksindeki artış ile beraber kalça, omurga, diz gibi ağırlık taşıyan bu eklemlerde uzun vadede kıkırdak yapının aşındığı ve eklemlerin dejene olduğu görülmektedir (54).

## **2.6.12. Obezite ve Gastrointestinal Problemler**

### **2.6.12.1. Gastroözofajiyal Reflü Hastalığı (GÖRH)**

Obezitede artmış intagastrik basınç ve özefagus sfinkter yapısında bozulma nedeni ile GÖRH sıklığı artmaktadır. Hastalar, mide içeriğinin özefagusu reflüsü nedeni ile sıklıkla retrosternal yanma, regürjitasyon ve epigastrik ağrı şikayeti gibi semptomlarla doktora başvururlar (61).

### **2.6.12.2. Safra kesesi taşı**

Obezitenin, kolesterol yüksekliği ve metabolizmayı yavaşlatması gibi nedenler dolayısıyla genç yaş grubunda bile safra kesesi taşına neden olduğu bilinmektedir. Obez olan bireylerde safra kesesi taşı oluşturma ihtimali toplumun diğer kesimlerine kıyaslandığında 4-6 kat daha fazla olabildiği bilinmektedir (61).

### **2.6.12.3. Pankreatit**

Günümüzde erişkin yaş grubunda pankreatitin en sık sebeplerinde biri olan safra kesesi taşının, obezite ile olan ilişkisinden yukarıda bahsedilmiştir. Obezitede pankreatit gelişim riskini arttıran bir diğer faktör de hipertrigliseridemidir. VKİ'den bağımsız olarak abdominal obezitenin varlığı ve VKİ >30 kg/m<sup>2</sup> olması sonucu plazmada artış gösteren adipokinler ve sitokinler pankreasta yağ dokusunda artışa ve inflamasyona neden olarak pankreatit riskinde artışa sebep olmaktadır (61).

## **2.6.13. Depresyon ve Diğer Psikolojik Bozukluklar**

Literatürde yapılmış olan çalışmalar incelendiğinde obezitenin depresyon riskini arttırdığı; aynı zamanda depresyonun obezite gelişimi için etkili bir faktör olduğu tespit edilmiştir. Niceliksel olarak ele alındığında obez bireylerde zaman içinde depresyon gelişmesi riskinin %55 oranında arttığı; depresif bireylerin obez olma riskinin ise %58 oranında arttığı belirtilmiştir. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) araştırmasında depresif duyu durumunda olan kişilerin %43'ünde obezitenin de olduğu saptanmıştır. Fazla kilolu olmak ve obezite depresif duyu durum ile yakın ilişkili olarak değerlendirilmiştir (7).

Zayıf olmanın güzellik olarak nitelendirildiği toplumlarda obez olan bireyler ciddi bir toplum baskısı altında olmaktadır. Bu durum, kişilerin depresif duygu durumunun oluşumuna sebep olabilmektedir. Bir diğer yandan obez olan bireylerde insülin direnci gelişimi ile hipotalomo-hipofizier aksta dengesizliklerin yaşanması obezitesi olan bireylerde duygu durumunda da değişimlere yol açabilmektedir (7).

#### **2.6.14. Obezitenin kanser ile ilişkisi**

Obezitenin birçok kanser türü ile ilişkisi olduğu bilinmektedir. Postmenapozal meme, böbrek, kolon ve özefagus maligniteleri obezite ile yakın ilişkisi olabileceği dşnelen kanser türleridir. Obez bireylerde, yağ hücreleri tarafından kana salınan çeşitli hormonlar ve bazı büyüme faktörlerinin çok fazla miktarlarda ve sürekli olması, hücreleri daha fazla büyümeleri ve bölünmeleri yönünde uyarmakta ve bu durum kanser oluşumunu tetiklemektedir. Obezitenin düzeyi yükseldikçe malignite gelişim riskinde de artış olduğu gösterilmiştir (54).

Obezitede artmış inflamasyon, kronik hipoksi gibi nedenler kanser gelişimine yola açabilmektedir. Ayrıca obezite ile birlikte artış gösteren insülin direnci IGF-1 yolağını aktive ederek kanser gelişimine neden olabilmektedir. Çalışmalarda yağ dokusundan salınan adipositokinlerin de malignite ile ilişkileri araştırılmıştır. Leptin düzeyi ile kolon, prostat ve meme kanseri arasında pozitif yönde korelasyon tespit edilirken, prostat, meme, kolon ve endometrium kanseri ile adiponektin arasında negatif yönde ilişki tespit edilmiştir (54).

### **2.7. Obezitenin Tedavisi**

#### **2.7.1. Obezitede tıbbi beslenme tedavisi**

Obezite ile mücadele devletlerin obezitenin neden olduğu birçok sağlık problemine harcayacağı maliyetin azalmasına ve bireylerin daha sağlıklı bir ömür geçirerek beklenen yaşam süresinin uzamasına vesile olacaktır (7).

#### **2.7.2. Sağlıklı ağırlık kaybı için tıbbi beslenmenin ana ilkeleri**

Obez bireylerde beslenme düzeninin oluşturulmasının amacı şunlardır;

1. Kişilerin yeme alışkanlıklarının günlük ihtiyaı olan protein, yağ, karbonhidrat, vitamin ve mineralleri dengeli biçimde kapsayacak şekilde sağlıklı beslenme düzeninin oluşturulması ve bu alışkanlığın yaşam boyu devam ettirilmeye çalışılması gerekmektedir.

2. Vücut ağırlığını ve VKİ'ni hedeflenen düzeye indirmek,

3. Çocuklarda normal büyüme ve gelişimi sağlayacak şekilde beslenme alışkanlığının kazanılması hedeflenmektedir.

### **2.7.3. Obezitede tıbbi beslenme tedavisinin düzenlenmesi**

Bireyin bazal metabolizma hızının altına inmeyecek şekilde, günlük kalori alımında yaklaşık 500-1000 kcal'lik bir azalma ile kilo verme sağlanabilir. Burada dikkat edilmesi gereken nokta bu beslenme biçiminin yaşam tarzı haline getirilip sürekli uygulanmaya çalışılmasıdır (7).

Obezite tedavisinde diyet yaparken günlük almamız gereken yağ, karbonhidrat ve protein oranına dikkat etmemiz gerekmektedir. Diyetin %60'ı karbonhidratdan %25'si yağdan ve %15'i de proteinden oluşmalıdır. Bu oran dikkate alınmadan yapılan diyetler sonucu yağda eriyen vitaminlerin emilim problemleri gelişmekte ve bu duruma sekonder vücutta vitamin eksiklikleri oluşabilmektedir. Genel olarak bazal metabolizma için gerekli olan kaloringin altına inilmedikçe vitamin düzeylerinde eksiklik görülmemektedir. Günlük almamız gereken karbonhidratı bal, reçel gibi basit karbonhidratlardan değilde kurubaklagil, tam tahıllı ürünlerin içindeki gibi kompleks karbonhidrat içeren besinlerden sağlamamız gereklidir. Kahvaltıda tükettiğimiz zeytin ve peynirin içinde de olan tuz dahil ettiğimizde günlük 5-6 gram kadar tuz kullanılması gerekmektedir. Bilindiği üzere erişkin bir bireyin vücudunun ortalama %50 si sudan oluşmaktadır. Sağlıklı bir vücut için (ek bir kronik hastalık olmadığı sürece) günlük en az 2 litre su alınmalıdır (7).

İnsan vücudunda anabolik ve katabolik fonksiyonların düzgün bir biçimde sürdürebilmesi için protein, karbonhidrat, yağ, vitamin ve minerallerin dengeli bir şekilde alınması ve tüketilmesi gerekmektedir. Bu sebeple uzman kişilerin gözetimi altında olmadan yapılan bazal metabolizma altında olan kalorili diyetlerin kişide telafisi mümkün olmayan sağlık problemlerine yol açabileceği göz önünde bulundurularak mutlaka uzman kişiler denetiminde kişinin komorbiditesi, fiziksel aktivitesi, yaşam koşulları, kültürel alışkanlıkları dikkate alınarak, diyet programına başlanması gerekmektedir (7).

Sık aralıklarla beslenilmeli ancak öğün miktarının az olmasına dikkat edilmelidir. Günde ortalama 4 ya da 6 kez olacak şekilde öğün saati oluşturulmalıdır. Öğünler arasındaki sürenin 4 saati aşmamasına özen gösterilmelidir.

Unutulmamalıdır ki, beslenmenin sık aralıklarla yapılması sayesinde fazla gıda alımı ve aşırı acıkmanın önüne geçilebilmektedir (7).

#### **2.7.4. Obezite tedavisinde egzersiz**

Akut dönemde risk etmenlerinin artış gösterme ihtimali nedeni ile egzersizin belli bir oranda kilo verdikten sonra stabil olunan dönemde yapılması önerilmektedir.

Obezite tedavisinde haftada 75 dk yüksek yoğunluklu ya da haftada 150 dk orta yoğunluklu egzersiz yapılması önerilmektedir. Egzersiz ile kişilerde DM, HT, dislipidemi, insülin direnci gibi hastalıkların oluşum riski azalır. Aynı zamanda kişi sporla kas gücünü artırır, hareket esnekliği artar, kilo verir ve kendine olan güveni artmış olur (7).

#### **2.7.5. Obezitede farmakolojik tedavi**

##### 2.7.5.1. Obezite tedavisinde kullanılan medikal ilaçlar, etki güçleri ve kullanım süreleri

Obezite tedavisinde kullanılan medikal ilaçların onay alabilmesi için 3 ay içinde en az %5 kilo kaybı sağlatması gerekmektedir. Obezite tedavisinde kullanılan ilaçlardan beklenenler aşağıda maddelerde özetlenmiştir.

- Hedeflenen sürede etkin kilo kaybı sağlanması
- Hedef kiloya gelindiği zaman bu kiloda sabit kalabilmeyi sağlaması
- Alınan ilaçların uzun vadede kullanımında yan etki oranının minimum olması ve kardiyak açıdan güvenilir ilaçlar olması
- Uzun süreli kullanımda tolerans geliştirmemesi
- Bağımlılık yapıcı etkilerinin olmaması ve kötüye kullanıma sebep olabilecek özellikte olmamaları gerekmektedir.

Bununla beraber bu farmakolojik ajanlar kilo vermede tek başına kullanılabilecek bir yöntem değildir. Kişilerin öncelikli olarak mutlaka yaşam tarzı değişikliği yapmaları gerekmektedir (7).

#### **Tablo 2.6. Obezitede farmakolojik tedavi verilme kriterleri**

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. VKİ <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> olup, diyet uygulaması, spor aktivitesi ve hayat tarzı değişikliğine rağmen kilo kontrolü sağlanmayan hastalar</li><li>2. VKİ 27-29,9 kg/m<sup>2</sup> düzeylerinde olup, obeziteye sıklıkla eşlik eden( Tip 2 DM, KAH, inme, hiperlipidemi, OSAS, HT ) gibi ek hastalıkları olan olgular</li></ol> |
|--|



Medikal tedavi alan hastaların, kilo kaybının değerlendirilmesi için tedavinin başlangıcından 3 ay sonra değerlendirilmesi gerekmektedir. Diyabetik olmayan bireylerde %5'ten fazla, diyabetik kişilerde ise %30'dan fazla kilo kaybı sağlanmışsa tedavi etkin olarak kabul edilip tedaviye devam edilebilir. Hedefimiz 6. ayın sonunda ortalama olarak %10-15'lik kilo kaybı sağlayarak, kişilerin birçok komorbid hastalık riskini azaltmaya çalışmaktır. Farmakoterapinin bir yıl boyunca sürdürülerek kilo kaybı %10 ve üzerinde ise tedavi 2 yıla kadar devam ettirilebilir. Eğer yaşam tarzı değişikliği ile kilo kaybı devamı sağlanabilecek ise medikal tedaviye ara verilebilir veya sonlandırılabilir (7).

### **2.7.5.2. Obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar**

#### **2.7.5.2.1. Orlistat**

Uzun zincirli trigliseritlerin emilimi için gerekli olan gastrik ve pankreatik lipazlara bağlanarak inhibe eder ve yağ emilimini azaltır. Gastrointestinal sistemde etkili olup çok az miktarda dolaşıma geçer. Sistemik etkisi azdır. Yağ emilimini %30 azaltarak yağdan gelen enerjiyi %30 azaltmış olur. Yağlı defekasyon, gaita ve gaz inkontinansı gibi yan etkileri olabilir. Uzun süreli kullanımda yağda çözünen vitaminlerin eksikliği görülebilir, bu sebeple orlistat tedavisi alırken ek olarak vitamin takviyesi verilmesi önerilir. Günde 3 kez yemeklerle birlikte alınması önerilir. Sistemik etkisinin olmaması, alkol ve madde bağımlılığı gibi durumlardan etkilenmemesi ilacın avantajlarıdır (7).

#### **2.7.5.2.2. Liraglutid**

Liraglutid diyabet tedavisinde kullanılan bir ajan olun GLP-1 reseptör agonistidir. Liraglutid gastrik boşalmayı azaltarak iştah azaltır ve aynı zamanda insülin salınımını artırır ve glukagon salınımını baskılar. SCALE çalışmasında obez kişilerde liraglutid tedavisi ile ortalama olarak %8 düzeyinde kilo kaybı sağlanabilmiştir. Liraglutid en sık yan etkisi bulantı, kusmadır; ancak bu yan etkiler genellikle geçicidir. En çok korkulan yan etkisi pankreatit ve tiroid kanseri riskinde artış yapma ihtimalidir. Türkiyede ruhsat almış olup geri ödeme kapsamına henüz girmemiştir (7).

#### **2.7.5.2.3. Lorkaserin**

Serotonin yapılan çalışmalarda gıda alımını azalttığı için serotonin reseptör agonistleri obezite tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Lorkaserin de selektif serotonin tip 2C reseptör agonisti olup obezite tedavisinde kullanılabilir. Lorkaserin HbA1c ve AKŞ düzeylerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. İlacın bağımlılık potansiyeli olabileceği için madde ve alkol bağımlılarında kullanılmaması önerilir. İlacın etkinliği 3 ay sonra değerlendirilmelidir. Eğer istenen kilo kaybı sağlanamamış ise ilaç kesilmelidir. Hastalarda öfori, bulantı, kusma, baş ağrısı gibi yan etkiler görülebilir (7).

#### 2.7.5.2.4. Fentermin

Fentermin norepinefrin salınımını arttırarak iştahta azaltmaya yol açan amfetamin analogudur. Uzun vadeli kullanımında pulmoner hipertansiyon ve kalp kapak problemlerine yol açabilmektedir. Bu durumdan ötürü koroner arter hastalığı, ritim bozukluğu, serebrovasküler hastalık, kontrolsüz hipertansiyon gibi durumlarda kullanılmaması gerekmektedir. Yapılan araştırmalarda 6 aylık kullanım sonrası ortalama %7 kilo kaybı saptanmıştır. Fenterminin bağımlılık yapıcı etkisi düşüktür (7).

#### 2.7.5.2.5. Dietilpropion

Dietilpropion, dopamin ve norepinefrin salınımını arttırarak ve geri emilimlerini inhibe ederek amfetamin benzeri etki gösteren sempatomimetik bir amindir. Diğer amfetamin benzeri ilaçlarda bahsedildiği gibi uzun vadeli kullanımlarında pulmoner hipertansiyon ve kalp kapak problemlerine yol açabilir. İlacın bir yıllık kullanımı ile ortalama %10'luk kilo kaybı sağlandığı gösterilmiştir (7).

#### 2.7.5.2.6. Fentermin / topiramet

Fentermin sempatik sinir sistemini uyararak norepinefrin salınımını arttırıp iştahı baskılayan bir amindir. Topiramet ise fruktoz yapıda bir monosakkarittir. Karbonik anhidrazı inhibe edip, voltaj bağımlı iyon kanallarını düzenler. Bu iki ilaç berebar kullanıldıklarında iştahı baskılayarak kilo vermeye yardımcı olur. Yapılan araştırmalarda ilacın bir yıllık kullanımı sonrası plasebo kullanımına kıyasla ortalama olarak %8'lik bir kilo kaybı sağlamıştır (7).

Bu kombine ilacın hipertiroidi, yüksek göz tansiyonu ve hamilelik gibi durumlarda kullanımı kontrendikedir. Sempatik aktiviteyi arttırdığı için görülen en

sık yan etki ağız kuruluğu ve taşikardidir, parastezi ve kabızlık da görülür. Ayrıca kişilerde kognitif bozukluklara da sebep olabilir. Topiramatin karbonik anhidraz inhibitörü olması sebebi ile buna bağlı elektrolit bozukluğu (bikarbonat ve potasyum düşüklüğü gibi) ve nefrolitiazis gelişiminde artış olabilmektedir. Bu sebeple ilacın kullanımı sırasında serum biyokimya ve kan gazı takibi yapılmalı, eksiklik olması halinde replase edilmelidir (7).

#### 2.7.5.2.7. Naltrekson/ bupropion

Naltrekson  $\beta$ -endorfinin  $\mu$ -opioid reseptör üzerine olan etkisini artırır; aynı zamanda afyon ve etanol bağımlılığı gibi durumlarda tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Bupropion ise noradrenalin ve dopamin transportlarını inhibe eden bir ajandır ve bu da sigara bağımlılığı tedavisinde kullanılabilen bir ajandır. Bu kombine ilaç anoreksijenik yolağı aktive ederek obezlerde davranış değişikliğine ve iştah baskılanmasına sebep olur (7).

56 hafta süren çalışmada bu kombine ilaç kullanımı ile ortalama olarak %8 oranında kilo kaybı olduğu saptanmıştır (7).

Bildirilen en sık yan etkileri kabızlık, baş ağrısı ve emezistir. Daha az sıklıkla insomnia, ağız kuruluğu ve kusma olmaktadır (7).

#### **2.7.6. Obezitede cerrahi tedavi endikasyonları**

Obezite tedavisinde temel tedavi yaklaşımı diyet düzenlemesi, fiziksel aktivite ve yaşam tarzı değişikliğidir. Tüm bu faktörlere dikkat etmesine rağmen kilo veremeyen kişilere önce farmakolojik tedavi başlanır, bununla da kilo kontrolü sağlanamamış ise bariyatrik cerrahi yöntemlerinin kullanılması düşünülebilir (7).

#### **Tablo 2.7. Bariyatrik cerrahi tedavi endikasyonları**

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. VKİ <math>\geq 40</math> kg/m<sup>2</sup> olması (bu düzeyde komorbid hastalık olmasına gerek yoktur, ancak komorbid bir durum da var ise cerrahiye engel olup olmayacağı açısından değerlendirilmelidir)</li><li>2. VKİ <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup> olması ve obeziteye sıklıkla eşlik eden komorbid hastalıklardan (tip 2 DM, HT, hiperlipidemi, OSAS vb.) en az birinin eşlik etmesi gerekir.</li></ol> |
|---|

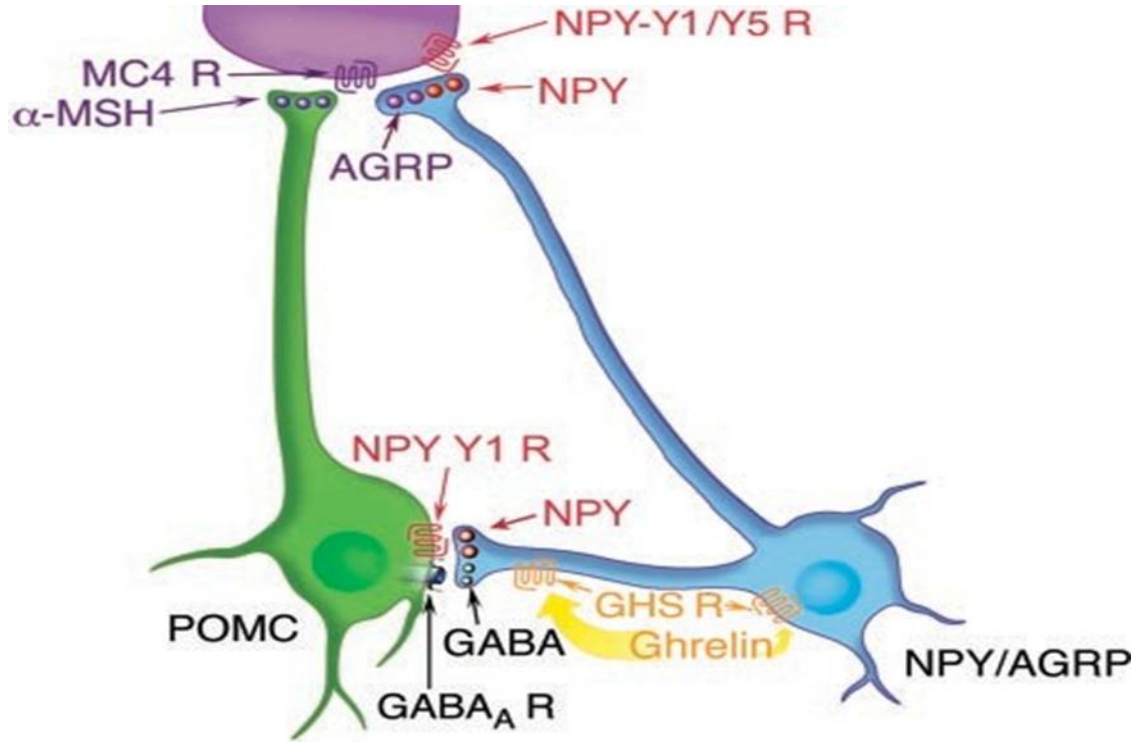
Bariyatrik cerrahiye; endokrinolog, obezite cerrahı, psikiyatrist, gastroenterolog ve kardiyoloğun bulunduğu bir konseyde karar verilmelidir. Bölgesel

yağ alma cerrahi uygulamalarının (liposuction vs.) obezite tedavisinde yeri yoktur (6).

## 2.8.Ghreltin

Özellikle mide antrum ile fundusundan sentezlenen ve 28 amino asitten oluşan ghreltin, çalışmalarda en önemli oreksijenik hormon olarak tespit edilmiştir (62, 63). Mide boşken salınır ve en yüksek seviyesine yemek öncesinde ulaşır (19). Primer olarak mide dışında küçük miktarlarda hipotalamus, hipofiz, böbrek ve plasentadan da salınır. Ghreltinin kendisinden önce hipofizde büyüme hormonu sentezinde görev alan reseptörü keşfedilmiştir. Ghreltin, hipotalamusta büyüme hormonu sentez reseptörü (GHS-R)'yi aktive ederek burada bulunan ve iştahı artıran NPY/AgRP nöron grubunu uyarır. Yağ oksidasyonunu azaltarak yağ doku miktarını artırır (16, 18). Arttırdığı büyüme hormonu sekresyonu ile dokularda besin birikimini artırır (62). Enerji homeostazı, uyku düzenlemesi, tat duyusunun artması, glukoz ve lipid regülasyonu, kas atrofisine karşı koruma ve kardiyovasküler fonksiyonun düzenlenmesi ve midede ülserle karşı koruma görevleri de vardır (16, 18, 64). İştahı, mide boşalmasını, intestinal motiliteyi ve gastrik asit sekresyonunu artırır (19).

Şekil 2.3. Ghreltinin etki mekanizması



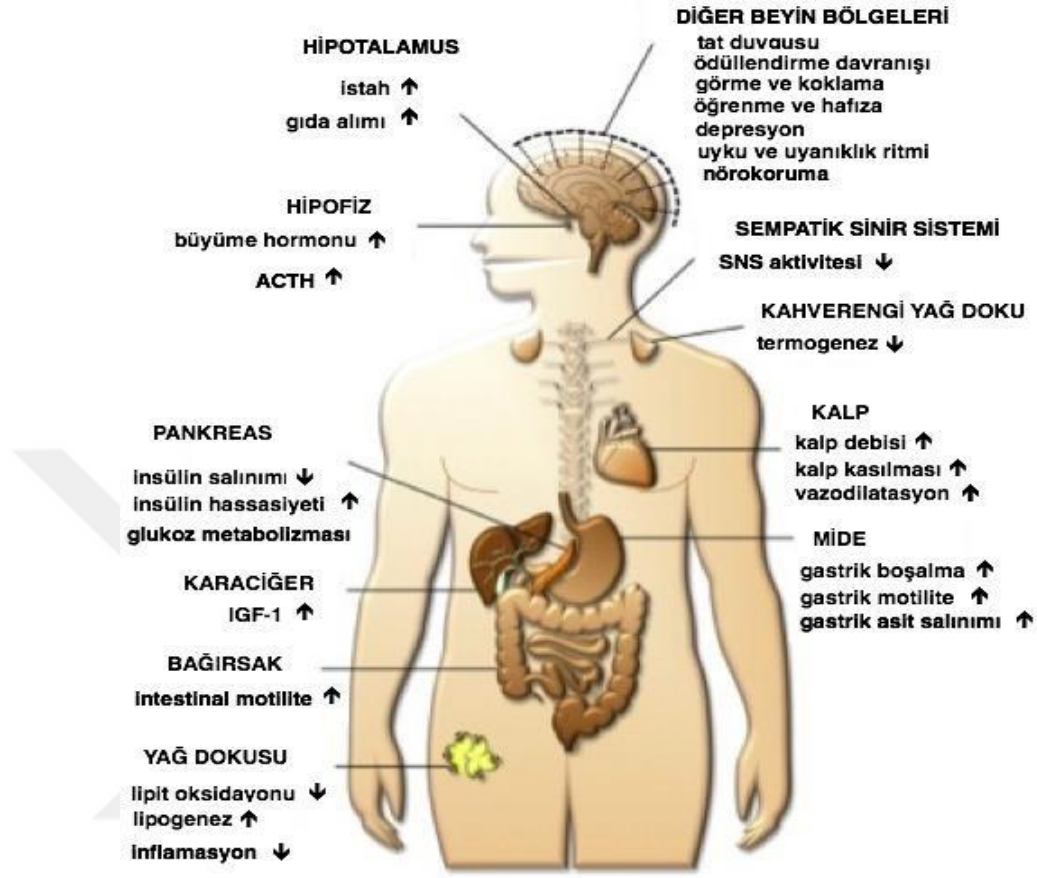
Ghrelin, gastrointestinal sistemin tek anabolik hormonudur. Vücut ağırlığının ve yağlanmanın artmasını sağlar. Leptinin aksine yağ dokusu kütlesi ile ters orantılıdır ve kıtlık durumunda enerji homeostazını ayarlar (16).

Plazma ghrelini en yüksek düzeylerine açlıkta (öğün öncesi) ulaşırken en düşük seviyeleri yemek sonrası birinci saatte görülür (19, 65). Malnütre bireylerde ghrelin belirgin yüksek, obezlerde ise düşük bulunmuştur (66). Dolaşımdaki ghrelin düzeyinin yaşla korele olduğu gösterilmiştir (65). Cinsiyet ile ilişkisi gösterilememiştir (66).

Gastrik mukozal dokuda ghrelinin yanı sıra Ghrelin O-açıltransferaz (GOAT) düzeyi ve aktivasyonunun da obezite gelişiminde etkin olduğunu düşünülmekte; ancak henüz bu yönde yeterli çalışma bulunmamaktadır (62). Yapılan çalışmalarla ghrelinin postprandiyal dönemdeki düzeyine bakılarak obeziteyle ilişkisi araştırılmıştır. Beslenme sırasında alınan karbonhidratların yağa göre ghrelin düzeyinde daha fazla baskılanmaya neden olduğu gösterilmiştir. Obezler ile normal kilolu bireylerin postprandiyal dönemlerdeki ghrelin seviyeleri takip edildiğinde, alınan besin ne olursa olsun obezlerdeki ghrelinin baskılanmasının yetersiz olduğu tespit edilmiştir. Obezlerdeki ghrelinin bazal seviyeleri normal bireylere göre düşük olmasına rağmen postprandiyal cevabın yetersiz olması besin alımına devam edilmesinde ve obezite gelişiminde temel patofizyolojik olay olarak değerlendirilmiştir (67-70).

Obezitenin tedavisinde ghrelin önemli bir yere sahiptir ve kullanılan seçenekler ile ghrelin arasındaki ilişkilere bakılmıştır. Yapılan bir meta-analizde egzersizin ghrelin seviyesini baskıladığı ve bunun sürekli hal alması durumunda kişilerin kilo verdiği saptanmıştır (63).

Şekil 2.4. Ghrelinin fizyolojik etkileri



## 2.9. Leptin

Leptin 167 aminoasitten oluşan, başta adiposit doku hücreleri olmak üzere az miktarda da mide, iskelet dokusu ve plasentada üretilen nöroendokrin bir hormondur. İştah düzenleme ve enerji metabolizmasında önemli rol alır. Bu protein hipotalamusun yeme davranışını kontrol eden bölgesini kontrol etmekte ve böylece metabolizmanın idamesinde büyük rol oynamaktadır. Santral sinir sisteminde hipotalamustaki reseptörlerine bağlanarak yiyecek alımı için bir stimülatör olan nöropeptit Y (NPY) ve agouti ilişkili peptit (AGRP) ve oreksin hormonunun sentezini azaltır ve anoreksijenik faktörler olarak bilinen, kokain ve amfetaminle regüle edilen transkript (CART) ve proopimelanokortin (POMC) hormonunun sentezini indükler. Böylece iştahı baskılar ve enerji metabolizmasını artırır (71, 72). Yarılanma ömrü yaklaşık 25 dk olan bu protein yemeklerde 2-3 saat sonra salgılanmaya başlar, böbrek ve karaciğer metabolize olarak vücuttan atılır (73).

Leptin salınımı VKİ ve yağ dokusu ile direkt ilişkilidir. Aşırı yeme durumunda serum leptin konsantrasyonunun 12 saatte %50 arttığı, 24 saatlik açlık sonrasında ise serum leptin konsantrasyonunda %30 azalma olduğu gösterilmiştir (39). Leptin düzeyi ne kadar vücut yağı ve VKİ tarafından belirlense de, başka faktörler de leptin salınımı düzenlemektedir. Bu faktörlerden insülin, glukokortikoidler, prolaktin leptini stimüle eder; NPY, tiroid hormonları, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun zaman soğuğa karşı maruziyet ve katekolaminler leptini inhibe eder (74).

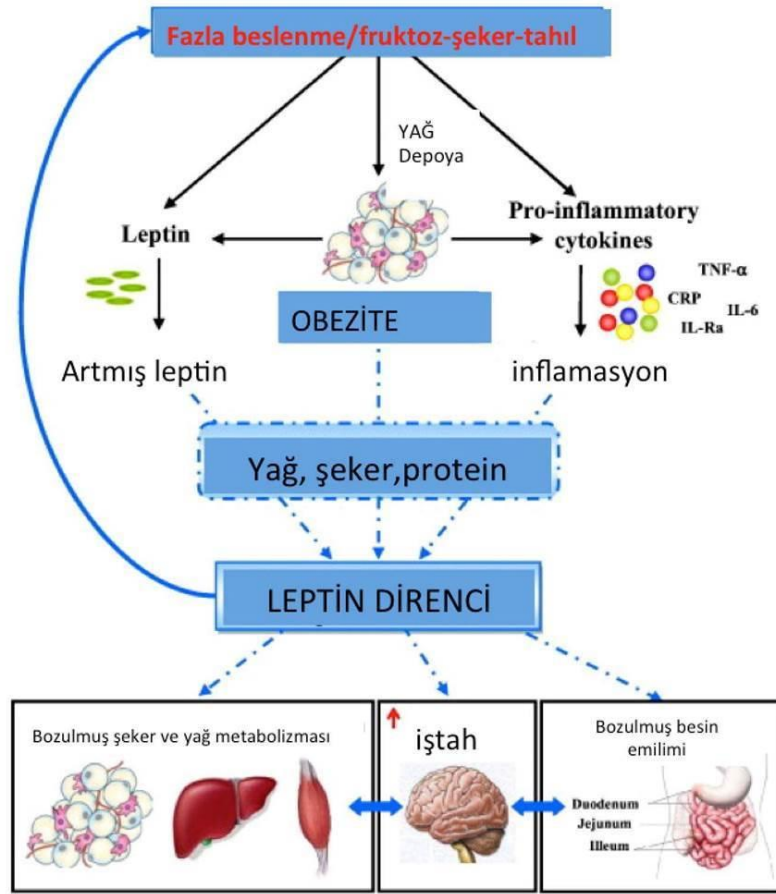
Leptin vücuttaki yağ miktarının sabit tutulmasında önemli bir rol oynamaktadır, leptin seviyesinin serum ve yağ dokusunda düşmesi, beyinde enerji açığı bulunduğuna işaret edip, iskelet kasları, karaciğer ve pankreasın beta hücrelerindeki hücre içi lipit düzeyini insülinle etkileşerek düşürmektedir. Leptin yağ depolanmasının düzenlenmesini sağlamakla beraber hayvanların iyi beslenememe durumlarına adapte olmalarında etkindir (75, 76).

Leptin geni (ob gene) 7. kromozom üzerinde bulunmaktadır. Leptin etkisini hücre yüzeyinde bulunan reseptörüne (Ob-R) bağlanarak gerçekleştirir. Ob-R başta santral sinir sistemi olmak üzere birçok dokuda eksprese olmaktadır (72).

Obezite varlığında adipoz doku ile orantılı olarak serum leptin seviyesi artmasına rağmen iştah azalması görülmemesi leptinin santral eksikliği ile açıklanmıştır (13). Ayrıca leptin geni veya reseptör mutasyonunun obeziteye yol açabileceği tespit edilmiştir (71). Düşük leptin düzeylerinin yanı sıra leptin kodlayan gen mutasyonları ve leptin reseptör düzeyinde olan bozukluklar obeziteye neden olabilmektedir (77-79).

Leptin geni ya da reseptör düzeyinde herhangi bir defekt olmaması durumunda ise aşırı beslenme ile leptin düzeyleri yükselmekte, insülin gibi zamanla leptin direnci de gelişebilmektedir. Obez hastalarda hiperleptinemi ile antropometrik ölçümler arasında korelasyon gösterilmiştir (79, 80). Reseptör düzeyinde gelişen leptin direnci ile birlikte ortaya çıkan hiperleptinemi, pankreas beta hücrelerinden sürekli insülin salınımına neden olur. Bu durum, zamanla gelişen ve tip 2 DM ile metabolik sendromun temel nedenlerinden olan insülin direncinin oluşum mekanizmalarından biridir (81, 82).

Şekil 2.5. Leptinin fizyolojik etkileri



Leptin eksikliği obezite ile sonuçlanmakta, son zamanlarda artık kabul görmüş bir gerçektir. Ob/ob farelerdeki “ nonsense” bir mutasyon obezite, daha fazla gıda alımı ve tip 2 DM ortaya çıkmasına yol açmaktadır ve bu farelerde adipositlerden leptin yapımı ve salgılanması bozuk ve yetersiz olduğu da saptanmıştır (83-85). Benzer şekilde leptine rezistans gösteren db/db fareler de obezdirler ve tıpkı ob/ob fareleri gibi bunlar da leptin yetersiz fonksiyon göstermektedir. Obez kişilerde leptin geninde henüz farelerdeki gibi bir mutasyon saptanmasa da serum leptin düzeyleri obezite göstergesi olan vücut yağ kitlesi ile pozitif bir ilişki göstermektedir. Ob/ob farelerde rekombinant leptin verilmesi ile gıda alımı, vücut kitlesi, insülin ve glukoz seviyelerinin azalması görülmektedir, oysa db/db fareler (leptin rezistansı) leptin verilmesi ile herhangi bir etkinin ortaya çıkmaması obezitede asıl problemin leptin eksikliğinden daha çok leptin rezistansı olduğunu düşündürmektedir (83, 86, 87).



Obez kişilerin birçoğunda serum leptin seviyeleri yüksektir ve kilo vermeye tekrar azalır, ayrıca serum leptin seviyelerinde obezler arasında cinse bağlı da fark mevcuttur. Buna göre leptin ile vücut yağ kitlesi ve VKİ arasındaki pozitif korelasyon kadınlarda erkeklerden daha belirgindir ve yapılan tetkikler sonucunda kadınlarda leptin seviyelerinin erkeklere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (83, 88-90). Obez kişilerdeki plazma leptin seviyeleri obez olmayanlara göre 5 kat kadar yüksek olsa da, serebral sıvıdaki leptin düzeylerinin sadece çok az yüksek olması, leptin direnci kolaylaştırıcı hız sınırlayıcı faktörün santral sinir sisteminde leptin transportundaki bir sorun olduğunu düşündürmektedir (83, 91, 92).

### **2.10. Renalaz**

Renalaz, ilk olarak 2005 yılında Xu ve arkadaşları tarafından tanımlanmış, monoamin oksidaz (MAO) ailesinden flavin adenin dinükleotid (FAD) bağımlı bir enzimdir. Renalaz enzimi kodlayan gen 10. kromozomun q23.33 bölgesinde bulunmaktadır. Moleküler ağırlığı 37.8 KDa olan ve 342 amino asitten oluşan renalaz enzimi, amin oksidaz, FAD bağlayıcı bölge ve sinyal peptit olmak üzere üç fonksiyonel parçadan oluşur (26). Plazma ya da idrarda Western blot, ELISA gibi yöntemlerle kolaylıkla saptanabilmektedir (27).

Renalaz, böbreklerden prorenalaz olarak isimlendirilen inaktif bir şekilde salgılanmaktadır ve kan dolaşımında bu formda bulunmaktadır. Prorenalaz durumunda iken herhangi bir amin oksidaz aktivitesi yoktur. Kan dolaşımında katekolaminler arttığında veya kan basıncında artış olduğunda hızla aktif şekli olan renalaza dönüşmektedir. Aktif hale geçen renalaz enzimi, dopamin, epinefrin ve norepinefrin gibi katekolaminleri yıkarak kan basıncını azaltır. Katekolaminleri de sırasıyla adrenalin>L-dopa>dopamin=noreadrenalin oranında metabolize eder (31).

Renalaz ağırlıklı olarak böbrekte tespit edilmiş olsa da yapılan çalışmalarda iskelet kasında, kalp kasında, plazmada, ince bağırsaklarda, testislerde, periferik sinirlerde ve beyinde de saptanmıştır (93-95).

Serum renalaz düzeyi, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile doğrudan ilişkilidir. Böylelikle de plazma renalaz düzeyinin temel belirleyicilerinden birisinin böbrek fonksiyonları olduğu gösterilmiştir (96, 97).

Kan basıncını düzenlemenin yanında renalaz enzimi, katekolamin metabolizmasını da düzenleyerek inflamatuvar doku zedelenmesine karşı da vücudu korumaktadır (98, 99).

Renalaz kan seviyesi üç ana faktör tarafından belirlenmektedir. Bunlar böbrek fonksiyonu, renal perfüzyon ve kan katekolamin düzeyleridir. Son dönem böbrek yetmezliği olanlarda belirgin renalaz eksikliği bulunmaktadır (100). Renalazın katekolamin metabolizması, kan basıncı ve kardiyak fonksiyonlar üzerindeki etkisi özellikle kronik böbrek yetmezliğinde gelişen kardiyovasküler komplikasyonlarla yakından ilişkilidir (27, 28). Renalazın özellikle renal doku ve hücrelerden sentezlenmesiyle ilişkili olarak yapılan çalışmalarda renal yetmezlikte kanda katekolaminlerin yükseldiği gösterilmiştir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda renalaz düzeyleri kanda ve dokularda azalmaktadır. Güncel çalışmalarda, renalazın katekolamin metabolizmasını ayarlayarak hipertansiyonla da ilişkili olduğu gösterilmiştir (101).

Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda serumdaki katekolamin ve sempatik aktivite artışının renalaz salınımını arttırdığı, bu nedenle serum renalaz seviyelerinin yüksek saptandığı düşünülmektedir (102). Bazı çalışmalarda ise, böbreğin dolaşımdaki renalazın ana kaynağı olması nedeniyle hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezliği hastalarında renalaz kan seviyelerinin belirgin bir şekilde azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda plazma dopamin ve norepinefrin düzeylerinin ve sempatik tonusun sürekli olarak arttığı gösterilmiştir. Artan sempatik tonus, HT, sol ventrikül hipertrofisi ve disfonksiyonu gibi kardiyovasküler komplikasyonların patogeneze katkıda bulunabilir. Bu nedenle, daha düşük plazma renalaz düzeylerinin son dönem böbrek hastalarında gözlemlenen artmış sempatik tonusa yol açabileceği ve renalaz uygulamasının kardiyovasküler komplikasyonların insidansını azaltabileceği ve hastanın sağkalımını arttırabileceğine ihtimal verilmiştir (27).

Klinik çalışmalar renalaz düzeyindeki yetersizliğin ve tek nükleotid polimorfizmlerinin esansiyel hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, inme ve DM ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Rekombinant renalaz uygulanmasının akut böbrek hasarı, kontrastla ilişkili nefropati ve kardiyak iskemi/reperfüzyon hasarına karşı koruduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar renalazın plazma membran reseptörü ile

etkileşerek sitoprotektif etkiler sergilediğini göstermektedir. Renalazın renal tübüler epitel hücreleri tarafından salgılandığı ve dolaşımdaki renalaz düzeyinin böbrek boyutları ve böbrek fonksiyonuyla yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Renalazın epitelyal hücrelerin transformasyonunu ve böbrek parankimindeki interstisyel matriks bileşenlerinin aşırı üretimini önlediği gösterilmiştir. Renalazın, antifibrotik etkilerini ERK1 / 2 (ekstrasellüler düzenlenen protein kinaz 1/2) sinyal yolunun antagonizması aracılığıyla gerçekleştirdiği ve bunun da hücre dışı matriks üretimini azalttığı, tubulointerstisyel lezyonları iyileştirdiği bildirilmektedir. Bu veriler, renalazın renal fibrozis için potansiyel yeni bir baskılayıcı olarak davrandığını göstermektedir. Bu nedenle, ekzojen renalaz verilmesi kronik böbrek hastalığı gelişimini yavaşlatmak veya durdurmak için umut verici bir strateji olabilir (103).

Renalaz hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklarla yakından ilişkilidir. Hipertansiyon ve ilişkili kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde birçok genetik ve çevresel faktörün rolü vardır. Bunlardan birisi de sempatik sinir sistemindeki aktivasyondur. Dopamin, epinefrin, norepinefrin gibi katekolaminler sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile artarlar. Katekolaminlerde artış hipertansiyona doğrudan neden olmaktadır. Renalaz katekolamin aktivitesini azaltarak dolaylı yoldan kardiyak fonksiyonları ve kan basıncını düzenlemektedir (96). Yapılan çalışmalar doğrultusunda renalazın sempatik sinir sistemini baskılayarak ya da renal dopamini azaltarak kan basıncını düzenlediğini göstermiştir. Bu veriler renalazın hipertansiyon patofizyolojisindeki rolünü açıklamaktadır (104).

### **2.11.Ürotensin-2 (U-II)**

U-II somatostatin benzeri güçlü bir vazokonstrüktör peptittir ve potansi endotelin-1'den daha büyüktür (105, 106). U-II bilinen en güçlü vazokonstrüktör ajandır. Etki gücü yaklaşık olarak, endotelin-1'den 10 kat, serotoninden 100 kat, norepinefrinden 300 kat fazladır. U-II in vitro çalışmalarda, arteryel kontraksiyon üzerine büyük etki gösterirken venöz tonus üzerine hemen hiç etkili değildir. U-II'nin vasküler sistemle olan ilişkisi, görüldüğünden daha karışıktır (107).

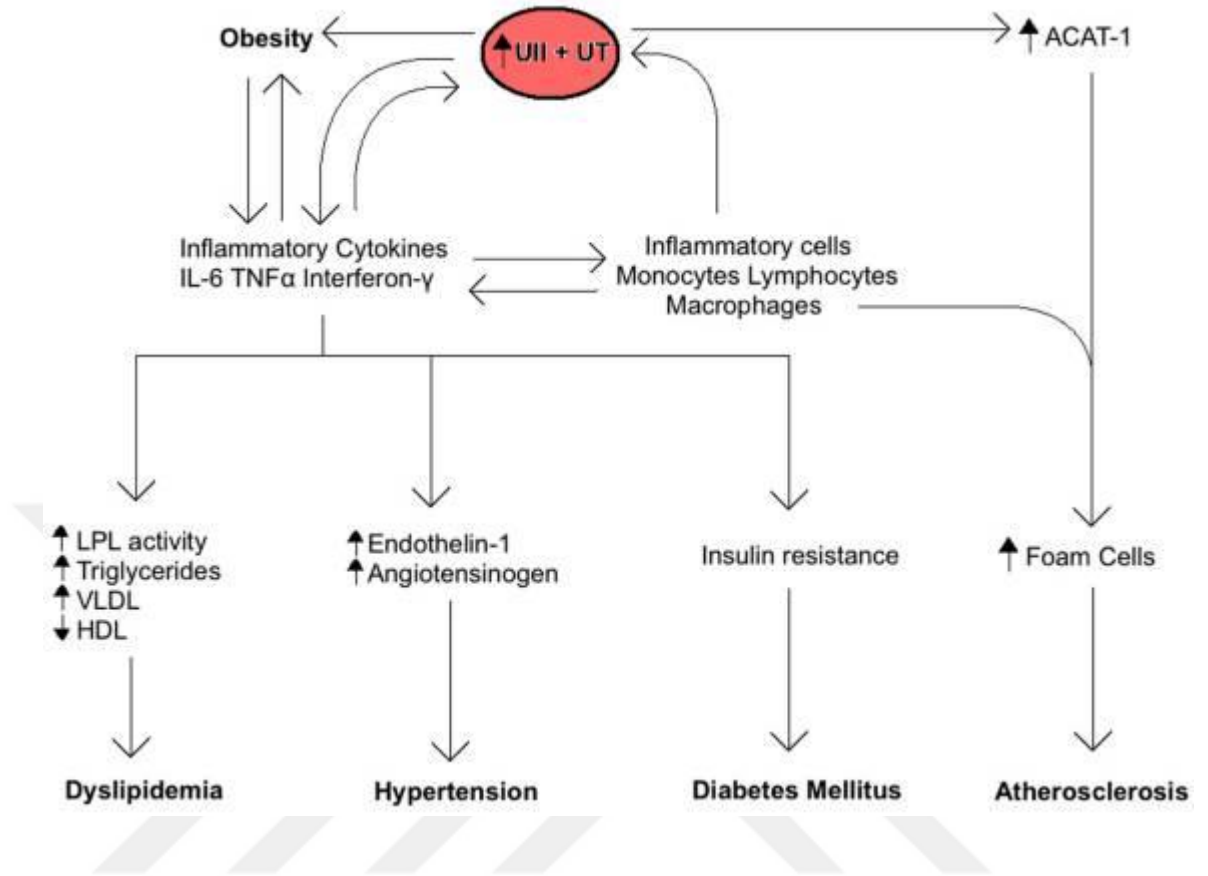
U-II endotelin-1'e göre arterler üzerinde 50 kat venler üzerinde de 10 kat daha fazla vazokonstrüktör etkiye sahiptir (108). Ancak klinik olarak etki endoteline verilen cevabın yaklaşık %30'u kadardır. Bu da muhtemelen hedef organdaki

reseptör sayısına bağlıdır. U-II'nin vasküler yataktaki etkileri damarın cinsine ve boyutuna göre değişmektedir. Çalışmalar U-II'nin periferik vasküler sistemde bifazik etkiye sahip olduğu yönündedir (109, 110). Koroner arterler ve radial arterlerde vazokonstriktör etki gösterirken, pulmoner arterler ve abdominal arterlerde vazodilatör etki oluşturmaktadır (107). U-II'nin endotel bağımlı vazodilatör etkileri nitrik oksit, prostoglandin E2 ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktörün salınımı yoluyla olur (111, 112).

Böbrekler dolaşımdaki ve idrardaki U-II'nin major kaynağıdır. Böbreklerde özellikle arteriyal endotel, arteriyal düz kas hücresi, proksimal ve distal tübül ve glomerüllerde üretilir. Anjiotensin ve ET-1'in aksine U-II'nin kalp hızı ve sistemik kan basıncına etkisi minimaldir (111). U-II vücutta pek çok dokuda farklı etkileri olabilen bir peptittir. Yapılan çalışmalarda, plazma U-II düzeyinin kardiyovasküler hastalıklar, HT, DM, dislipidemi gibi hastalıklarda seviyesinin yükselmiş olduğu tespit edilmiştir. U-II glikoz-6-fosfat dehidrojenaz aktivitesini ve NADPH üretimini artırarak gelişmiş lipogeneze neden olur. Aynı zamanda vücutta depo lipaz aktivitesini arttırarak hiperlipidemiye yol açabilmektedir (111).

Vücutta bilinen en güçlü vazokonstriktör peptit olan U-II'nin hayvan çalışmalarında intravenöz uygulama sonrası kan basıncında yükselmeye neden olduğu saptanmıştır. Hipertansif ve normotansif kişiler arasında plazma U-II düzeyi incelendiğinde hipertansif kişilerde U-II düzeyinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Özellikle abdominal obezitede adipositlerden salınımı artan serbest yağ asitleri vücutta proinflamatuvar sitokinlerin artmasına sebep olmaktadır. Artan bu sitokinler vücutta insülin direncine neden olmakta ve bu durum düzeltilemezse ilerleyen dönemde tip 2 DM gelişimine sebep olabilmektedir (145).

Şekil 2.6. Ürotensin-2'nin sistemik etkileri



### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Grubu

Düzce Üniversitesi Etik Kurulunun 04.03.2019 tarihli, 2019/39 karar numaralı izni alınarak ve Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilen bu gözlemsel çalışmada, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine Şubat 2019-Haziran 2019 tarihleri arasında başvuran, VKİ Sİ 30 ÜZERİNDE OLAN  $>30 \text{ kg/m}^2$  olan 56 hasta ve normal kiloda olan 34 gönüllü yazılı onamları alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Dışlama kriterleri olarak;

- 18 yaş altında olanlar ve 65 yaş üstü olanlar,
- Kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği olanlar,
- Gebe ve laktasyon döneminde olanlar,
- Akut veya kronik enfeksiyon hastalığı bulguları olanlar,
- Obeziteye yol açması muhtemel hastalıklardan olan hipotiroidi, cushing sendromu gibi endokrinopatileri olanlar,
- Malignite tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

#### 3.2. Araştırma Tipi ve Değişkenleri

Çalışmamız gözlemsel ve tanımlayıcı bir çalışmadır.

Çalışmada olguların;

- Bazı sosyodemografik ve fiziksel özellikleri (yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı)
- Medeni hali
- Eğitim durumu
- Kan basıncı
- Tanısı konulmuş kronik hastalıkları (DM, HT, KAH öyküsü, hiperlipidemi)
- Sigara ve alkol kullanım durumları
- Açlık kan şekeri, HbA1c, üre, kreatin, ALT, AST, kalsiyum, fosfor, magnezyum, LDL, TG, total Kolesterol, HDL, D Vitamini, B12 vitamini, İnsülin, Homa-IR, TSH, ferritin seviyeleri
- Renalaz, U-II, leptin ve ghrelin düzeylerine incelendi ve bu bulgular arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflendi.

### **3.3. Antropometrik Ölçümler ve Vücut Kompozisyonu Analizi**

Boy ölçümü, birey duvara yaslanmış, dik bir şekilde ayakta dururken, kollar iki yanda, ayakkabısız ve ayaklar birleşik durumda iken 0,01 cm hassasiyetli mezür ile ölçüm alındı ve boy ölçüsü kısmına yazıldı. Vücut ağırlığı ölçümü, çıplak ayak, ağırlığı etkileyecek giysiler çıkartılmış bir şekilde, denekler açken Tanita BC 418 MA Analyzer kullanılarak ölçüldü. Bel çevresi ayakta yan iliyak çıkıntılar ile en alt kaburganın orta noktasından ölçülmüştür. Kalça çevresi ölçümü kalçanın en geniş kısmının etrafından alınmıştır. Bel çevresinin kalça çevresine bölünmesi ile saptanan Bç/Kç oranı için kesim noktası erkeklerde  $\geq 0.90$  cm kadınlarda  $\geq 0.85$  cm olarak belirlenmiştir. VKİ “vücut ağırlığı/boy<sup>2</sup>” (kg/m<sup>2</sup>) kullanılarak hesaplandı. DSÖ, VKİ sınıflandırmasına göre, katılımcıların VKİ değerleri 4 grupta toplandı: normal kilolu (18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>), tip 1 obez (30-34,9 kg/m<sup>2</sup>), tip 2 obez (35-39,9 kg/m<sup>2</sup>), tip 3 obez ( $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>). Vücut kompozisyonu ölçümleri Tanita BC 418 MA Analyzer kullanılarak yapıldı.

### **3.4. Klinik Değerlendirme ve Örnek Toplanması**

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubundaki kişilerde renalaz, U-II, leptin, ghrelin, ALT, AST, üre, kreatin, kalsiyum, fosfor, magnezyum, D vitamini, B12 vitamini, TSH, sT4, ferritin, insülin, açlık kan şekeri, homa-1r verileri değerlendirildi. Hemogram ve biyokimyasal parametreler için hastaların rutin poliklinik kontrollerindeki sonuçlardan yararlanıldı. Renalaz, U-II, leptin, ghrelin tetkiklerini çalışmak için kişilerden uygun koşullarda en az 8 saatlik açlık sonrası venöz kan örnekleri alındı. Separatörlü pıhtı aktivatörü içeren, serum tüplerine alınmış olan venöz kan örneği 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilip elde edilen serum 1,5 ml'lik eppendorf tüplerine koyularak -80°C'de saklanmıştır. Renalaz, U-II, leptin ve ghrelin ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent assay) yöntemi ile Sunred marka Human Renalaz ELISA kiti [DZE201125371] kullanılarak, Human U-II ELISA kiti [DZE201125285] kullanarak, Human Ghrelin ELISA kiti [DZE201125583] kullanarak, Human Leptin ELISA kiti [DZE201121560] kullanarak üretici firmanın kataloğunda belirttiği şekilde çalışıldı.

### **3.5. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme çalışmayı tamamlayan 56 hasta ve 34 kişilik kontrol grubu ile yapılmıştır. Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde, sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testiyle incelenmiş ve grupların karşılaştırılmasında verilerin dağılım şekline bağlı olarak, iki grup karşılaştırmaları için parametrik olanlar Independent Samples t testinden yararlanılmıştır. Parametrik olmayan veriler ise MannWhitney-U testi ile yapılmıştır. Kategorik verilerin analizinde beklenen değer kuralına bağlı olarak Chi-Square testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arası korelasyonların incelenmesinde, değişkenlerin dağılım şekline bağlı olarak Pearson ve Spearman korelasyon analizinden yararlanılmıştır. Bağımsız prediktörlerini bulmak için Univariate ve Multivariate logistik regresyon analizi yapıldı. Renalaz ve urotensin 2 düzeylerinin hasta ve kontrol gruplarını ayırmadaki gücünü hesaplamak için ROC analizi yapılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS v.22 paket programı ile yapılmış ve anlamlılık düzeyi 0,05 olarak dikkate alınmış ve  $p \leq 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### **3.6. Araştırma İnsan Gücü ve Bütçesi**

Çalışma tez sahibi araştırma görevlisi tarafından ilgili öğretim üyesi danışmanlığında planlanmış, verilerine erişilmiş, analizleri yapılmış ve rapor haline getirilmiştir. Çalışmada oluşan kırtasiye giderleri ise tez sahibi araştırma görevlisi tarafından karşılanmıştır. Çalışmamızda kullandığımız renalaz, U-II, leptin ve ghrelin Eliza kitleri Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından karşılanmıştır (Proje No: 2019.04.02.972).

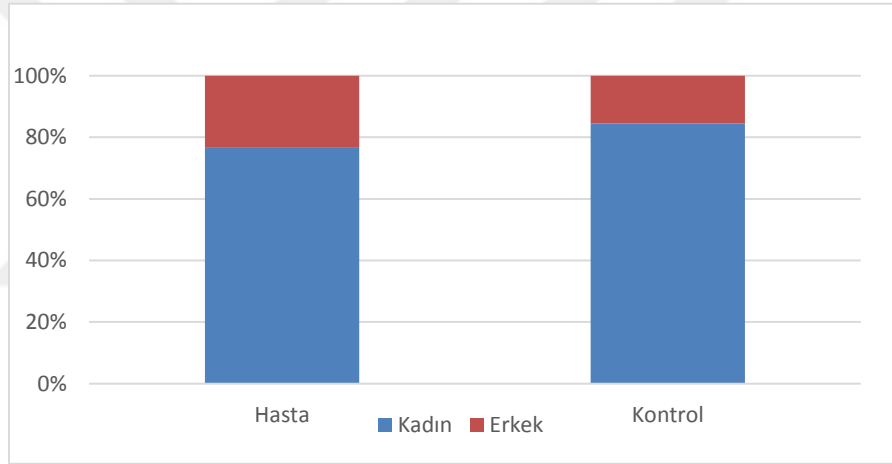


## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya toplam 90 katılımcı alınmıştır. Katılımcıların 56'sı (%62,2) obez hastalardan 34'ü (%37,7) sağlıklı kontrol grubundan oluşmuştur. Hasta grubunda 43 (%76) kadın, 13 (%24) erkek bulunurken kontrol grubunda 24 (%70) kadın, 10 (%30) erkek bulunmaktaydı (Şekil 4.1.). İki grup arasında kadın cinsiyet oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p=0.620$ ).

Şekil 4.1. Obez ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı



Her iki grubun yaş ortalaması incelendiğinde; obez hastalarının yaş ortalaması 43 yıl (19-65) ve kontrol grubunun yaş ortalaması 28 yıl (18-57) olarak saptandı. Obez olan grubun yaş ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksek olduğu görüldü ( $p=0.000$ ). Medeni durumun obezite gelişmesinde etken olup olmayacağı açısından incelendiğinde obez olan grupta 45 kişinin (%80), kontrol grubunda ise 12 kişinin (%35) evli olduğu görüldü. Evli oranı obez grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı ( $p=0.000$ ). Katılımcıların eğitim durumları analiz edildiğinde; hastaların 17'si (%31) ilkokul mezunu, 11'i (%20) ortaokul mezunu, 20'si (%38) lise mezunu ve 6'sı (%11) üniversite mezunuydu. Kontrol grubunda ise 1 (%3) kişi ilkokul, 1 (%3) kişi ortaokul 6 (%17)

kişi lise ve 26 (%77) kişi üniversite mezunuydu. Eğitim seviyesi yükseldikçe obezite oranının azaldığı görüldü ( $p=0.000$ ). Kronik hastalıkların oranına incelendiğinde obez grupta 10 (%18) kişide DM, 16 (%28) kişide HT, 16 (%28) kişide hiperlipidemi ve 7 (%12) kişide KAH tanısı mevcuttu. Katılımcıları alışkanlıklarına göre incelediğimizde obez grupta 20 (%35) kişi sigara, 6 (%10) kişi alkol kullanmaktaydı; kontrol grubunda ise olgular alışkanlıklarına göre incelendiğinde 10 (%29) kişi sigara, 3 (%9) kişi alkol kullanmaktaydı. Alışkanlıklar her iki grupta kıyaslandığında aralarında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilemedi ( $p>0,05$ ). Hasta ve kontrol gruplarının karakteristik özellikleri tablo 4.1’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hasta ve kontrol gruplarının karakteristik özellikleri

Parametreler	Kontrol (n=34)	Obez (N=56)	<i>p</i>
Yaş (yıl)	28 (18-57)	43 (19-65)	.000**
Cinsiyet, (Kadın), n (%)	24 (%70)	43 (%76)	.620
Medeni Hali (Evli %)	12 (%35)	45 (%80)	.000**
Eğitim, n (%)			
İlkokul	1 (%3)	17 (%31)	
Ortaokul	1 (%3)	11 (%20)	.000**
Lise	6 (%17)	20 (%38)	
Üniversite	26 (%77)	6 (%11)	
Kronik hastalıkları n (%)			
Tip 2 DM	0 (%0)	10 (%18)	.006*
HT	1 (%3)	16 (%28)	.002*
Hiperlipidemi	2 (%6)	16 (%28)	.009*
KAH	2 (%6)	7 (%12)	.310
Alışkanlıklar n%			
Sigara	10 (%29)	20 (%35)	.353
Alkol	3 (%9)	6 (%10)	.422

\* $p<0,05$  \*\* $p<0,001$  KAH: Koroner arter hastalığı, DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon

#### 4.2. Antropometrik Ölçümlerin Kıyaslanması

Hasta ve kontrol grubu kıyaslandığında obez olan grupta sistolik ve diyastolik kan basıncı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü ( $p=0.000$ ). VKİ ( $p=0.000$ ) ve bel çevresi ( $p=0.000$ ) obez olan grupta istatistiksel olarak daha yüksek saptandı (Tablo 4.2.) Hasta grubunun Bç/Kç oranı 0,92 olarak gelirken kontrol grubunda Bç/Kç oranı 0,79 olarak gelmiştir( $p=0,000$ ). İki grup arasında boy açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır( $p=0,120$ ).

**Tablo 4.2.** Hasta ve kontrol gruplarının antropometrik parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Kontrol (n=34)	Obez (n=56)	<i>p</i>
Boy (cm)	167 (156-182)	162 (139-183)	.120
Kilo (kg)	58.5±10.1	99.5±20.7	.000**
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	20.6 (14.8-24.6)	37.49 (36.15-30)	.000**
Bel Çevresi (cm)	73 (58-95)	112 (87-152)	.000**
Kalça Çevresi (cm)	93 (78-104)	119 (100-153)	.000**
Bç/Kç Oranı	0.79 (0.7-0.94)	0.92 (0.77-3.9)	.000**
Tansiyon Sistolik (mmHg)	109.6 ± 11.2	134.4 ± 14.9	.000**
Tansiyon Diyastolik (mmHg)	68.2 ± 9.08	80.02 ± 11.91	.000**

\*  $p<0,05$  \*\* $p<0,001$

Bç/Kç Oranı: Bel çevresi ile kalça çevresi oranı VKİ: Vücut kitle indeksi

#### 4.3. Rutin Biyokimyasal Parametreler

Çalışmaya katılan bireylerin laboratuvar parametrelerine baktığımızda obez olan grupta ortalama serum AKŞ değeri 98.6 (77.5-256) mg/dl, Homa-IR değeri 3.1(0.57-65), ALT 19 (8-94) U/L olarak gelirken kontrol grubunda sırasıyla AKŞ 92.8 (68.6-170.3), Homa-IR 1.2 (0.35-3.2), ALT 16,1 (8.5-47) U/L olarak saptanmıştır (sırasıyla  $p=0,017$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.007$ ). Araştırmamızda hasta grubunda magnezyum düzeyi 2 (1.7-2.4) mg/dl ve LDL düzeyi 121.7±31.3 mg/dl iken kontrol grubunda magnezyum 1.9 (1.7-4.5) mg/dl ve LDL 95.1 ± 30.7 mg/dl olarak

saptanmıştır (sırasıyla  $p=0,032$   $p=0,000$ ). B12 vitamini ortalaması hasta grubunda 210 pg/ml, kontrol grubunda 265 pg/ml olarak saptanmış olup D vitamini ortalama düzeyleri ise hasta grubunda 8.87 ng/ml, kontrol grubunda 14,7 ng/ml olarak saptanmıştır ( $p=0.010$ ,  $p=0.003$ ).



**Tablo 4.3.** Hasta ve kontrol grupları arasındaki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

<b>Parametreler</b>	<b>Kontrol (n=34)</b>	<b>Obez (n=56)</b>	<b>p</b>
<b>AKŞ (mg/dl)</b>	92.8 (68.6-170.3)	98.6 (77.5-256)	.017*
<b>İnsülin (µU/ml)</b>	5.19 (1.65-19.6)	13.55 (2.6-189.6)	.000**
<b>Homa-IR</b>	1.2 (0.35-3.2)	3.1 (0.57-65)	.000**
<b>Üre (mg/dl)</b>	23.3 ± 5.3	23.4 ± 5.	.95
<b>Kreatin (mg/dl)</b>	0.65 (0.46-0.96)	1.64 (0.36-1.09)	.552
<b>AST (U/L)</b>	18.75 (10.3-67)	20.35 (11.7-43)	.090
<b>ALT (U/L)</b>	16.15 (8.5-47)	19 (8-94)	.007*
<b>Kalsiyum (mg/dl)</b>	9.8 (9.1-10.8)	9.75 (8.7-11.7)	.192
<b>Fosfor (mg/dl)</b>	3.3 (2.6-4.8)	3.2 (2.3-4.6)	.471
<b>Magnezyum (mg/dl)</b>	1.9 (1.7-4.5)	2 (1.7-2.4)	.032*
<b>Albumin (gr/dl)</b>	4.1 ± 0.31	4.04 ± 0.29	.053
<b>LDL (mg/dl)</b>	95.1 ± 30.7	121.7±31.3	.000**
<b>HDL (mg/dl)</b>	56.7 ± 12.8	45.8 ± 11.1	.000**
<b>TG (mg/dl)</b>	72 (28-195)	137.5 (50-508)	.000**
<b>Kolesterol (mg/dl)</b>	168.8 ± 36.2	199.6 ± 42.4	.001**
<b>TSH (µU/ml)</b>	1.4 (0.6-3.5)	1.5 (0.07-5.06)	.154
<b>Vit D (ng/ml)</b>	14.7 (3-56.6)	8.87 (3-51)	.003*
<b>Vit B12 (pg/ml)</b>	265 (1.8-468)	210 (84-1500)	.010*

\*  $p < 0,05$   $p^{**} < 0,001$

AKŞ: Açlık kan şekeri, Homa-IR: Homeostatic model assessment insulin resistance, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserid, TSH: Tiroid stimulan hormon, Vit D: D vitamini, Vit B12: B 12 vitamini

#### 4.4. Renalaz, Ürotensin-2, Leptin ve Ghrelin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

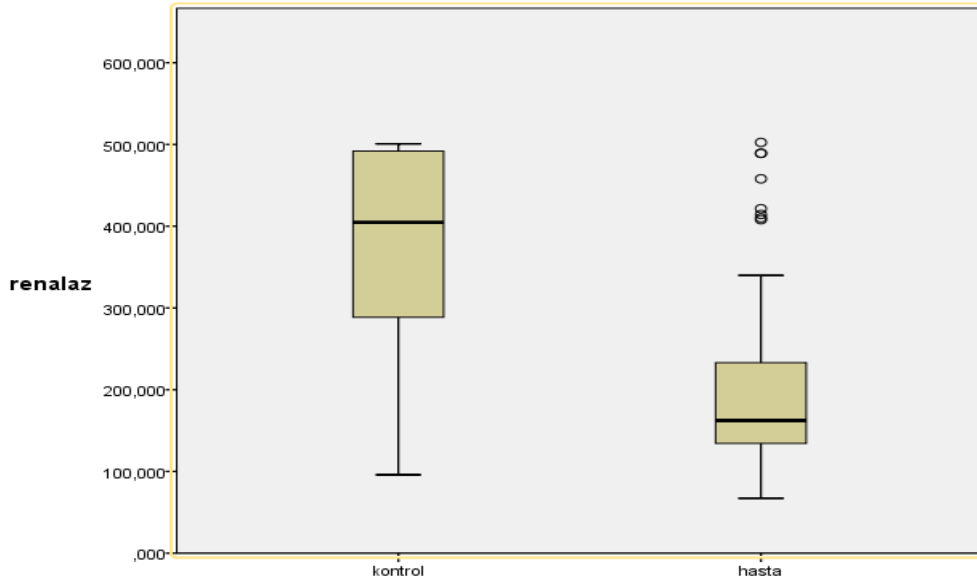
Hasta grubunda serum renalaz düzeyi 162 (67,2-502) ng/ml, serum U-II 31,1 (20,39-432,97) pmol/L, serum ghrelin 2008 (1262,8-5961,2) pg/ml idi. Bu 3 parametre de obez olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptandı ( $p<0.05$ ). Serum leptin düzeyinin iki grup arasında yapılan karşılaştırmasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p=0.571$ ) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Hasta ve Kontrol grupları arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

Parametreler	Kontrol (n=34)	Obez (n=56)	<i>p</i>
Renalaz(ng/ml)	404 (96-500)	162 (67,2-502)	,000**
Ürotensin-2 (pmol/L)	429,9 (28,8-433,6)	31,1 (20,39-432,97)	,000**
Ghrelin (pg/ml)	4340,8 (1815,7-6089)	2008 (1262,8-5961)	,000**
Leptin (ng/ml)	11,217 (0,2-33,4)	11,910 (0,23-28,9)	,571

\*  $p<0,05$  \*\* $p<0,001$ .

**Şekil 4.2.** Obez ve kontrol grubunun renalaz (ng/ml) ile düzeylerinin karşılaştırıldığı box-plot grafiği



İki grup arasında ortalama renalaz düzeyinin, obez olan grupta daha düşük olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

#### 4.5. VKİ'ye Göre Serum Laboratuvar Parametrelerinin Kıyaslanması

Hasta grubu DSÖ obezite sınıflamasına göre kategorize edilerek bu üç grubun serum laboratuvar parametreleri ile arasında ilişki olup olmadığı incelendi. Bakılan parametrelerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Obez gruptaki hastaların VKİ düzeylerine göre serum laboratuvar parametreleri ile değerlendirilmesi

Parametreler	VKİ: 30-34.9 kg/m <sup>2</sup> (n=23)	VKİ: 35-40 kg/m <sup>2</sup> (n=21)	VKİ: >40 kg/m <sup>2</sup> (n=12)	<i>p</i>
AKŞ (mg/dl)	101.4 (84.3-139)	100.5 (75.5-141.3)	120.5 (84.2-256)	.603
TSH (µU/ml)	1.8 (0.31-5.06)	1.9 (0.07-5.06)	2.4 (0.16-4.7)	.343
LDL (mg/dl)	112.9 ±22.04	139.5 ± 37.2	118.1 ±31.4	.082
HDL (mg/dl)	48.4 ±11.9	45.7 ±10.3	41.1 ±9.9	.185
TG (mg/dl)	138.7 (62-243)	167.6 (50-508)	132.6 (76-173)	.585
Kolesterol (mg/dl)	191.8 ±33.6	207.1 ±49.6	201.5 ±49.6	.491
Renalaz (ng/ml)	219.6 (67.2-502.2)	196.9 (113.5-489.2)	203.8 (121.6-457.9)	.577
Ürotensin-2 (pmol/L)	54.06 (21-432.5)	69.6 (20.3-432.9)	40.4 (24.5-89.9)	.575
Leptin (ng/ml)	13.6 (0.23-26.8)	11.3 (0.23-25.9)	12.9 (0.25-28.9)	.575
Ghrelin (pg/ml)	2370 (1290 -5719)	2478(1262-5961)	2342(1300-4609)	.812

AKŞ: Açlık kan şekeri, TSH: Tiroid stimulan hormon, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserid, VKİ: Vücut kitle indeksi

VKİ: 30-34,9 =Evre 1 obez, VKİ: 35-40 = Evre 2 obez, VKİ: >40=evre 3 (Morbid obez)

#### 4.6. VKİ ile Diğer Parametrelerin Korelasyon Analizi

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki kişilerin VKİ değerleri ile diğer parametrelerle olan ilişkisine araştırıldığında; yaş, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, AKŞ, Homa-IR, LDL, TG, total kolesterol ve TSH ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $p<0.05$ ). HDL, renalaz, U-II ve ghrelin ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptandı ( $p<0.05$ ). (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** VKİ ile diğer parametrelerin korelasyon analizi

Parametreler	r	p
Yaş (yıl)	.355	.001**
Sistolik tansiyon (mmHg)	.616	.000**
Diastolik tansiyon (mmHg)	.433	.000**
AKŞ (mg/dl)	.288	.006*
Homa-IR	.286	.006*
Kreatin (mg/dl)	.054	.614
LDL (mg/dl)	.360	.000**
HDL (mg/dl)	-.492	.000**
TG (mg/dl)	.395	.000**
Total Kolesterol (mg/dl)	.324	.002*
TSH ( $\mu$ U/ml)	.210	.013*
Renalaz (ng/ml)	-.560	.000**
Ürotensin-2 (pmol/L)	-.551	.000**
Leptin (ng/ml)	.065	.429
Ghrelin (pg/ml)	-.544	.000**

\*  $p<0,05$  p\*\* $<0,001$

AKŞ: Açlık kan şekeri, Homa-IR: Homeostatic model assessment insulin resistance, TSH: Tiroid stimulan hormon, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserid



#### 4.7. Bç/Kç ile Diğer Parametrelerin Korelasyon Analizi

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki kişilerin Bç/Kç değerleri ile diğer parametrelerle olan ilişkisine araştırıldığında sistolik tansiyon, AKŞ, Homa-IR, kreatin, TG ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $p<0.05$ ). Yaş, HDL, renalaz, U-II, ghrelin ile istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde korelasyon saptandı ( $p<0.05$ ). (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Bç/Kç ile diğer parametrelerin korelasyon analizi

Parametreler	r	p
Yaş (yıl)	-.302	.004**
Sistolik tansiyon (mmHg)	.557	.000**
Diastolik tansiyon (mmHg)	.203	.056
AKŞ (mg/dl)	.260	.013*
Homa-IR	.551	.000**
Kreatin (mg/dl)	.277	.008*
LDL (mg/dl)	.154	.148
HDL (mg/dl)	-.483	.000**
TG (mg/dl)	.510	.000**
Kolesterol (mg/dl)	.180	.089
TSH ( $\mu$ U/ml)	.057	.594
Renalaz (ng/ml)	-.302	.004*
Ürotensin-2 (pmol/L)	-.422	.000**
Leptin (ng/ml)	.023	.830
Ghrelin (pg/ml)	-.385	.000**

\*  $p<0,05$  \*\* $p<0,001$

AKŞ: Açlık kan şekeri, Homa-IR: Homeostatic model assessment insulin resistance, TSH: Tiroid stimulan hormon, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserid

#### 4.8. Renalaz ile Diğer Parametrelerin Korelasyon Analizi

Renalaz ile U-II ve HDL arasında pozitif yönde istatistiksel anlamlılık tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ). Yaş, VKİ, sistolik tansiyon, diastolik tansiyon, LDL, TG, total kolesterol arasında negatif yönde istatistiksel anlamlılık tespit edildi ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.8).(Şekil 4.3.).

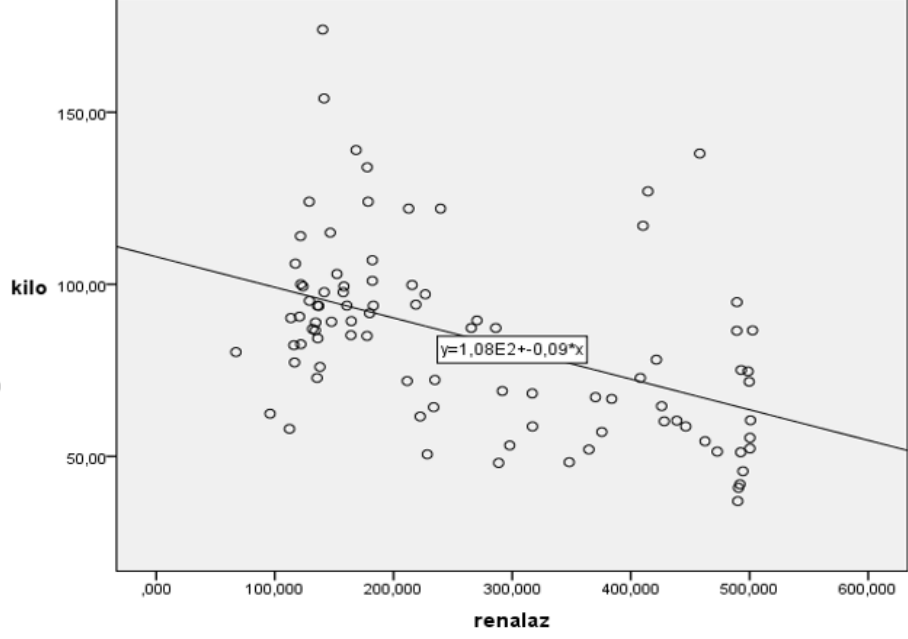
**Tablo 4.8.** Renalaz ile diğer parametrelerin korelasyon analizi

Parametreler	r	p
Yaş (yıl)	-.478	.000**
VKİ	-.556	.000**
Sistolik tansiyon (mmHg)	-.379	.000**
Diastolik tansiyon (mmHg)	-.283	.007**
AKŞ (mg/dl)	-.099	.353
Homa-IR	-.171	.108
kreatin (mg/dl)	.117	.270
Fosfor	-.022	.837
LDL (mg/dl)	-.304	.004**
HDL (mg/dl)	.371	.000**
TG (mg/dl)	-.344	.001**
Total kolesterol (mg/dl)	-.319	.002*
TSH ( $\mu$ U/ml)	-.091	.396
Ürotensin-2 (pmol/L)	.808	.000**
Leptin (ng/ml)	-.161	.130
Ghrelin (pg/ml)	.932	.000**

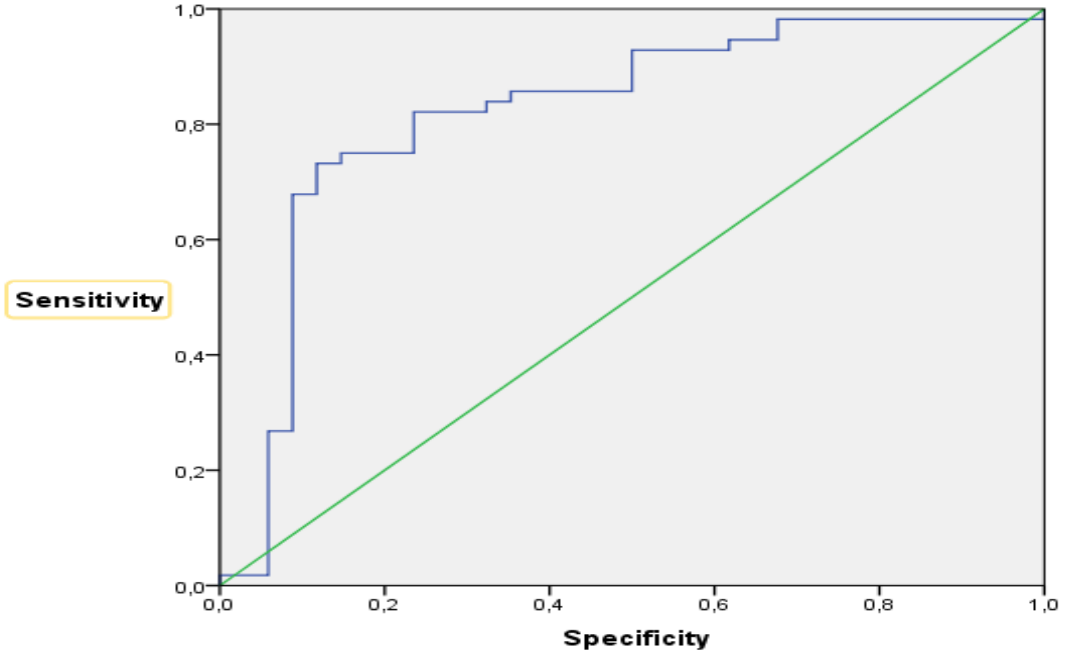
\*  $p<0,05$  p\*\*<0,001

AKŞ: Açlık kan şekeri, Homa-IR: Homeostatic model assessment insulin resistance, TSH: Tiroid stimulan hormon, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserid

Şekil 4.3. Kontrol ve hasta gruplarında renalaz-kilo saçılım ve korelasyon grafiği



Şekil 4.4. Kontrol ve hasta gruplarında renalaz ROC eğrisi grafiği



**Tablo 4.9.** Renalaz düzeyinin hasta ve kontrol gruplarını ayırmadaki gücünü gösteren ROC analizi tablosu

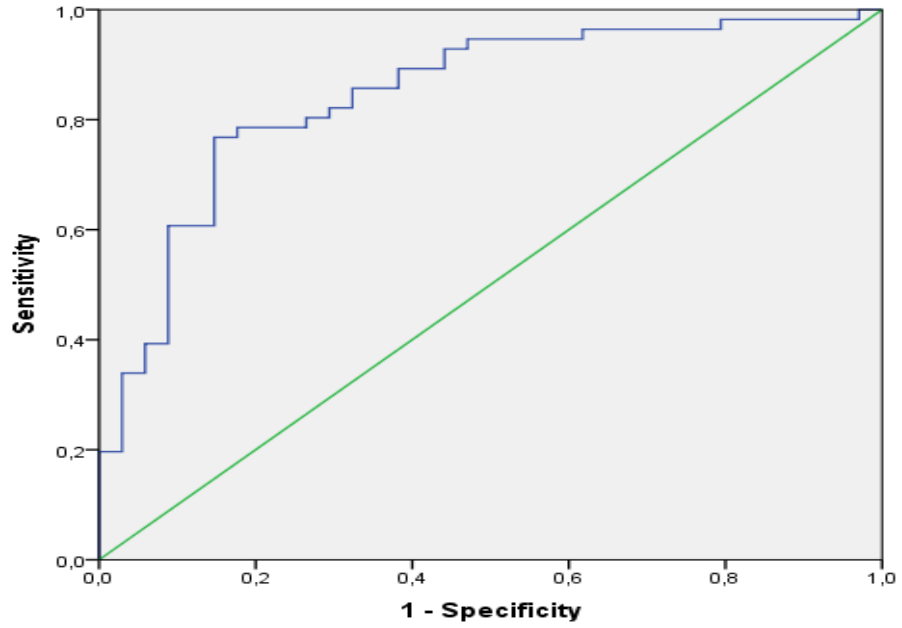
AUC	Cut-Off	Sensitivite	Spesivite	PPV	NPV	P
,822	287.33	%82	%76	%85	%72	,000**

\*  $p < 0,05$   $p^{**} < 0,001$

AUC: Eğri altında kalan alan, Cut-Off: En yüksek doğruluk veren kesim noktası, PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif prediktif değer

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasındaki renalaz düzeyinin cut off değerini belirlemek için yaptığımız ROC (receiver operating characteristic) analizinde, EAA (Eğri altında kalan alan) 0.822 tespit edilmiş: %82 sensitivite ve %76 spesivite ile cut off değeri 287.33 olarak belirlenmiştir ( $p:0.000$ ). (Şekil 4.4.)

**Şekil 4.5.** Kontrol ve hasta gruplarında Ürotensin-2 - kilo ROC eğrisi grafiği



**Tablo 4.10.** Ürotensin-2 düzeyinin hasta ve kontrol gruplarını ayırmadaki gücünü gösteren ROC analizi tablosu

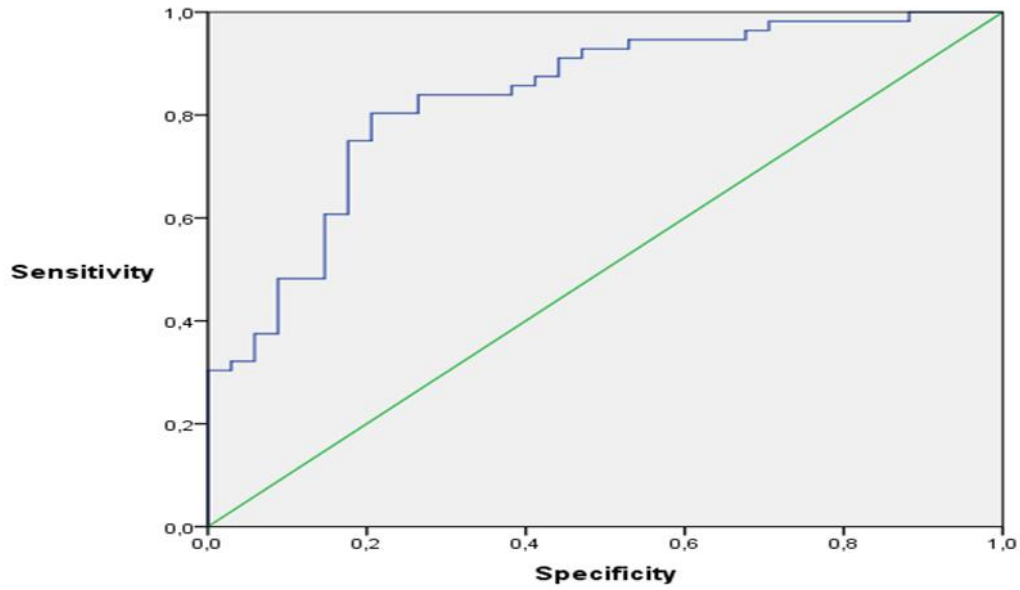
AUC	Cut-Off	Sensitivite	Spesivite	PPV	NPV	<i>p</i>
,845	48,6	%78	%82	%88	%70	,000**

\*  $p < 0,05$   $p^{**} < 0,001$

AUC: Eğri altında kalan alan, Cut-Off: En yüksek doğruluk veren kesim noktası, PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif prediktif değer

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasındaki U-II düzeyinin cut off değerini belirlemek için yaptığımız ROC analizinde, EAA 0.845 tespit edilmiş: %78 sensitivite ve %82 spesivite ile cut off değeri 48.6 olarak belirlenmiştir ( $P:0.000$ ). (Şekil 4.5.)

**Şekil 4.6.** Kontrol ve hasta gruplarında ghrelin-kilo ROC eğrisi grafiği



**Tablo 4.21.** Ghrelin düzeyinin hasta ve kontrol gruplarını ayırmadaki gücünü gösteren ROC analizi tablosu

<b>AUC</b>	<b>Cut-Off</b>	<b>Sensitivite</b>	<b>Spesivite</b>	<b>PPV</b>	<b>NPV</b>	<b>p</b>
,835	2705.06	%80	%79	%86	%71	,000**

\*  $p < 0,05$   $p^{**} < 0,001$

AUC: Eğri altında kalan alan, Cut-Off: En yüksek doğruluk veren kesim noktası, PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif prediktif değer

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasındaki ghrelin düzeyinin cut off değerini belirlemek için yaptığımız ROC analizinde, EAA 0.835 tespit edilmiş: %80 sensitivite ve %79 spesivite ile cut off değeri 2705.06 olarak belirlenmiştir ( $p:0.000$ ).

**Tablo 4.12.** Obeziteyi öngörmek için bakılan laboratuvar değerleri ve karakteristik özelliklerin tekli ve çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi

<b>Parametreler</b>	<b>Univariate</b>			<b>Multivariate</b>		
	<b>B</b>	<b>Std. Error</b>	<b>p</b>	<b>B</b>	<b>Std. Error</b>	<b>p</b>
<b>Medeni durum</b>	2.01	.492	.000**	2.775	.853	.001**
<b>Vit D</b>	-.051	.025	.045	-.069	.037	.062
<b>ALT</b>	.074	.033	.024*	.138	.051	.007*
<b>Leptin</b>	.018	.026	.505	-.131	.066	.047*
<b>Ürotensin-2</b>	-.008	.002	.000**	-.015	.004	.000**
<b>Sigara</b>	.288	.468	.539			
<b>TSH</b>	.412	.213	.054			
<b>kreatin</b>	-1.378	1.566	.379			
<b>Ferritin</b>	-.002	.005	.630			
<b>Vit B12</b>	.000	.001	.696			
<b>Renalaz</b>	-.009	.002	.000**			
<b>Ghrelin</b>	-.001	.000	.000**			

ALT: Alanin amino transferaz, TSH: Tiroid stimulan hormon, Vit D: D vitamini, Vit B12: B12 vitamini

Çalışmamızda, obezitenin bağımsız prediktörlerini bulmak için yaptığımız Univariate logistik regresyon analizinde; medeni durum (evli olmak) [Beta (B), 2.015;  $p$ :0.000], ALT [Beta (B), 0.074;  $p$ : 0.024], U-II [Beta (B), -0.008;  $p$ :0.000], Renalaz [ Beta (B), -0.009;  $p$ :0.000], Ghrelin [ Beta (B), -0.001;  $p$ :0.000] degerlerinin obeziteyi bağımsız olarak istatistiksel anlamlı öngördüğü saptandı.

Multivariate logistik regresyon analizinde ise medeni durum (evli olmak) [Beta (B), 2.775;  $p$ :0.001], ALT [Beta (B), 0.138;  $p$ : 0.007], U-II [Beta (B), -0.015;  $p$ :0.000] , leptin [Beta (B), -0.131;  $p$ :0.047] ve vit D [Beta (B), -0.069;  $p$ :0.062] birlikte obeziteyi öngördüğü saptanmıştır.

## 5. TARTIŞMA

Özellikle gelişmiş ülkelerde olmak üzere tüm dünyada obezite prevalansı son yıllarda belirgin şekilde artmış ve obezite önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Çocukluk çağında başlayan obezitenin yetişkin yaşlarda da devam ettiği ve hayatın her döneminde metabolik komplikasyonlara neden olduğu bilinmektedir (1, 115). Yaşam tarzı değişikliği, dengeli beslenme, diyet, fiziksel aktivite, gibi unsurların obezitenin prognozuna çok olumlu katkıları olduğu bilinmektedir ancak bu yöntemlerin obezitenin tedavisinde uygulanabilirlik oranı medikal ve cerrahi tedavilere göre daha düşüktür. Bu durum ise araştırmacıları daha hızlı, pratik ve etkili tedavi seçenekleri bulmaya yöneltmektedir.

Obez hastalarda glukoz ve serbest yağ asidi metabolizmasının belirteci olarak AKŞ, insülin, total kolesterol, TG, LDL, HDL düzeylerinin ölçülmesi ve Homa-IR değerinin hesaplanması önerilmektedir (7). Bizim çalışmamızda da obez hastalarımız metabolik komplikasyonlar açısından belirtilen belirteçler kullanılarak değerlendirilmiştir.

Obezlerde sistemik vasküler direnç ve kardiyak output artmıştır. Bu artıştan sorumlu olarak renin-anjiyotensin-aldosteron aktivasyonu, hiperglisemiye sekonder oluşan hiperinsülinemi, leptin-melanokortin yolağının baskılanması ve obeziteye eşlik eden uyku-apne sendromunun önemli etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Normal koşullar altında insülin vazodilatör etkiye sahiptir. Ancak insülin direnci oluşmaya başladığında sempatik sistem aktive olmaya başlar, vücutta su ve tuz tutulumu artar ve damarlarda endotel tabakasında bozulma ve musküler tabakada hipertrofi gelişir tüm bunların sonucu olarak kan basıncı yükselmeye başlar (7). Framingham kalp çalışmasında (117) hipertansiyon tanısı olan erkeklerin %26'sının, kadınların ise %28'inin fazla kilolu veya obez olduğu saptanmıştır. Her iki cinsiyet içinde, fazla kilolu olmanın yeni hipertansiyon geliştirme riskini arttırdığı



saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da VKİ artışı ile birlikte sistolik ve diyastolik kan basıncında artış olduğu görüldü.

Obezitede, tokluk ve açlıkta kanda serbest yağ asidi (SYA) düzeyleri artar. SYA karaciğerde TG yapımına yönelir, VLDL yapımı artar, hepatositlerde TG birikimi ve sonuçta karaciğer yağlanması ortaya çıkar (118, 119). Karaciğerde sentezinin artması sonucu kan dolaşımında VLDL artar ve bu da LDL ve TG düzeyinin artmasına, HDL düzeyinin azalmasına neden olur. Obez kişilerde normal sağlıklı kişilerle kıyaslandığında HDL düzeylerinin düşük; total kolesterol, LDL, TG düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (120, 121). Yapmış olduğumuz çalışmada da obez olan grupta LDL, TG ve total kolesterol kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır.

Vitamin D eksikliğinin glukoz tolerans bozukluğu için bir risk faktörü olduğu ve obezlerin D vitamini düzeyinin normal kiloda olanlara kıyasla daha düşük olduğu bilinmektedir (98). Yao ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada, obez bireylerde, obez olmayanlara göre 3-4 kat daha fazla D vitamini eksikliği olduğu tespit edilmiştir (115). Aypak ve ark. yapmış olduğu başka bir çalışmada da VKİ arttıkça D vitamini düzeyinde azalma olduğu tespit edilmiştir (151). Yaptığımız çalışmada obez olan grupta D vitamini düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Çalışmamızda elde edilen veriler, artan VKİ'nin D vitamini düzeylerinde azalmaya yol açtığını gösteren araştırmalarla uyumlu olup, özellikle obez bireylerin D vitamini eksikliği açısından risk altında olduğu hipotezini desteklemektedir. Obez bireylerdeki düşük D vitamini seviyelerinin, kilo nedeniyle azalan harekete bağlı olarak güneş ışığından daha az yararlanma ve D vitamininin adipoz dokuda sekestre olması gibi birden fazla faktöre bağlı olduğu düşünülmektedir (122).

B12 vitamini, normal hücre aktivitesi, proliferasyonu ve metabolizması için gerekli olan esansiyel bir vitamindir. B12 vitamini bağımlı iki enzimatik reaksiyon vardır. İlki metilmalonil CoA'nın süksinil CoA'ya çevrilmesi, ikincisi homosisteinden metionin sentezlenmesidir (123). Nachtigal ve ark. (124) yapmış oldukları prospektif çalışmada; uzun süreli B12 vitamini içeren takviye gıdaları kullanımının uzun vadede daha az kilo alımı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bu etkinin olmasında, B12 vitaminin enerji metabolizmasında görev alan süksinil Coa

sentezinde kofaktör olarak görev almasının etkisi olabileceği düşünülmüştür. Karatela ve ark. B12 vitamini ile obezite arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada obez olan grupta normal kilolu olan gruba kıyasla B12 vitamini düzeyinin daha düşük olduğunu saptamışlardır (125). Pinhas ve ark. da prepubertal ve adolesan dönemdeki çocuklarda yaptıkları incelemede obezitesi olan grupta normal kilolu gruba kıyasla B12 vitamini düzeyinin daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir (126). Bahsedilen çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da obez olan grupta B12 vitamini düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır.

Yağ birikimine bağlı oksidatif stres, obezite ile ilişkili önemli bir patojenik mekanizmadır (127). Hipomagnezimi durumunda; antioksidan enzimlerin aktivitesinde azalma, enflamatuar yolların aktivasyonu, artmış hücre içi kalsiyum konsantrasyonu ve endotel disfonksiyonu sonucunda vücutta oksidatif streste artış görülür (128). Magnezyum vücutta glukoz ve lipit metabolizmasından sorumlu bir çok enzimde kofaktör olarak görev almaktadır. Magnezyum eksikliğinde bu yollarda oluşabilecek aksaklıkların obezite gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir (129). Literatür incelemesinde obezlerde plazma magnezyum konsantrasyonlarının azaldığı gösterilmiştir (130). Bertinato ve ark. (131) VKİ ve serum magnezyum düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve obez kadınların normal kilolu veya fazla kilolu kadınlardan daha düşük serum magnezyumuna sahip olduğunu ortaya koymuşlardır. Corica ve ark. (132) 19 obez normotansif, 19 obez hipertansif ve 15 obez olmayan bireylerde serum magnezyum düzeylerine bakmış normotansif obez ve hipertansif obez bireylerin serum magnezyum düzeyinin, normal kiloda olanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaların aksine Romero (133) ve ark. yapmış olduğu çalışmada ve Oliveira ve ark. (134) tarafından yapılan araştırmada obez kişiler ile normal kiloda olan kişilerin benzer düzeyde magnezyum seviyesine sahip olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda obez olan kişilerde serum magnezyum düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızdaki serum magnezyum düzeyinin literatür taramasından farklı bulunmasında, çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun yaşlarının farklı olması ve katılımcıların beslenme durumları hakkında bilgi edinilmemiş olmasının neden olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda hasta grubu DSÖ obezite sınıflamasına göre kategorize edilerek, bu üç grubun serum laboratuvar parametreleri (AKŞ, LDH, TG, total kolesterol, TSH, renalaz, leptin, U-II, ghrelin) ile arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. İncelenen parametrelerin hiçbirinde obezite derecesinin artması ile istatistiksel farklılık oluşmadığı tespit edildi. Bizim çalışmamızla benzer olarak Yağbasan A. ve ark. (152) tarafından yapılan farklı obezite evrelerinde hipotalamo hipofizier adrenal aks ve tiroid aksının obezite parametreleri ve insülin direnci ile arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmasında obezite evreleri ile laboratuvar parametreleri (LDL, TG, HDL, total kolesterol, TSH ve AKŞ) arasındaki ilişki incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Bizim çalışmamızda da obezite VKİ grupları ile lipit profili arasında fark saptanmamış olsa da, çalışmamızda VKİ ile LDL, TG, TSH, total kolesterol arasında pozitif korelasyon, HDL ile negatif korelasyon saptandı. Yine çalışmamızda Bç/Kç oranı ile AKŞ, Homa-IR, kreatin, TG ile pozitif korelasyon saptanmış olup HDL, renalaz, U-II ve ghrelin arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Obezite de sempatik aktivitenin artmasına neden olan faktörler arasında hiperleptinemi, merkezi sinir sistemi ve melanokortin sisteminin aktivasyonu, hipoadiponektinemi, hipoghrelinemi, hiperinsülinemi, insülin direnci, artmış anjiyotensin 2 seviyeleri ve baroreseptör disfonksiyonu bulunur (25) Yüksek kan basıncının ve dolaşımdaki artmış katekolaminlerin kanda düşük renalaz seviyesine neden olduğu tespit edilmiştir (97). Yapılan hayvan çalışmalarında renalazın kronik uygulamasının kan basıncını azalttığı, kardiyak hipertrofiyi engellediği; renalazın akut uygulamasının sonrası akut böbrek hasarını engellediği tespit edilmiştir (133).

Ramanjaneya ve ark. (134) tarafından yapılan hayvan çalışmasında diyet ile oluşturulmuş obez hayvanlarda adipoz dokuda renalaz ekspresyonu düzeylerine bakılmış, beyaz ve kahverengi yağ dokusunda artmış renalaz ekspresyonu tespit edilmiştir. Çalışmada renalazın termogenez, obezite ve metabolizma düzenlenmesinde önemli bir rol oluşturabileceği, bu alanda daha çok kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda serum renalaz düzeyi ortalaması, obez olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır. Yine başka bir çalışmada; Özbey ve ark.'nın (135) yaptığı, prepubertal çocuklarda idrar renalaz düzeyinin incelendiği çalışmaya, yaşları 5-9 arasındaki 30

obez ve 30 kontrol grubu alınmıştır. Obez grupta kontrol grubuna kıyasla idrar renalaz düzeyinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada kan renalaz seviyeleri bakılmadığı için obezite ile kan renalaz düzeyi hakkında detaylı bilgi edinilememiştir; ancak idrar renalaz düzeylerinden önce kan renalaz düzeylerinde yükselme olabileceğini ve eş zamanlı olarak idrar ve kan renalaz düzeyleri ile karşılaştırma yapılmasının daha doğru sonuç verebileceği önerisinde bulunulmuştur. F Wang ve ark. (136) tarafından yapılan renalaz ile tip 2 DM hastalarında insülin direnci, böbrek fonksiyonu ve HT ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmada, renalaz ile çalışmaya katılan kişilerin VKİ arasında ilişki olup olmadığına da bakılmış; ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Fakat bizim çalışmamızda ortalama renalaz düzeyleri obez grupta kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Bununla birlikte çalışmamızda VKİ ve Bç/Kç'inde artış ile renalaz düzeyinin anlamlı ölçüde azalmış olduğu tespit edilmiştir.

Birçok genetik ve çevresel faktörün kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyon gelişiminde rolü vardır. Renalaz kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyon ile yakından ilişkilidir. Aşırı beslenme norepinefrin düzeylerini artırır, sempatik aktivite artar (145). Renalazın sempatik sinir sistemini baskılayarak kan basıncını düzenlediği bilinmektedir (96, 104).

Xu ve ark. (116) hipertansiyon ile renalaz arasında ilişki tespit etmek için yapmış oldukları hayvan deneyinde, renalaz lokusunu homolog rekombinasyon kullanarak bozup renalaz knock-out (KO) faresi oluşturdu. Wild tip fare ile KO fareleri arasında yapılan çalışmada; KO farelerinde kontrol hayvanlara göre kıyaslandığında böbrek fonksiyonu, böbrek histolojisi ve plazma aldosteron seviyeleri açısından bir fark tespit edilmemişti, ancak iki grup arasında KO farelerinde daha yüksek kalp hızı ve kan basıncı olduğu görüldü. Ayrıca bu çalışmada renalaz eksikliğinin kardiyak iskemiye yanıtı modüle edip etmediğini test etmek için izole edilmiş perfüze kalpler 15 dakika global iskemiye maruz bırakıldı, ardından 90 dakika reperfüzyon izlendi. Miyokard nekroz derecesi renalaz KO fare kalplerinde kalitatif olarak daha yüksekti (116). Başka bir çalışmada M. Schlaich ve ark.'nın (137) direçli HT olan (diüretik dahil en az 3 antihipertansif ilaç kullanan) 22 hasta ve 4 tane sağlıklı kontrol grubunda yapmış olduğu çalışmada,

renalaz ile sistolik tansiyon arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer olarak renalaz ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında negatif korelasyon tespit edilmiş olup tansiyon yüksekliği ile birlikte renalaz seviyesinde düşüş olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmalardan farklı olarak F. Wang ve ark. (136) tarafından yapılan 75 tip-2 DM tanısı olan (DM tanısı olan kişilerin 27'si normal böbrek fonksiyonuna sahip iken 48 kişide kronik böbrek hasarı mevcuttur) ve 13 sağlıklı kişiden oluşan çalışmada, çalışmaya katılan insanların sistolik tansiyon ile renalaz arasındaki ilişki incelenmiş, ikisi arasında pozitif yönde korelasyon tespit edilmiştir. Renalazın KBY evre 2-4 arasında düzeyinin arttığı yapılmış olan çalışmalarda gösterilmiştir (138). Bu çalışmada katılımcıların DM, KBY gibi hastalıklarının olup bu hastalıkların katılımcıların hepsinde homojen dağılmamış olması nedeni ile bu durum çalışmanın renalaz ile hipertansiyon ilişkisini değerlendirmede kısıtlayıcı tarafını oluşturmuştur.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda sempatik tonus sürekli olarak yükselir; bu hastaların kardiyovasküler mortalitesi, sempatik sinir sisteminin aşırı aktivitesine bağlıdır. SDBY olan hastalarda kardiyak hipertrofiye sıklıkla rastlanır ve bu kardiyovasküler morbidite ve mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (139).

Huang Y. ve ark. (140) proteinüri ve böbrek fonksiyon bozukluk nedeni ile renal biyopsi yapılan (72 kişilik) hasta grubu ve (15 kişilik) kontrol grubu oluşturmuş ve bu iki grup arasında böbrek hastalıklarında renalaz ekspresyon düzeyi ilişkisini araştırmışlardır. İki grup arasındaki kıyaslamada renalaz ile yaş ve serum kreatin düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Hipertansiyon tanısı alan hastalarda iyi kan basıncı kontrolü olmasına rağmen böbrek dokusundaki renalaz ekspresyonunun, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede azalmış olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda da katılımcıların yaş ortalamasında yükselme ile birlikte renalaz seviyesinde düşüş olduğu saptanmıştır ve bu çalışma ile benzer olarak, çalışmamızda hipertansiyon ile renalaz arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Bu çalışma yüksek renalaz seviyelerinin renoprotektif olduğunu ve böbreğin normal işlevini yerine getirmesinde yardımcı olduğunu göstermiştir. Araştırmacılar bu durumun renalazın KBY ve ABY prognozunu öngörmeye kullanılabilecek bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir. Huang Y. ve ark. (140) aynı zamanda renalazın böbrek hasarındaki rolünü belirlemek için PAS boyası kullanarak hücrelerdeki apoptotik

indeksine bakmışlardır. Sonuçlar renalazın, renal tübüler epitel hücrelerinin apopitozunu engelleyerek renal tübüler hasarı düzenlediğini göstermiştir.

U-II, hem endotel bağımlı vazodilatasyona hem de endotelden bağımsız vazokonstriksiyona aracılık eden güçlü bir vazokonstriktif peptittir. Yapılan çalışmalarda U-II'nin sağlam endotel dokusu olduğunda vazodilatör etkisi olurken, endotelde disfonksiyon oluşması halide vazokonstriktör etkisi olduğu tespit edilmiştir. Plazma seviyesi vücut ağırlığı ile pozitif korelasyon gösterir ve böbrek yetmezliği, diyabet, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, karotis aterosklerozu gibi diğer kardiyovasküler hastalıklarda artar (141).

J.C. Do-Rego ve ark. (142) fareler üzerinde yapmış olduğu çalışmada U-II enjeksiyonu sonrası farelerde gıda ve su alımında artma olduğu tespit edilmiştir. Aynı şekilde başka bir hayvan deneyi olan, You Z. ve ark. (143) wild tip ve obez fareler üzerinde yaptıkları çalışmada obez farelerde U-II reseptör blokajı yapılarak bu farelerdeki oral alım, kardiyovasküler fonksiyonlar ve bazı laboratuvar parametrelerindeki değişim düzeyleri incelenmiştir. U-II reseptör blokajı yapılan grupta kilo alımı, kan basıncı, trigliseritler değerlerinde önemli bir azalma olduğu görülmekle birlikte glukoz seviyesinde ve kardiyak fonksiyonlarda önemli ölçüde iyileşme olduğu görülmüştür. Bu bulgular, U-II reseptörünü bloke etmenin kilo alımını önemli ölçüde azalttığını ve obez farelerde metabolik sendromun diğer tüm yönlerini doğrudan veya dolaylı olarak iyileştirdiğini göstermektedir.

Cheung, B. M. ve ark. (144) tarafından yapılan çalışmada hipertansif olan grupta U-II düzeyinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Hipertansiyon ve metabolik sendromun bir komponenti olması sebebi ile çalışmada vücut ağırlığı ve U-II arasındaki ilişkiye bakılmış. İkisi arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

Gruson ve ark. (145) tarafından 360 tip 2 DM hastasında yapılan çalışmada hastalar metabolik sendrom tanısı olup olmamasına göre sınıflandırıldı. 66 kişide metabolik sendrom kriteri olmazken 264 kişi de met sendrom kriteri taşımaktaydı. Bu 264 kişide kendi arasında metabolik sendrom tanı kriterlerinden [3 kritere sahip (n=92), 4 kritere sahip (n=104) ve 5 kriterin hepsini taşıyan (n=98)] olmak üzere 3 tane alt gruba ayrılmıştır. Metabolik sendrom tanısı olmayan grupta U-II düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha düşük olduğu görüldü. Metabolik sendrom tanısı olan grup da kendi arasında U-II düzeyi açısından incelendiğinde bu 3 grup

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Metabolik sendrom tanısı olan grupta U-II düzeyi daha yüksek tespit edilmiştir; ancak tüm katılımcıların VKİ ile U-II düzeyi arasındaki ilişkiye incelendiğinde ise istatistiksel anlamlı fark tespit edilememiştir. Literatürde U-II ile obezite arasındaki ilişki araştırıldığında çalışmaların ağırlıklı olarak metabolik sendrom tanısı olanlarda alt grup olarak VKİ'ye bakılarak obezitenin de değerlendirildiği görüldü. Metabolik sendrom tanısı; artmış bel çevresi oranı, yüksek AKŞ, yüksek TG, düşük HDL ve yüksek tansiyon kriterlerinden en az 3'nün olması konulabilmektedir. HT, hiperlipidemi, insülin direnci gibi durumlarda U-II düzeyinde artış olduğu bilinmektedir (103). Gruson ve ark.'nın çalışmasındaki obezitesi olan kişilerin hangi oranda HT, hiperlipidemi gibi hastalıkları olduğu belirtilmediği için bu çalışma direkt olarak obezite ile U-II düzeyini incelemede yetersiz kalmaktadır.

Tüm bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda U-II düzeyi obez grupta, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. U-II ile VKİ düzeyine göre yapılan sınıflamalar arasında da istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun yeterli sayıda olmaması, yaş, cinsiyet ve kronik hastalıklar (DM, HT, hiperlipidemi gibi) açısından homojen dağılım olmamış olması ve U-II düzeyini etkileyebilecek başka faktörler, çalışmanın kısıtlayıcı tarafını oluşturmaktadır.

Adipoz doku tarafından salgılanan leptin, kan beyin bariyerini geçer, hipotalamik medial ve lateral alanı etkileyerek iştah duygusunu azaltır, enerji tüketimi arttırarak böylece kilo kaybına yol açar (71).

Vücutta dolaşan leptin miktarı bir bireyin yağ miktarı ile doğru orantılıdır (79). Leptin plazmada proteine bağlı ve serbest olarak iki formda bulunur. Leptin aktivitesinden sorumlu olan serbest formdur ve yapılan tıbbi çalışmalarda obez insanlarda leptin büyük oranda serbest şekilde bulunduğu, bu nedenle obez kişilerde serbest leptin formunun artmış olduğu tespit edilmiştir. Bu da obezite oluşumunda asıl sorunun leptin eksikliği değil, leptin rezistansı olduğu hipotezini destekleyen kanıtlardan biri olarak düşünülmüştür (83).

Hestiantoro ve ark. (146) yaptıkları çalışmada postmenopozal olan 145 kadın, obez (n=58) ve normal kilolu (n=87) olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grup arasında leptin, serbest leptin direnci düzeyleri incelendiğinde obez olan grupta bu iki

parametrenin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaya benzer, prospektif klinik bir çalışmada; Verdich ve ark. (147) kronik hastalık tanısı olmayan 21 obez ile 13 sağlıklı kontrol grubu arasında yapmış oldukları çalışmada obez olan grup 24 haftalık süreyi içeren kilo verme programına sokulmuştur, obez grupta ortalama 19,2 kg kadar kilo kaybı olduğu saptanmıştır. Bu iki grubun başlangıç antropometrik ölçüm ve leptin düzeyine bakılmış ayrıca obez olan grubun 24 haftalık kilo kaybı sonrası kontrol antropometrik ölçüm ve leptin düzeylerine bakılmıştır. Çalışmada kilo kaybindan önce, açlık plazma leptini, obez grupta normal kilolu gruba göre 7 kat daha yüksekti ayrıca obez grupta kilo kaybı sonrası leptin düzeyinde başlangıca göre azalma olmuştur.

Kocak ve ark. (148) 329 kişi üzerinde yaptıkları [zayıf (n=9), normal kilo (n=62), fazla kilolu (n=89), obez (n=169)] çalışmada bu gruplar arasında leptin düzeylerini incelemiştir. Obez, normal kilolu ve fazla kilolu olan gruplar arasında leptin düzeyleri incelenmiş ve obezite ile leptin arasında pozitif yönde istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak, obez ve kontrol grubu arasında leptin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Ghrelin, mide fundusunun mukozasında, böbreklerde, gonadlarda ve yağ dokusunda bulunan, iştah açıcı bir hormondur. Yapılmış olan çalışmalar incelendiğinde normal kilolu olan kişilerde ghrelin düzeyi obez kişilere olan kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ghrelin kısa süreli iştah regülasyonunda önemli bir rol oynar ve açlık durumunda yüksek seviyede iken yemek alımından sonra azalmış seviyelerle karakterizedir. Obez kişilerde gıda alımı sonrası ghrelinde yeterli baskılanma olamamaktadır. İştahın yeterli düzeyde baskılanmaması obezlerde yemek sonrası gıda alımının devam etmesine sebep olmaktadır (19).

Tschöp ve ark larının yaptığı çalışmada normal kilolu kişilerin obez kişilere göre ghrelin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (18). Bellone ve ark. (149) da yapmış oldukları çalışmada normal kilolu adolesanlarda ölçülen ghrelinin, obezlere kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde normal kilolu olan kontrol grubunda ghrelin düzeyi obez gruba kıyasla, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde



yüksek çıkmıştır. Çalışmamızda obez bireyleri VKİ'ye göre gruplayınca ghrelin ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlıları mevcuttu bunlar: Kontrol grubunun, hasta grubuna kıyasla daha genç olması, her iki grupta cinsiyet dağılımının eşit olmaması, obez grubunda komorbid hastalıklarının kontrol grubuna kıyasla daha fazla olması, çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki katılımcı sayısının sınırlı oluşu çalışmanın kısıtlılıkları arasındadır.

Çalışmamamızda obez bireylerde renalaz ve U-II düzeyi normal kiloda olanlara kıyasla daha düşük çıkarken ghrelin düzeyi obez bireylerde daha yüksek saptanmıştır. Her iki grup arasında leptin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ancak obeziteyi öngörmek için yapılan multivariate logistik regresyon analizinde düşük leptin düzeylerinin obezite riskini öngörebileceği saptanmıştır. Obezite ile ilişkileri bilinen ve adipokinlerden olan leptin ve ghrelin ile renalaz arasındaki ilişki incelendiğinde renalaz ile ghrelin arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sıklığı giderek artan, ülkemizde de büyük bir sağlık problemi haline gelen obezitenin yol açtığı tip 2 DM, HT, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, malignite ve diğer kronik hastalıklar erişkinlerde sağlığı önemli ölçüde tehdit etmektedir. Ciddi bir sosyoekonomik toplumsal sorun olan bu hastalığın patofizyolojisinin doğru şekilde anlaşılması, tanı ve tedavisi için oldukça önem taşımaktadır. Bu çalışmaya çalışma grubu olarak erişkin dönemde olup VKİ ( $>30 \text{ kg/m}^2$ ) ye göre obezite tanısı olan hastalar kabul edildi. Kontrol grubu olarak da VKİ ( $18,6-24,9 \text{ kg/m}^2$ ) aralığında olan normal kilolu bireyler seçildi.

Sonuç olarak;

- ✓ Gruplar arasında kadın cinsiyet yönünden anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0.620$ ).
- ✓ Obez olan grubun yaş ortalaması, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu görüldü ( $p= 0.000$ ).
- ✓ Obez grubunun eğitim düzeyi, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü ( $p=0.000$ ).
- ✓ Obezlerde evli oranı kontrol grubuna göre daha fazlaydı. ( $p= 0.000$ ).
- ✓ Sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı ortalaması obez grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptandı ( $p= 0.000$ ).

- ✓ Katılımcılar arasında sigara ( $p=0.353$ ) ve alkol ( $p=0.422$ ) kullanımı arasında anlamlı farklılık görülmedi.
- ✓ İnsülin ( $p=0.000$ ), AKŞ ( $p=0.017$ ), Homa-IR ( $p=0.000$ ), ALT ( $p=0.007$ ) ve magnezyum ( $p=0.032$ ) düzeyleri obez grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek saptandı.
- ✓ TSH, kalsiyum, fosfor, AST, üre ve ferritin düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ).
- ✓ LDL ( $p=0.000$ ), TG ( $p=0.000$ ), total kolesterol ( $p=0.001$ ) düzeyleri hasta grubunda daha yüksek bulunurken, HDL ( $p=0.000$ ) düzeyi obez grubunda daha düşük olarak bulundu.
- ✓ Gruplar arasında D vitamini ( $p=0.003$ ) ve B12 vitamini ( $p=0.010$ ) düzeyleri incelendiğinde her iki vitamin düzeyinin obez grubunda daha düşük olduğu saptandı.
- ✓ Serum renalaz düzeyi obez grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşük saptandı ( $p=0.000$ ).
- ✓ Serum U-II düzeyinin obez grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü ( $p=0.000$ ).
- ✓ Gruplar arasında serum leptin düzeyi yönünden anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0.571$ ).
- ✓ İki grup arasında serum ghrelin düzeyi obez grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük saptandı ( $p=0.000$ ).
- ✓ Hasta olan grup DSÖ'nün tanımlamış olduğu obezite sınıflamasına göre kategorize edilerek gruplandırıldığında bu 3 grup arasında renalaz, U-II, leptin ve ghrelin düzeyi açısından anlamlı farklılık görülmedi.
- ✓ VKİ ile yaş, sistolik KB, diyastolik KB, AKŞ, Homa-IR, LDL, TG, total kolesterol, TSH ile pozitif yönde korelasyon tespit edilmiştir sırasıyla p değerleri ( $p:0.001$ ,  $p:0.000$ ,  $p:0.000$ ,  $p:0.006$ ,  $p:0.006$ ,  $p:0.000$ ,  $p:0.000$ ,  $p:0.002$ ,  $p:0.013$ )
- ✓ VKİ ile HDL, renalaz, ghrelin ve U-II arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir, sırasıyla p değerleri ( $p:0.000$ ,  $p:0.000$ ,  $p:0.000$ ,  $p:0.000$ )

## **Öneriler;**

Obezite genetik ve çevresel faktörlerin etki ettiği ve moleküler mekanizması henüz net olarak anlaşılamamış kompleks ve yaygın bir hastalıktır. İlişkili olduğu bildirilmiş olan moleküllerin yanısıra henüz bilinmeyen birçok faktörün ortaya konması hastalıkla mücadele ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından oldukça önemlidir.

- 1) Obezite tedavisinde gelecekteki en önemli hedeflerden birisi genetik ve genetik olmayan faktörlerin birlikte değerlendirilmesi sonucunda kişiye özgü profillerin çıkarılması ile kişisel obezite ve ilişkili hastalıkların risk düzeyinin belirlenmesi ve tedaviye verilecek yanıtın tahmin edilmesi olacaktır. Obezite ile leptin, ghrelin ve U-II düzeylerini inceleyen birçok çalışma olmasına karşın renalaz düzeyi ile obezite arasında ilişkiyi gösteren çok az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmanın obezitenin patofizyolojisine yeni bilgiler katacağını düşünüyorum.
- 2) Literatür taramasında adipokin olan ghrelin ile obezite arasında yapılmış çok sayıda çalışma vardır. Aynı şekilde U-II ile obezitenin de bir risk faktörü olduğu metabolik sendrom ile yapılmış çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada renalaz ile ghrelin ve U-II'nin pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korole olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamız, renalaz ve U-II'nin adipokinler ile ilişkisini inceleyen ilk çalışma olması nedeni ile önemlidir.
- 3) Obezite de Vitamin D seviyesinin normal kiloda olanlara göre daha düşük olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da obezlerde Vitamin D seviyesinin normal kiloda olanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda literatürdeki çalışmalara benzer olarak, çalışmamızda obez bireylerde Vitamin B12 düzeyi normal kiloda kişilere kıyasla daha düşük olarak saptandı. Çalışmamızda literatür taramasından farklı olarak serum magnezyum düzeyi obez bireylerde daha yüksek olarak saptandı. Obezitenin vitamin ve mineral dengesi üzerinde de etkisi olması nedeni ile, polikliniklere başvuran obez olan bireylerden takipleri sırasında, Vitamin D, Vitamin B12 ve elektrolitleri de kontrol edilmeli eksiklik görülmesi halinde replasmanı yapılmalıdır.

Çalışmamızda obez bireylerde renelaz ve U-II düzeyi normal kiloda olanlara kıyasla daha düşük olarak saptanmıştır. Obezite patofizyolojinde önemli bir yeri bulunan adipokinlerden leptin ve ghrelin'in renelaz ile arasındaki ilişkiye bakılmış ve ghrelin ile pozitif yönde anlamlı ilişki saptanırken leptin ile anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır. Ancak obezite gelişimini öngörmek için kullandığımız multivariate logistik regresyon analizinde, leptin düzeyinde azalmanın obezite gelişimine sebep olabileceği tespit edilmiştir.

Obez hastalarda renelaz ve U-II düzeyinin düşük olmasının altında yatan patofizyolojinin anlaşılması ve ileride tedavi stratejilerinde kullanılabilmesinde başarılı olunabilmesi için çalışmamızda kullandığımız antropometrik ve biyokimyasal belirteçleri de içeren, obez ve fazla kilolu grupların birbirinden tam olarak ayrıldığı, farklı yaş gruplarını da kapsayan, cinsiyet açısından eşit dağılıma ve daha büyük sayıda hasta gruplarına sahip prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. PA D. Nelson Textbook of Pediatrics 17 th ed. 2004(173- 177. ).
2. Heart N, Lung, Institute B, Diabetes NIo, Digestive, Diseases K. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report: National Heart, Lung, and Blood Institute; 1998.
3. Organization WH. Obesity: preventing and managing the global epidemic: World Health Organization; 2000.
4. Troiano RP, Flegal KM, Kuczmarski RJ, Campbell SM, Johnson CL. Overweight prevalence and trends for children and adolescents. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1963 to 1991. Archives of pediatrics & adolescent medicine. 1995;149(10):1085-91.
5. Zwiauer KF. Prevention and treatment of overweight and obesity in children and adolescents. European journal of pediatrics. 2000;159 Suppl 1:S56-68.
6. Irmak udh tu, keklik dk, cesaretli dy, yardım ddn. birinci basamak sağlık kurumları için obezite ve diyabet klinik rehberi. 2017.
7. Obezite Lm Hçđ. Obezite Tani Ve Tedavi Kilavuzu. 2019.
8. Organization WH. WHO fact sheet on overweight and obesity. 2018.
9. Yudkin JS, Stehouwer C, Emeis J, Coppack S. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 1999;19(4):972-8.

10. Festa A, D'Agostino Jr R, Williams K, Karter A, Mayer-Davis E, Tracy R, et al. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *International journal of obesity*. 2001;25(10):1407.
11. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425.
12. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*. 2004;145(5):2273-82.
13. Dutta D, Ghosh S, Pandit K, Mukhopadhyay P, Chowdhury S. Leptin and cancer: Pathogenesis and modulation. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2012;16(Suppl 3):S596.
14. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*. 1995;269(5223):546-9.
15. Vázquez-Vela MEF, Torres N, Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Archives of medical research*. 2008;39(8):715-28.
16. Roper J, Francois F, Shue PL, Mourad MS, Pei Z, Olivares de Perez AZ, et al. Leptin and ghrelin in relation to *Helicobacter pylori* status in adult males. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(6):2350-7.
17. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;402(6762):656-60.
18. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*. 2001;50(4):707-9.
19. Jun DW, Lee OY, Lee YY, Choi HS, Kim TH, Yoon BC. Correlation between gastrointestinal symptoms and gastric leptin and ghrelin expression in patients with gastritis. *Digestive diseases and sciences*. 2007;52(10):2866-72.
20. Dimitriadis E DM, Kampa M, Peppe A, Papadakis JA and Melissas J. Alterations in gut hormones after laparoscopic sleeve gastrectomy; a prospective clinical and laboratory investigational study. *Ann Surg*. 2013;257(4)(505-512).
21. Abdemur A SJ, Berho M, Gianos M, Szomstein S, and Rosenthal RJ. Morphology, localization, and patterns of ghrelin-producing cells in stomachs of a morbidly obese population. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2014;24(2)(122-126).
22. CW VRalR. Change is good hormones after bariatric surgery. *Clin Endocrinol*. 2008;69(2)(173-179).

23. Camilleri M PAaOS. Actions and therapeutic pathways of ghrelin for gastrointestinal disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;6(6)(343-352).
24. Rocchini AP. Obesity hypertension. *American journal of hypertension*. 2002;15(S2):50S-2S.
25. Da Silva AA, Do Carmo J, Dubinion J, Hall JE. The role of the sympathetic nervous system in obesity-related hypertension. *Current hypertension reports*. 2009;11(3):206.
26. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from shaping America's health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Obesity*. 2007;15(5):1061-7.
27. Xu J, Li G, Wang P, Velazquez H, Yao X, Li Y, et al. Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(5):1275-80.
28. Desir GV. Renalase deficiency in chronic kidney disease, and its contribution to hypertension and cardiovascular disease. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2008;17(2):181-5.
29. Desir GV. Renalase is a novel renal hormone that regulates cardiovascular function. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2007;1(2):99-103.
30. Li G, Xu J, Wang P, Velazquez H, Li Y, Wu Y, et al. Catecholamines regulate the activity, secretion, and synthesis of renalase. *Circulation*. 2008;117(10):1277-82.
31. Li G, Xu J, Wang P, Velazquez H, Li Y, Wu Y, et al. Catecholamines regulate the activity, secretion, and synthesis of renalase. *Circulation*. 2008;117(10):1277.
32. Desir G, Li Y, Liu D, Wang P, Xu J, Giordano F. Downregulation of cardiac renalase expression in CKD, and protective effect of renalase in acute coronary syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2007;18:149A.
33. Obezite D, Grubu HÇ. Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Hekim İçin Tanı Ve Tedavi Rehberi. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*, Ankara. 2011.
34. Serter R. Obezite Atlası. Ankara, Karakter Color Basımevi. 2004.
35. Organization WH. Physical status: The use of and interpretation of anthropometry, Report of a WHO Expert Committee. 1995.
36. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age-and sex-specific prediction formulas. *British journal of nutrition*. 1991;65(2):105-14.



37. Bahçeci MO. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği obezite, dislipidemi, hipertansiyon hekim için tanı ve tedavi rehberi. Ankara; 2011.
38. Han T, Van Leer E, Seidell J, Lean M. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *Bmj*. 1995;311(7017):1401-5.
39. Lean M, Han T, Morrison C. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *Bmj*. 1995;311(6998):158-61.
40. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E, et al. Metabolik sendrom klavuzu. Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği. 2009.
41. Kokino S, Özdemir F, ÖZDEMİR F, Zateri C. Obezite ve Fiziksel Tıp Yöntemleri. *Balkan Medical Journal*. 2006;2006(1):47-54.
42. Mendes E, Mendes B, Karacabey K. Obesity and exercise in adolescent period. *Journal of Human Sciences*. 2011;8(2):963-77.
43. ERGÜVEN M, Seher K, İŞGÜYEN P, YILMAZ Ö, SEVÜK S, YÜKSEL E. Obez adolesanlarda metabolik sendrom ve obezite gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin araştırılması. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2008;2(3):26-36.
44. Kandemir D. Obezitenin Sınıflandırması ve Klinik Özellikleri. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2000;21(4):500-6.
45. Hinney A, Nguyen TT, Scherag A, Friedel S, Brönner G, Müller TD, et al. Genome wide association (GWA) study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants. *PloS one*. 2007;2(12):e1361.
46. Wickelgren I. Obesity: how big a problem? : American Association for the Advancement of Science; 1998.
47. Ersan F, Arslan E, Esmer AÇ, Aydın S, Gedikbaşı A, Gedikbaşı A, et al. Prediction of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2012;13(3):178.
48. James P, Leach R, Kalamara E, Shayeghi M. The worldwide obesity epidemic. *Obes Res*. 2001;9:228S-33S.
49. Molarius A, Seidell JC, Sans S, Tuomilehto J, Kuulasmaa K, Project WM. Varying sensitivity of waist action levels to identify subjects with overweight or obesity in 19 populations of the WHO MONICA Project. *Journal of clinical epidemiology*. 1999;52(12):1213-24.
50. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight among US adults: the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *Jama*. 1994;272(3):205-11.

51. Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye obezite ve hipertansiyon taraması sonuçları (TOHTA). *Endokrinolojide Yönelişler Dergisi*. 2002;11(1):1-16.
52. Onat A, Yıldırım B, Çetinkaya A, Aksu H, Keleş İ, Uslu N, et al. Erişkinlerimizde obezite ve santral obezite göstergeleri ve ilişkileri: 1990-98'de düşündürücü obezite artışı erkeklerde daha belirgin. *Türk Kardiyoloji Arşivi*. 1999;27:209-17.
53. Aslan D, Attila S. Önemli bir sağlık sorunu: şişmanlık. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi (Sted)*. 2002;11(5):169-71.
54. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. 2006;355(8):763-78.
55. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi T, Azizi F. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes care*. 2005;28(12):2823-31.
56. Bays HE, Chapman RH, Grandy S. The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys. *International journal of clinical practice*. 2007;61(5):737-47.
57. Bays HE, Toth PP, Kris-Etherton PM, Abate N, Aronne LJ, Brown WV, et al. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: a consensus statement from the National Lipid Association. 2013;7(4):304-83.
58. Brown CD, Higgins M, Donato KA, Rohde FC, Garrison R, Obarzanek E, et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. 2000;8(9):605-19.
59. Artham SM, Lavie CJ, Milani RV, Ventura HOJOJ. Obesity and hypertension, heart failure, and coronary heart disease—risk factor, paradox, and recommendations for weight loss. 2009;9(3):124-32.
60. Lancet BPLTTCJT. Effects of blood pressure lowering on cardiovascular risk according to baseline body-mass index: a meta-analysis of randomised trials. 2015;385(9971):867-74.
61. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non- alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. 2012;55(6):2005-23.
62. Ritze Y, Schollenberger A, Hamze Sinno M, Bühler N, Böhle M, Bárdos G, et al. Gastric ghrelin, GOAT, leptin, and leptinR expression as well as peripheral serotonin are dysregulated in humans with obesity. *Neurogastroenterology & Motility*. 2016;28(6):806-15.

63. Lean M, Malkova D. Altered gut and adipose tissue hormones in overweight and obese individuals: cause or consequence? *International Journal of Obesity*. 2016;40(4):622.
64. Lv Y, Liang T, Wang G, Li Z. Ghrelin, a gastrointestinal hormone, regulates energy balance and lipid metabolism. *Bioscience reports*. 2018;38(5):BSR20181061.
65. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*. 2001;50(8):1714-9.
66. Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin: the link connecting growth with metabolism and energy homeostasis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2002;3(4):325-38.
67. Yang N, Liu X, Ding EL, Xu M, Wu S, Liu L, et al. Impaired ghrelin response after high-fat meals is associated with decreased satiety in obese and lean Chinese young adults. *The Journal of nutrition*. 2009;139(7):1286-91.
68. Carlson JJ, Turpin AA, Wiebke G, Hunt SC, Adams TD. Pre-and post-prandial appetite hormone levels in normal weight and severely obese women. *Nutrition & metabolism*. 2009;6(1):32.
69. Carroll JF, Kaiser KA, Franks SF, Deere C, Caffrey JL. Influence of BMI and gender on postprandial hormone responses. *Obesity*. 2007;15(12):2974-83.
70. Buss J, Havel PJ, Epel E, Lin J, Blackburn E, Daubenmier J. Associations of ghrelin with eating behaviors, stress, metabolic factors, and telomere length among overweight and obese women: preliminary evidence of attenuated ghrelin effects in obesity? *Appetite*. 2014;76:84-94.
71. Wasim M, Awan FR, Najam SS, Khan AR, Khan HN. Role of leptin deficiency, inefficiency, and leptin receptors in obesity. *Biochemical genetics*. 2016;54(5):565-72.
72. Uddin S, Hussain AR, Siraj AK, Khan OS, Bavi PP, Al-Kuraya KS. Role of leptin and its receptors in the pathogenesis of thyroid cancer. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2011;4(7):637.
73. Saad MF, Riad-Gabriel MG, Khan A, Sharma A, Michael R, Jinagouda SD, et al. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(2):453-9.
74. Küçük Kurt İ. Leptin ve Diğer Hormonlar Üzerindeki Etkileri. 2015.
75. Comba A, Handan M, Comba B. Leptin ve metabolik etkileri. *Van Veterinary Journal*. 2014;25(3):87-91.
76. Delavaud C, Ferlay A, Faulconnier Y, Bocquier F, Kann G, Chilliard Y. Plasma leptin concentration in adult cattle: effects of breed, adiposity, feeding level, and meal intake. *Journal of Animal Science*. 2002;80(5):1317-28.

77. Ahima RS, Saper CB, Flier JS, Elmquist JK. Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2000;21(3):263-307.
78. Parker E. The role of central neuropeptide, neurotransmitter and hormonal systems in the regulation of body weight. *Neurotransmiss*. 1999;15:3-11.
79. Ren J. Leptin and hyperleptinemia-from friend to foe for cardiovascular function. *The Journal of endocrinology*. 2004;181(1):1-10.
80. Ruhl CE, Everhart JE. Leptin concentrations in the United States: relations with demographic and anthropometric measures. *The American journal of clinical nutrition*. 2001;74(3):295-301.
81. Mohammadzadeh G, Zarghami N. Serum leptin level is reduced in non-obese subjects with type 2 diabetes. *International journal of endocrinology and metabolism*. 2013;11(1):3.
82. Mente A, Razak F, Blankenberg S, Vuksan V, Davis AD, Miller R, et al. Ethnic variation in adiponectin and leptin levels and their association with adiposity and insulin resistance. *Diabetes care*. 2010;33(7):1629-34.
83. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel hormon: leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2004;30(2):113-8.
84. Pellemounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*. 1995;269(5223):540-3.
85. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998;395(6704):763.
86. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Müller J, et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(9):2904-10.
87. Coleman DL. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia*. 1978;14(3):141-8.
88. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *The New England journal of medicine*. 1996;334(5):292-5.
89. Maffei á, Halaas J, Ravussin E, Pratley R, Lee G, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature medicine*. 1995;1(11):1155.

90. McConway M, Johnson D, Kelly A, Griffin D, Smith J, Wallace A. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Annals of clinical biochemistry*. 2000;37(5):717-23.
91. Lönnqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nature medicine*. 1995;1(9):950.
92. Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB, Maness LM. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides*. 1996;17(2):305-11.
93. Desir GV, Peixoto AJ. Renalase in hypertension and kidney disease. *Nephrology dialysis transplantation*. 2013;29(1):22-8.
94. Wang J, Qi S, Cheng W, Li L, Wang F, Li Y-Z, et al. Identification, expression and tissue distribution of a renalase homologue from mouse. *Molecular biology reports*. 2008;35(4):613-20.
95. Desir GV. Regulation of blood pressure and cardiovascular function by renalase. *Kidney international*. 2009;76(4):366-70.
96. Czarkowska-Paczek B, Zendzian-Piotrowska M, Gala K, Sobol M, Paczek L. Exercise differentially regulates renalase expression in skeletal muscle and kidney. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2013;231(4):321-9.
97. Desir GV, Tang L, Wang P, Li G, Sampaio- Maia B, Quelhas- Santos J, et al. Renalase lowers ambulatory blood pressure by metabolizing circulating adrenaline. *Journal of the American Heart Association*. 2012;1(4):e002634.
98. Wang F, Xing T, Li J, Bai M, Hu R, Zhao Z, et al. Renalase's expression and distribution in renal tissue and cells. *PloS one*. 2012;7(10):e46442.
99. Grisanti LA, Woster AP, Dahlman J, Sauter ER, Combs CK, Porter JE.  $\alpha$ 1-adrenergic receptors positively regulate Toll-like receptor cytokine production from human monocytes and macrophages. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2011;338(2):648-57.
100. Rezk NA, Zidan HE, Elnaggar YA, Ghorab A. Renalase gene polymorphism and epinephrine level in chronic kidney disease. *Applied biochemistry and biotechnology*. 2015;175(4):2309-17.
101. Xu J, Desir GV. Renalase, a new renal hormone: its role in health and disease. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2007;16(4):373-8.
102. Skrzypczyk P, Przychodzień J, Mizerska-Wasiak M, Kuźma-Mroczkowska E, Okarska-Napierała M, Górska E, et al. Renalase in Children with Glomerular Kidney Diseases. *Pulmonary Care and Clinical Medicine*: Springer; 2017. p. 81-92.

103. Wu Y, Wang L, Deng D, Zhang Q, Liu W. Renalase protects against renal fibrosis by inhibiting the activation of the ERK signaling pathways. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(5):855.
104. Buraczynska M, Zukowski P, Buraczynska K, Mozul S, Ksiazek A. Renalase gene polymorphisms in patients with type 2 diabetes, hypertension and stroke. *Neuromolecular medicine*. 2011;13(4):321-7.
105. Charles CJ, Rademaker MT, Richards AM, Yandle TG. Urotensin II: evidence for cardiac, hepatic and renal production. *Peptides*. 2005;26(11):2211-4.
106. MacLean M, Alexander D, Stirrat A, Gallagher M, Douglas S, Ohlstein E, et al. Contractile responses to human urotensin- II in rat and human pulmonary arteries: effect of endothelial factors and chronic hypoxia in the rat. *British journal of pharmacology*. 2000;130(2):201-4.
107. Stirrat A, Gallagher M, Douglas SA, Ohlstein EH, Berry C, Kirk A, et al. Potent vasodilator responses to human urotensin-II in human pulmonary and abdominal resistance arteries. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2001;280(2):H925-H8.
108. Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. Orphan- receptor ligand human urotensin II: receptor localization in human tissues and comparison of vasoconstrictor responses with endothelin- 1. *British journal of pharmacology*. 2000;131(3):441-6.
109. Ong KL, Lam KS, Cheung BM. Urotensin II: its function in health and its role in disease. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2005;19(1):65-75.
110. Lim M, Honisett S, Sparkes CD, Komesaroff P, Kompa A, Krum H. Differential effect of urotensin II on vascular tone in normal subjects and patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2004;109(10):1212-4.
111. Watanabe T, Kanome T, Miyazaki A, Katagiri T. Human urotensin II as a link between hypertension and coronary artery disease. *Hypertension research*. 2006;29(6):375.
112. Papadopoulos P, Bousette N, Al-Ramli W, You Z, Behm DJ, Ohlstein EH, et al. Targeted overexpression of the human urotensin receptor transgene in smooth muscle cells: effect of UT antagonism in ApoE knockout mice fed with Western diet. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):395-404.
113. Organization WH. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a WHO Consul- tation on Obesity. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:1- 253.
114. Satman İ, Alagöl F, Ömer B, Kalaca S, Tütüncü Y, Çolak N. türkiye diyabet, hipertansiyon, obezite ve endokrinolojik hastalıklar prevalans çalışması-II.(TURDEP II). *Yayınlanmamış Çalışma, Kişisel Bağlantı*. 2011.

115. KKL Ho JP, WB Kannel, D Levy The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *Journal of the American Heart Association*. 1993.
116. . Arı Z SH. Muğla Merkez Köylerindeki Bir Grup İlköğretim Okulu Öğrencisinde Serum Lipid Profili Ve Obezite Taraması. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2008;9 (2): 11- 16.
117. Guo SS, Wu W, Chumlea WC, Roche AF. Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(3):653-8.
118. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2010;33(5):386-93.
119. Abrams P, Levitt Katz LE. Metabolic effects of obesity causing disease in childhood. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2011;18(1):23-7.
120. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(3):690-3.
121. Cyran E. Vitamin B~ 1~ 2 Deficiency: Recognition and Management. *Primary Care Case Reviews*. 2002;5(2):53-60.
122. Nachtigal M, Patterson RE, Stratton KL, Adams LA, Shattuck AL, White E. Dietary supplements and weight control in a middle-age population. *Journal of Alternative & Complementary Medicine*. 2005;11(5):909-15.
123. Karatela RA, Sainani GS. Plasma homocysteine in obese, overweight and normal weight hypertensives and normotensives. *Indian heart journal*. 2009;61(2):156-9.
124. Pinhas-Hamiel O, Doron-Panush N, Reichman B, Nitzan-Kaluski D, Shalitin S, Geva-Lerner L. Obese children and adolescents: a risk group for low vitamin B12 concentration. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2006;160(9):933-6.
125. Scherer T, Lindtner C, Zielinski E, O'Hare J, Filatova N, Buettner C. Short term voluntary overfeeding disrupts brain insulin control of adipose tissue lipolysis. *Journal of biological chemistry*. 2012;287(39):33061-9.
126. Belin RJ, He K. Magnesium physiology and pathogenic mechanisms that contribute to the development of the metabolic syndrome. *Magnesium research*. 2007;20(2):107-29.
127. Lecube A, Baena-Fustegueras JA, Fort JM, Pelegrí D, Hernández C, Simó R. Diabetes is the main factor accounting for hypomagnesemia in obese subjects. *PLoS One*. 2012;7(1):e30599.
128. Song C, Choi W, Oh H, Kim K. Associations of serum minerals with body mass index in adult women. *European journal of clinical nutrition*. 2007;61(5):682.

129. Bertinato J, Xiao CW, Ratnayake WN, Fernandez L, Lavergne C, Wood C, et al. Lower serum magnesium concentration is associated with diabetes, insulin resistance, and obesity in South Asian and white Canadian women but not men. *Food & nutrition research*. 2015;59(1):25974.
130. Corica F, Allegra A, Ientile R, Buemi M. Magnesium concentrations in plasma, erythrocytes, and platelets in hypertensive and normotensive obese patients. *American journal of hypertension*. 1997;10(11):1311-3.
131. Guerrero-Romero F, Flores-García A, Saldaña-Guerrero S, Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M. Obesity and hypomagnesemia. *European journal of internal medicine*. 2016;34:29-33.
132. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Serum magnesium in the metabolically-obese normal-weight and healthy-obese subjects. *European Journal of Internal Medicine*. 2013;24(7):639-43.
133. Wang F, Li J, Xing T, Xie Y, Wang N. Serum renalase is related to catecholamine levels and renal function. *Clinical and experimental nephrology*. 2015;19(1):92-8.
134. Ramanjaneya M, Tan B, Patel V, Hu J, Lehnert H, Hillhouse E, et al., editors. Renalase a key regulator of brown adipose tissue activity. Society for Endocrinology BES 2014; 2014: BioScientifica.
135. Özbey Sz. Prepubertal obez çocuklarda idrar renalaz düzeylerinin incelenmesi Tıpta Uzmanlık Tezi. 2016.
136. Wang F, Huang B, Li J, Liu L, Wang N. Renalase might be associated with hypertension and insulin resistance in Type 2 diabetes. *Renal failure*. 2014;36(4):552-6.
137. Schlaich M, Socratous, F., Eikelis, N., Chopra, R., Lambert, G., & Hennebry, S. Renalase plasma levels are associated with systolic blood pressure in patients with resistant hypertension. *Journal of Hypertension*,. 2010; 28, e437.
138. Baek SH, Cha R-h, Kang SW, Park CW, Cha DR, Kim SG, et al. Circulating renalase predicts all-cause mortality and renal outcomes in patients with advanced chronic kidney disease. *The Korean journal of internal medicine*. 2019;34(4):858.
139. Ghosh SS, Krieg RJ, Sica DA, Wang R, Fakhry I, Gehr T. Cardiac hypertrophy in neonatal nephrectomized rats: the role of the sympathetic nervous system. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2009;24(2):367-77.
140. Huang YS, Lai JB, Li SF, Wang T, Liu YN, Zhang QX, et al. Relationship between Renalase Expression and Kidney Disease: an Observational Study in 72 Patients Undergoing Renal Biopsy. *Current medical science*. 2018;38(2):268-76.



141. Ong KL, Wong LY, Cheung BM. The role of urotensin II in the metabolic syndrome. *Peptides*. 2008;29(5):859-67.
142. Do-Rego JC, Chatenet D, Orta MH, Naudin B, Le Cudennec C, Leprince J, et al. Behavioral effects of urotensin-II centrally administered in mice. *Psychopharmacology*. 2005;183(1):103-17.
143. You Z, Al Kindi H, Abdul-Karim A, Barrette PO, Schwertani A. Blocking the urotensin II receptor pathway ameliorates the metabolic syndrome and improves cardiac function in obese mice. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2014;28(3):1210-20.
144. Cheung BM, Leung R, Man YB, Wong LY. Plasma concentration of urotensin II is raised in hypertension. *Journal of hypertension*. 2004;22(7):1341-4.
145. Gruson D, Rousseau MF, Ketelslegers JM, Hermans MP. Raised plasma urotensin II in type 2 diabetes patients is associated with the metabolic syndrome phenotype. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2010;12(8):653-60.
146. Hestiantoro A, Astuti BPK, Muharam R, Pratama G, Witjaksono F, Wiweko B. Dysregulation of Kisspeptin and Leptin, as Anorexigenic Agents, Plays Role in the Development of Obesity in Postmenopausal Women. *International journal of endocrinology*. 2019;2019:1347208.
147. Verdich C, Toubro S, Buemann B, Holst JJ, Bulow J, Simonsen L, et al. Leptin levels are associated with fat oxidation and dietary-induced weight loss in obesity. *Obes Res*. 2001;9(8):452-61.
148. Kocak A, Kutlu, R., Civi, S., & Kilinc, I. . The relationship between insulin resistance and leptin, interleukin-6, hs-crp and fibrinogen in obesity. *turkish journal of biochemistry-turk biyokimya dergisi*. 2014;39(3):373-82.
149. Baldelli R, Bellone S, Castellino N, Petri A, Rapa A, Vivenza D, et al. Oral glucose load inhibits circulating ghrelin levels to the same extent in normal and obese children. *Clinical endocrinology*. 2006;64(3):255-9.
150. Aypak, C., Yıkılkan, H., Dicle, M., Önder, Ö., & Görpeliöğlu, S. (2013). Erişkin obez hastalarda D vitamini düzeyinin vücut kitle indeksi ile ilişkisi. *Haseki Tıp Bülteni*, 954, 95-98.
151. Aypak, C., Yıkılkan, H., Dicle, M., Önder, Ö., & Görpeliöğlu, S. (2013). Erişkin obez hastalarda D vitamini düzeyinin vücut kitle indeksi ile ilişkisi. *Haseki Tıp Bülteni*, 954, 95-98.
152. Yağbasan, A. (2009). Farklı obezite evrelerinde hipotalamo-hipofizer-adrenal ve tiroid hormon akslarının obezite parametreleri ve insülin direnci ile ilişkisinin değerlendirilmesi.

