T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ERİŞKİN OBEZ KADIN BİREYLERDE FIBRINOGEN-LIKE PROTEIN 1 (FGL-1) DÜZEYİ İLE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİN VE SUBKLİNİK İNFLAMASYONUN İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Gülşah HACIMURTAZAOĞLU DEMİR

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ERİŞKİN OBEZ KADIN BİREYLERDE FIBRINOGEN-LIKE PROTEIN 1 (FGL-1) DÜZEYİ İLE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİN VE SUBKLİNİK İNFLAMASYONUN İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Gülşah HACIMURTAZAOĞLU DEMİR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahmet Engin ATAY

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimiz boyunca, iyi ve nitelikli bir hekim olmamız için çaba sarf eden, bilimsel ve klinik bilgilerini bizlere daima aktarmaya çalışan, tezimin planlaması, yürütülmesi ve yazımı aşamalarında bana yol gösteren tez danışmanım, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ahmet Engin ATAY'a,

Asistanlık hayatımızın başlangıcından itibaren bilgi ve deneyimleriyle bizi aydınlatan, her zaman bize destek olarak zorluklarda bize rehberlik eden, üzerimizdeki emeklerini unutmayacağım, değerli hocam Prof. Dr. Numan GÖRGÜLÜ'ye,

Asistanlık sürecinde bilgi ve birikimlerinden yararlandığım hocalarım; Prof. Dr. Elif YORULMAZ, Uzm. Dr. Mürselin GÜNEY ve Doç. Dr. Selma ALAGÖZ'e; bana mesleki tecrübelerini aktaran ve her zaman yardımcı olmaya çabalayan Uzm. Dr. Zeyneb TUZCU ve Uzm. Dr. Ceren GÜR'e; bilgi birikimi ile bana katkı sağlayan abim Uzm. Dr. Emre DURCAN'a; çalışma ahlakı ve bilimsel bilgileriyle bana yol gösteren, her zaman yardımcı olmaya çalışan kıymetli ablam Uzm. Dr. Emel SAĞLAM başta olmak üzere birlikte çalışma imkanı bulduğum diğer tüm uzmanlarıma,

Asistanlık hayatımın neredeyse tamamını birlikte geçirerek yakından tanıma fırsatı bulduğum, güzel günlerde olduğu gibi tüm zorluklarda da yanımda olan canım arkadaşım, sevgili eşkıdemim Dr. Rumeysa AYDIN'a; üniversiteden bugüne kadar birlikte geldiğim, enerjisi ile beni mutlu eden sevgili eşkıdemim Dr. Emine Zeynep YILMAZ'a; birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve güzel vakit geçirdiğimiz sevgili eşkıdemlerim Dr. Elif ULUSOY DEMİR ve Dr. Gözde YARAŞIR AYDIN başta olmak üzere bütün eşkıdemlerime; tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin değerli hemşire, sekreter ve personeline; tez hastalarımı toplama sürecinde bana yardımcı olan ve özverili çalışan değerli laboratuvar çalışanlarımıza,

Bana her zaman hoşgörülü ve anlayışlı davranarak içtenlikle destek olan sevgili DEMİR Ailesi'ne;

Beni yetiştiren ve her zaman destekleyen, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, varlıklarıyla gurur duyduğum sevgili annem, babam ve ablam Gülşen, Mehmet Sezai ve Selin HACIMURTAZAOĞLU'na,

Liseden bugüne kadar hayatımın en önemli anlarında yanımda olan, tüm zorlukları benimle göğüsleyen ve her koşulda bana destek olan sevgili eşim, Oğuzhan DEMİR'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Gülşah HACIMURTAZAOĞLU DEMİR

İstanbul, Kasım 2023

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **iv**
TABLO LİSTESİ ..... **viii**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **ix**
ÖZET ..... **x**
ABSTRACT ..... **xii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. OBEZİTE 3
2.1.1. Obezite Tanımı 3
2.1.2. Obezite Epidemiyolojisi 4
2.1.2.1. Dünya'da obezite sıklığı 4
2.1.2.2. Türkiye'de obezite sıklığı 5
2.1.3. Obezite Nedenleri 8
2.1.3.1. Beslenme, egzersiz ve çevresel faktörler 8
2.1.3.2. Davranışsal değişimler 9
2.1.3.3. Endokrin nedenler 9
2.1.3.4. Merkezi sinir sistemi ile ilgili nedenler 9
2.1.3.5. Genetik nedenler 10
2.1.3.6. Gebelik ve menapoz 11
2.1.3.7. İlaçlar 11
2.1.3.8. Diğer nedenler 12
2.1.4. Obezitenin Patogenezi 13
2.1.5. Obezite ile İlişkili Hastalıklar 14
2.1.5.1. Kardiyovasküler sistem hastalıkları 17
2.1.5.2. Hipertansiyon (HT) 18
2.1.5.3. Dislipidemi ve hiperlipidemi 18
2.1.5.4. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) 19
2.1.5.5. Böbrek hastalıkları 19

2.1.5.6. Obstrüktif uyku apne sendromu 19
2.1.5.7. Kadın infertilitesi, polikistik over sendromu (PKOS) ve erkek hipogonadizmi 20
2.1.5.8. Gastrointestinal hastalıklar 20
2.1.5.9. Psikiyatrik hastalıklar 21
2.1.5.10. Prediyabet ve tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) 21
2.1.6. Obezitenin Tedavisi 22
2.1.6.1. Yaşam tarzı değişiklikleri 23
2.1.6.2. Farmakolojik tedavi 23
2.1.6.3. Bariatrik cerrahi 26
2.1.7. Obezite İlişkili Subklinik İnflamasyon ve İnflamasyon 26
2.2. FIBRINOGEN-LIKE PROTEIN 1 (FGL-1) 29
3. GEREÇ VE YÖNTEM 32
3.1. ETİK KURUL ONAYI VE İLKELER 32
3.2. ÇALIŞMA GRUPLARI VE ÖZELLİKLERİ 32
3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL ETME VE HARİÇ TUTMA KRİTERLERİ 33
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM 34
4. BULGULAR 35
5. TARTIŞMA 42
6. ÇALIŞMAMIZDAKİ KISITLILIKLAR 48
7. SONUÇ 49
8. KAYNAKÇA 50

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ABSI : A body shape index

ALT : Alanin aminostransferaz

AST : Aspartat aminotransferaz

ATGC : The Aligable Tight Genomic Clusters

BAD : Beyaz adipoz doku

BBO : Bel çevresi/boy uzunluğu oranı

BÇ : Bel çevresi

BKİ : Beden kitle indeksi

BKO : Bel çevresi/kalça çevresi oranı

BÖ : Barrett özefagusu

CRP : C-reaktif protein

DM : Diyabetes mellitus

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

EGFR : Epidermal büyüme faktörü reseptörü

ELISA : Enzyme-linked ImmunoSorbent Assay

EMA : European Medicines Agency

ERK 1/2 : Ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinaz

FDA : Food and Drug Administration

FGL-1 : Fibrinogen-like protein 1

GDM : Gestasyonel diyabetes mellitus

GİP : Glukoz bağımlı insülinotropik polipeptit

GLP-1 : Glukagon-benzeri peptid-1

GÖRH : Gastroözefageal reflü hastalığı

GWAS : Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları

HCC : Hepatosellüler karsinom

HDL : Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HFREP1 : Hepatosit kaynaklı fibrinojenle ilişkili protein 1

HHOA : Hipotalamus-hipofiz-over aksı

HNF-1α : Hepatosit nükleer faktörü 1α

HOMA-IR : İnsülin direncinin homeostatik model değerlendirmesi

HT : Hipertansiyon

IFN : İnterferon

IL-10 : İnterlökin-10

IL-12 : İnterlökin-12

IL-13 : İnterlökin-13

IL-1R : İnterlökin-1 reseptörü

IL-2 : İnterlökin-2

IL-4 : İnterlökin-4

IL-4R : İnterlökin-4 reseptörü

IL-5 : İnterlökin-5

IL-6 : İnterlökin-6

IL-8 : İnterlökin-8

İR : İnsülin rezistansı

JNK : c-Jun N-terminal kinaz

KBH : Kronik böbrek hastalığı

KÇ : Kalça çevresi

KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LAG-3 : Lenfosit aktivasyon geni-3

LBÜİ : Lipit birikim ürünü indeksi

LDL : Düşük yoğunluklu lipoprotein

LMO : Lenfosit/monosit oranı

MHO : Monosit/HDL oranı

MSS : Merkezi sinir sistemi

NASH : Nonalkolik steatohepatit

NAYK : Nonalkolik yağlı karaciğer

NAYKH : Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı

NK : Natural killer, doğal öldürücü

NLO : Nötrofil/lenfosit oranı

ÖAK : Özefageal adenokarsinom

OSAS : Obstrüktif uyku apne sendromu

PCT : Prokalsitonin

PKOS : Polikistik over sendromu

PLO : Platetet/lenfosit oranı

PPAR : Peroksizom proliferator aktive reseptör

PYY : Peptid YY

RA : Romatoid artrit

RAAS : Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi

ROT : Reaktif oksijen türleri

SBÜ : Sağlık Bilimleri Üniversitesi

SDBH : Son dönem böbrek hastalığı

SHBG : Seks hormon bağlayıcı globulin

STAT3 : Sinyal transdüktör ve transkripsiyon aktivatörü 3

SYA : Serbest yağ asitleri

T2DM : Tip 2 diyabetes mellitus

TCGA : Kanser genom atlası

TEKHARF : Türkiye Erişkin Kalp Sağlığı ve Hipertansiyon Araştırması ve Risk Faktörleri

TEMD : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TG : Trigliserit

TGF : Transforme edici büyüme faktörü

TLR : Toll benzeri reseptör

TNF-α : Tümör nekroz faktörü-alfa

TNFR'ler : Tümör nekroz faktörü reseptörleri

TNSA : Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması

TOHTA : Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması

TURDEP : Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyoloji Çalışması

VAİ : Visseral adipozite indeksi

VLDL : Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler

YAO : Yağ aside oksidasyonu

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Beden kitle indeksine göre obezite sınıflandırması 3

Tablo 2. Türkiye'de erişkinlerde yapılan obezite çalışmaları 6

Tablo 3. Obezite nedenleri 12

Tablo 4. Obezite durumuna göre yaş, BKİ ve antropometrik ölçütlerin karşılaştırılması 35

Tablo 5. Obezite durumuna göre FGL-1, PCT, CRP ve hemogram parametrelerinin karşılaştırılması 36

Tablo 6. Obezite durumuna göre lipit paneli ve İR karşılaştırılması 37

Tablo 7. Obezite durumuna göre yağ oranı, yağsız kütle ve güncel visseral adipozite indekslerinin karşılaştırılması 38

Tablo 8. Obezite durumuna göre bazı inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması. 38

Tablo 9. Obez grubun bazı değişkenlerle ilgili korelasyon analizi 41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. TURDEP-I' den TURDEP-II' ye yaş grubu ve cinsiyete göre obezite prevalansının değişimi 7

Şekil 2. Obezitenin patogenezi 14

Şekil 3. Obezite insan vücudundaki neredeyse her fizyolojik sistemi etkileyebilir .. 15

Şekil 4. Obezitede kalp yetmezliği gelişim mekanizması 17

Şekil 5. Obezite ilişkili hastalıkların patofizyolojisi 22

Şekil 6. İnflamasyon sonucu oluşan distrofik adipositlerin yapısal değişimi 29

Şekil 7. FGL-1 ve bazı değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılması 39

ÖZET

Giriş ve Amaç: Obezite, dünya çapında artan sıklığı, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemesi, sebep olduğu hastalıklar ve oluşturduğu mali yük itibariyle küresel çapta bir halk sağlığı sorunu haline gelen kronik bir hastalıktır. Obezite temelinde kronik düşük dereceli inflamasyon zemininde gelişerek devam eden süreçte ilişkili hastalıklara sebep olur. Bu nedenle, obezite izlenen bireylerin subklinik inflamasyonla ilişkili parametrelerinde artış görülebilir. Fibrinogen-like protein 1(FGL-1) de temel olarak hepatositlerden salınan bir hepatokin olup, obezite gibi kronik inflamatuvar süreçlerde serum seviyelerinin arttığı bazı çalışmalarda ortaya konmuştur. Bu çalışmada, obez erişkin kadın bireylerde serum FGL-1 düzeylerinin Beden Kitle İndeksi (BKİ), antropometrik ölçümler, visseral obezite indekslerinden; Visseral Adipozite İndeksi (VAİ), A Body Shape Index (ABSI), Lipit Birikim Ürünü İndeksi (LBÜİ) ve c-reaktif protein (CRP), nötrofil/lenfosit (NLO), platelet/lenfosit (PLO), lenfosit/monosit (LMO) ve monosit/HDL (MHO) oranları gibi inflamasyon parametreleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'ne 2 Mayıs-23 Haziran 2023 tarihlerinde başvurmuş 18-50 yaş arası, bilinen ek hastalığı veya ilaç kullanım öyküsü olmayan 170 kadın hasta prospektif ve kesitsel olarak dahil edildi. Hastalar, BKİ'ye göre sırasıyla; 18,5-24,9 kg/m^2 (sağlıklı grup), 25,0-29,9 kg/m^2 (fazla kilolu grup), 30,0 kg/m^2 ve üzeri (obez grup) olacak şekilde üç gruba ayrıldı. Hastaların demografik ve etiyolojik veriler kayıt altına alınarak 8-10 saatlik gece açlığından sonra sabah hemogram ve biyokimyasal analizleri, FGL-1 ve prokalsitonin (PCT) düzeyleri çalışılmak üzere hastalardan kan alındı. Hastaların kliniğe başvuru anındaki BKİ, bel çevresi (BÇ), kalça çevresi (KÇ) , bel/kalça (BKO) ve bel/boy oranı (BBO); VAİ, ABSI ve LBÜİ antropometrik ölçütleri kaydedildi. Sonuçlar gruplar arasında karşılaştırıldı. Ayrıca obez gruba korelasyon analizi yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızda, obezite düzeyinde artış ile birlikte serum FGL-1 düzeyinde anlamlı artış saptandı. PCT ile ise gruplar arasında anlamlı ilişki gözlenmedi. Bunun yanında sağlıklı gruptan obez gruba doğru; lökosit, platelet, CRP, lenfosit ve MHO'da artış saptanmaktayken; PLO, LMO, NLO, monosit, nötrofil ve ferritin ile anlamlı ilişki

olmadığı görüldü. Ayrıca obez grupta FGL-1 ile PLO, BKO ve BBO pozitif korelasyon göstermiş olup istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Benzer şekilde obez grupta, VAİ ile LBÜİ ve TG/HDL oranı arasında pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda literatürde yapılmış çalışmalara ek olarak, erişkin obez kadın bireylerde, FGL-1 ile PLO, BKO ve BBO arasında pozitif korelasyon saptadık. FGL-1'in BKO ve BBO pozitif korelasyonu, FGL-1 ile obezite arasındaki ilişkiyi ortaya koyması açısından kıymetlidir. FGL-1'in ayrıca PLO ile pozitif korelasyonu, FGL-1'in inflamasyon ve vücut yağ dağılımı ile ilişkili bir belirteç adayı olabileceğini düşündürmektedir. Ek olarak, çalışmamızda obez grupta MHO ile VAİ, LBÜİ ve TG/HDL arasında pozitif korelasyon, PLO ile ise negatif korelasyon saptadık. Literatür taramamıza göre çalışmamızdaki her 2 bulgu ilk defa saptanmış olup bu açıdan literatüre katkı sağlamaktadır.

Anahtar sözcükler: Obezite, FGL-1,hepassosin, subklinik inflamasyon, kronik düşük dereceli inflamasyon, antropometrik ölçümler

ABSTRACT

Introduction and Aim: Obesity is a chronic disease that has become a global public health issue due to its increased prevalence worldwide, its negative impact on quality of life, associated diseases and the economic burden that it causes. Obesity leads to related diseases based on sustained chronic low-grade inflammation. Therefore, increased parameters associated with subclinical inflammation may be observed in obese individuals. Fibrinogen-like protein 1 (FGL-1) is primarily a hepatokine released mainly from hepatocytes, and some studies have shown that its serum levels increase in chronic inflammatory processes such as obesity. This study aims to investigate the relationship between serum FGL-1 levels and Body Mass Index (BMI), anthropometric measurements, visceral obesity indexes; Visceral Adiposity Index (VAI), A Body Shape Index (ABSI), Lipid Accumulation Product Index (LAPI), and inflammation parameters such as c-reactive protein (CRP), neutrophil/lymphocyte (NLR), platelet/lymphocyte (PLR), lymphocyte/monocyte (LMR), and monocyte/HDL (MHR) ratios in obese adult female individuals.

Materials and Methods: A total of 170 female patients between the ages of 18-50 who applied to the Internal Medicine Clinic of Health Sciences University Bağcılar Training and Research Hospital between May 2nd and June 23rd, 2023, without a history of known additional diseases or medication use, were included prospectively and cross-sectionally. Patients were divided into three groups according to BMI; 18,5-24,9 kg/m^2 (healthy group), 25,0-29,9 kg/m^2 (overweight group), and 30,0 kg/m^2 and above (obese group). The demographic and etiological data of the patients were recorded, and blood samples were taken after an overnight fast of 8-10 hours for morning hemogram and biochemical analyses, as well as for the determination of FGL-1 and procalcitonin (PCT) levels. The clinic recorded anthropometric measurements such as; BMI, waist circumference (WC), hip circumference (HC), waist/hip ratio (WHR), and waist/height ratio (WHtR) of the patients, along with their VAI, ABSI, and LAPI. The results were compared between the groups. In addition, correlation analysis was performed in the obese group.

Results: In our study, a significant increase in serum FGL-1 levels was observed as the level of obesity increased. There was no significant difference between groups with

PCT. In addition, from the healthy group to the obese group; an increase was detected in leukocyte, platelet, CRP, lymphocyte, and MHR, while there was no significant relationship with PLR, LMR, NLR, monocyte, neutrophil, and ferritin. Furthermore, in the obese group, FGL-1 showed a statistically significant positive correlation with PLR, WHR, and WHtR. Similarly, in the obese group, a positive correlation was found between VAI and LAPI and TG/HDL ratio.

Conclusion: In addition to the studies conducted in the literature, we found a positive correlation between FGL-1 and PLR, WHR, and WHtR in adult obese female individuals. The positive correlation of FGL-1 with WHR and WHtR is valuable in demonstrating the relationship between FGL-1 and obesity. Furthermore, the positive correlation of FGL-1 with PLR suggests that FGL-1 may be a candidate biomarker of inflammation and body fat distribution. Additionally, in our study, we found a positive correlation between MHR and VAI, LAPI, and TG/HDL in the obese group, and a negative correlation with PLR. According to our literature review, these two findings are original, and our study contributes to the literature in this respect.

Keywords: Obesity, FGL-1, hepassocin, subclinical inflammation, chronic low-grade inflammation, anthropometric measurements

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite en basit tabirle anormal veya aşırı yağ birikimi ile karakterizedir. Sağlığı olumsuz yönde etkileyen ve sıklığı sadece ülkemizde değil, dünya çapında da hızla artış göstererek pandemiye dönüşen obezite; kompleks, morbidite ve mortalite riskleri olan kronik ve multifaktöriyel bir hastalıktır [1]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre Beden Kitle İndeksi (BKİ) (kg/m^2) kullanılarak sağlıklı, fazla kilolu ve obez bireyler olarak tanımlanır [2]. Klinik pratikte de obezite tayininde en sık BKİ kullanılsa da, BKİ vücuttaki yağ oranı ve abdominal yağ birikimini belirleyemediğinden, özellikle BKİ 25-35 kg/m^2 olan bireylerin vücut bel çevresi (BÇ) ve kalça çevresi (KÇ), bel çevresi/kalça çevresi oranı (BKO) ve bel çevresi/boy uzunluğu oranı (BBO) gibi antropometrik ölçümlerinin de abdominal obezite tayinine yardımcı belirteçler olduğu bilinmektedir [3], [4]. Literatürde, konvansiyonel ölçümlere katkı sağlamak ve visseral yağlanmayı daha spesifik olarak değerlendirmek için A Body Shape Index (ABSI) [5], Visseral Adipozite İndeksi (VAİ) [6], ve Lipit Birikim Ürünü İndeksi (LBÜİ) [6] gibi parametrelere sıklıkla yer verilmeye başlanmıştır [5], [6].

Obezite salgınının nedenleri arasında, azalmış fiziksel aktivite, sağlıksız beslenme, genetik, metabolik ve çevresel faktörler sayılmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, obezitenin ve dolayısıyla BKİ'nin insülin rezistansı (İR), nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), metabolik sendrom, hiperlipidemi, tip 2 diyabetes mellitus (T2DM), kardiyovasküler sistem hastalığı ve böbrek hastalığı gibi birçok metabolik, mekanik ve mental hastalıkla ilişkili olduğunu göstermiştir [1].

Obezitenin yol açtığı anormal yağ birikiminin zamanla lipotoksisiteye sebep olarak vücutta oksidatif stres ve kronik subklinik sistemik inflamasyona yol açtığı ve sonucunda obezitenin metabolik komplikasyonlarının oluştuğu bilinmektedir. Obezitede görülen bu kronik düşük dereceli inflamasyon; metabolik sendrom, İR, T2DM, kardiyovasküler sistem hastalıkları ve kanserler gibi bulaşıcı olmayan hastalıklarda da görülebilir [7], [8]. Fazla kilo ve obezitenin neden olduğu subklinik inflamasyon, obeziteye bağlı komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynadığı için, komplikasyonları geliştirme riski taşıyan hastaları tanımlayan bir faktör olabilir. Obezite ilişkili inflamasyon belirteçleri arasında interlökin-6 (IL-6), fibrinojen, tümör

nekroz faktörü-alfa (TNF-α) gibi inflamatuvar belirteçler bulunmakla birlikte klinik pratikte rutin kullanılan tetkikler olmadığı için, BKİ ile ilişkili inflamasyon tayini için daha ucuz ve ulaşılabilir belirteçler ön plana çıkmıştır [9].

Fibrinogen-like protein 1 (FGL-1) esas olarak hepatositlerden salgılanan bir hepatokindir. FGL-1'in hepatosit mitozunda ve karaciğerdeki enerji kullanım aşamalarında rol aldığı bilinmektedir. Bu etkilerinin yanısıra, FGL-1, akut inflamasyon ve/veya İR, T2DM, NAYKH, metabolik sendrom ve obezite gibi kronik inflamatuvar durumların gelişim sürecinde rol oynayabilir [10], [11]. Bunun yanı sıra bazı kanser çeşitlerinde ve enfeksiyon durumlarında da FGL-1 seviyeleri değişkenlik gösterebilir [11]. FGL-1'in rol aldığı ve etkileyebileceği metabolik olaylar göz önüne alındığında, FGL-1'in potansiyel bir inflamatuvar biyobelirteç olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir [10]–[12].

Son yıllarda fazla kilolu ve obezitesi olan bireylerin artışı ile yeni potansiyel inflamatuvar belirteçlerin araştırılması ön plana çıkmıştır. Bu çalışmada, obez erişkin kadın bireylerde FGL-1 serum düzeylerinin BKİ, vücut yağ dağılımı, BÇ, KÇ, BKO ve BBO gibi antropometrik ölçümler, visseral obezite indekslerinden; VAİ, ABSI, LBÜİ ve C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT) ile nötrofil/lenfosit (NLO), platelet/lenfosit (PLO), lenfosit/monosit (LMO), monosit/HDL (MHO) oranları gibi inflamasyon parametreleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTE

2.1.1. Obezite Tanımı

Obezite, sağlığı tehdit eden anormal miktarlardaki yağ birikimi sonucu gelişir [2]. Ortalama vücut ağırlığına sahip kişilerde yağ dokusunun normal aralıkları vücut ağırlığının erkeklerde yaklaşık %20'si, kadınlarda ise yaklaşık %30'u kadardır. DSÖ, fazla kiloluluk ve obeziteyi BKİ temelinde tanımlamaktadır [13].

Beden kitle indeksi, vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun karesine (m^2) bölünmesi ile hesaplanmaktadır: BKİ (kg/m^2) = ağırlık [kg] / boy [m] x boy [m] .

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 18 yaş üstü yetişkinlerde BKİ sınıflandırılması;

1. BKİ <18,5 kg/m^2 olan bireyler *zayıf*,
2. BKİ 18,5-24,9 kg/m^2 olanlar *normal kilolu*,
3. BKİ değeri 25-29,9 kg/m^2 olanlar ise *fazla kilolu* (*preobez)*,
4. BKİ 30 kg/m^2 üstünde olanlar *obez*,
    - Evre I obez bireylerin BKİ 30-34,9 kg/m^2 (*hafif obez*),
    - Evre II obez bireylerin BKİ 35-39,9 kg/m^2 (*orta derece obez*),
    - Evre III obez bireylerin BKİ 40-49,9 kg/m^2 (*morbid obez*),
    - *Süper obez* bireylerin ise BKİ ≥50 kg/m^2 olarak değerlendirilmektedir (Tablo 1.) [3].

Tablo 1. Beden kitle indeksine göre obezite sınıflandırması [3]

Gruplar	Yetişkinler (BKİ, kg/m^2)
Zayıf	<18,50
Normal	18,50 – 24,99
Fazla kilolu	25,00 – 29,99
Obez	≥30,00
Hafif obez	30,00 – 34,99
Orta derece obez	35,00 – 39,99
Morbid obez	40,00 – 49,99
Süper obez	≥50,00

Beden kitle indeksi klinikte çok sık yer almasına rağmen, BKİ'nin yağ kütlesini ayırt edememesi, obeziteyi tanımlamasında bazı kısıtlamalar oluşturur. Bu yüzden vücut yağ oranı yüksek herkesin BKİ'nin 30 kg/m^2'nin üzerinde olmayabileceği akılda tutulmalıdır. Yaşa, cinsiyete, etnik popülasyona göre de vücut yağ oranı farklılık gösterebilir. Ayrıca vücut yağ dağılımı da BKİ'nin kısıtlı kullanımını açıklar. Vücut yağ dağılımı metabolik sendrom ve kardiyovasküler sistem hastalıklarıyla ilişkilidir. Bu nedenle klinik pratikte obezite belirteci olarak en sık kullanılan BKİ olsa da, antropometrik ölçümler de obeziteyi belirleme ve ilişkili komorbidite riskini öngörme konusunda değerli ek parametrelerden sayılabilirler. BÇ, BKO, BBO oranı gibi antropometrik ölçümler vücut yağ dağılımını anlamamıza yardımcı olabilir [3], [4].

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, etnik popülasyonlarda normal aralıklar değişim göstermekle birlikte, Avrupa'da erkeklerde normal BÇ ölçümü<94 cm, kadınlarda ise <80 cm kabul edilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) BÇ'nin erkeklerde ≥102cm, kadınlarda ise≥ 88cm olması abdominal obezite göstergesidir. Arada kalan değerler riskli grup olarak adlandırılır [14]. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin (TEMD) yayınladığı 2019 obezite tanı ve tedavi kılavuzuna göre, BÇ'nin erkeklerde 100 cm ve üzeri , kadınlarda ise 90 cm ve üzerinde olması santral obezite olarak tanımlanır. BKİ > 35 kg/m^2 olan bireylerde BÇ ölçümü, kişiler zaten obez kabul edildiği için anlamlı değildir [3]. DSÖ'ye göre BKO; erkeklerde≥0.90, kadınlarda≥0.85 olması santral obezite göstergesidir [14].

2.1.2. Obezite Epidemiyolojisi

2.1.2.1. Dünya'da obezite sıklığı

Obezite, dünya çapında önem arzeden ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Maluliyetin ve ölümün önemli bir belirleyicisidir [15]. Obezite günümüzde sağlığı tehdit eden kompleks ve multifaktöriyel kronik bir hastalıktır. Obez olmak, önlenebilir ölümlerin sigaradan sonraki ikinci en önemli nedenidir [3]. DSÖ, 1970'lerden günümüze tüm yaş gruplarında obezite prevalansındaki belirgin artışları küresel bir obezite salgını olarak değerlendirmektedir [16]. DSÖ'nün, mayıs 2022'de Avrupa'da

obezite ile ilgili yayınladığı raporda, Avrupa nüfusunun %60'ının aşırı kilolu veya obez olduğunu belirterek obezite pandemisine vurgu yapmıştır [1]. Ek olarak Avrupa'da okul çağındaki her üç çocuktan birini etkileyerek epidemik boyutlara ulaştığı bildirilmiştir. ABD'de ise 14 milyon çocuk ve ergen obezite ile mücadele etmektedir [15].

Bugün yaklaşık 650 milyon erişkin birey ve yaklaşık 340 milyon çocuk ve adölesan (5-19 yaş) obezite sorunu yaşamaktadır. Bu sayının 2025 yılına kadar 167 milyon kişi daha artması beklenmektedir. Obezite genellikle kadınlarda ve ileri yaş gruplarında, erkeklere ve genç yaş gruplarına göre daha sık görülür [16].

Geçtiğimiz 50 yıl içerisinde obezite sıklığı bölgesel farklılıklar göstermesine rağmen, her ülkede pandemik boyutlarda artış göstermektedir. Obezite prevalansından bahsederken BKİ ile ölçülen fazla kiloluluk ve obezite arasındaki fark da dikkate alınmalıdır [17].

Yapılan araştırmalara göre, obezite prevalansı dünyanın her yerinde artış göstermektedir. Ancak obezitenin en sık görüldüğü iki bölge; Amerika ve Avrupa bölgesi olarak belirlenmiştir. 1980 yılında, 12 ülkede obezite prevalansının %2'nin altında olduğu saptanmıştır. Günümüzde ise, obezite prevalansı %2'nin altında olan bir ülke kalmamıştır. 2019'da 9 ülkedeki obezite prevalansı >%20 idi: Güney Afrika (%23,3), ABD (%32), Brezilya (%21,4), Meksika (%25), Mısır (%30), İran (%20,1) , Irak (%21), Rusya (%21,5), Türkiye (%26) [1].

2.1.2.2. Türkiye'de obezite sıklığı

Küresel çapta sıklığı giderek artan ve halk sağlığını olumsuz yönde etkileyen bir sorun haline gelen obezitenin sıklığı ülkemizde de benzer şekilde artmaya devam etmektedir [3]. Bu önemli artış, esasen demografik değişlikler ve yaşam tarzı değişikliklerinden, özellikle de insanların yeme alışkanlıklarındaki değişimlerinden ve fiziksel aktivitelerinin azalmasından kaynaklanmaktadır ki bu da obezite sıklığında artışa neden olmuştur [18].

Türkiye'de obezite sıklığının gelişmiş batı ülkeleriyle yarışır şekilde artış gösterdiği gözlenmektedir. Türkiye'de erişkin bireylerde yapılan bazı obezite çalışmaları Tablo 2'de gösterilmiştir [3].

Tablo 2. Türkiye'de erişkinlerde yapılan obezite çalışmaları [3]

Çalışma/ Yazar	Yapıldığı Yer/Yıl	Katılımcı Sayısı/ Yaş Grubu	Obezite Prevalansı (%)
Türkiye Diyabet Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyoloji Çalışması-I (TURDEP-I)/ Satman ve ark.	15 il ,540 merkez/1997-1998	24788 (K: 13708, E: 11080)/≥20 yaş	Genel: 22,3 (K: 29,9 / E: 12,9)
Türkiye Erişkin Kalp Sağlığı ve Hipertansiyon Araştırması ve Risk Faktörleri (TOHTA)/Yumuk ve ark.	Türkiye/1999-2000	23888 (K: 6969, E: 169191)/≥20 yaş	Genel: 19,4 (K: 24,3 / E: 14,4)
Türkiye Erişkin Kalp Sağlığı ve Hipertansiyon Araştırması ve Risk Faktörleri (TEKHARF)/Onat ve ark.	6 il/2000 6 il/2003	3681/≥30 yaş 2269/≥30 yaş	(K: 43,0 / E: 21,1) (K: 44,2 / E: 25,2)
Balçova Kardiyovasküler Hast Çalışması/Ünal ve ark.	Balçova/2007	16080 (K: 10528, E: 5552)/≥30 yaş	Genel: 39,1 (K: 44,2 / E: 29,4)
Türkiye Sağlık Araştırması/ TUIK	Türkiye/2008 Türkiye/2010 Türkiye/2012	≥15 yaş	Genel:15,2 (K:18,5 / E: 12,3) Genel:16,9 (K: 21,0 / E: 13,2) Genel:17,2 (K: 20,9 / E: 13,7)
Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA)	81 il, 600 merkez/2010	4853 (K: 3038, E: 1815)/≥19 yaş	Genel: 30,3 (K: 41,0 / E: 20,5)
TURDEP-II/Satman ve ark.	15 il, 540 merkez/2010	26499 (K: 16696, E: 9327)/≥20 yaş	Genel: 31,2 (K: 44,0 / E: 27,0)
Doğan ve ark.	Afyonkarahisar/ 2010	1947/≥18 yaş	Genel: 31,7 (K: 39,8 / E: 20,7)
Kutlutürk ve ark.	Tokat/2011	1095 (K: 554, E: 541)/≥18 yaş	Genel: 23,4 (K: 33,6 / E: 12,9)
Aydın ve ark.	Melen/2012	2222 (K: 1418, E: 804)/Ort. 50 yaş	Genel: 43,3 (K: 53,1 / E: 26,9)
Ustu ve ark.	Tokat/2012	5162 (K: 1885, E: 3277)/≥18 yaş	Genel: 29,5 (K: 22,3 / E: 33,6)

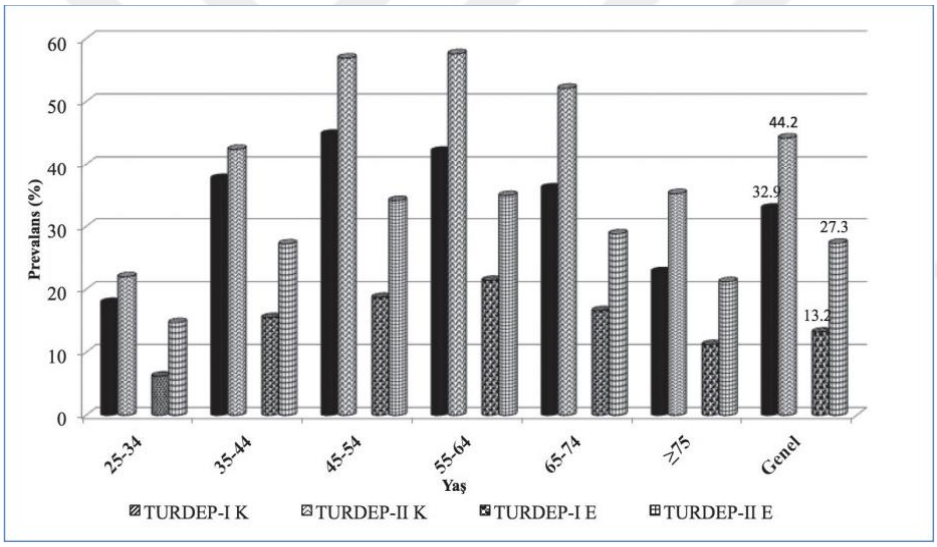
Türkiye'de 1997-1998 yılları arasında 540 merkezli, 20 yaş ve üstü yaklaşık 25 000 kişi ile Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP)-I gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, obezite prevalansının kadın ve erkeklerde sırasıyla %30 ve %13 olmak üzere toplam ortalama %22,3 olduğu görülmüştür [19].

Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması'na (TOHTA) 23888 kişi dahil edilmiştir. Bu araştırmada ise obezite sıklığı kadınlarda %24, erkeklerde %14,4 olmak üzere toplam ortalama %19,4 olarak belirtilmiştir [3]. Türkiye Erişkin Kalp Sağlığı ve Hipertansiyon Araştırması ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması, obezite prevalansını 2000 ve 2003 yılında olmak üzere 30 yaş ve üstü bireylerde araştırmıştır. 2000 yılında yaklaşık 4 000 kişiden erişkin kadın bireylerin %43 ve erkek bireylerin %21,1'inin obez olduğu saptanmıştır. Üç yıl sonra yapılan araştırma verileri, bu oranın kadınlarda %1 ve erkeklerde ise %4 arttığını göstermiştir [20].

Türkiye’nin birçok ilinde 2000-2010 yıllarında yapılan bölgesel araştırmalarda da Türkiye’de obezite sıklığının hızla artış gösterdiği belirtilmektedir [3]. Tablo 2’de bölgesel çalışmaların birkaçından bahsedilmiştir [3].

Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP)-I’den 12 yıl sonra, eş merkezli, 20 yaş ve üstü yaklaşık 27 000 kişinin katılımı ile yapılan, TURDEP-II’de ise obezite sıklığı, kadın bireylerde %44, erkek bireylerde %27 olmak üzere toplum ortalaması %31,2 bulunmuştur [21].

Obezitenin görülme sıklığı, 20’li yaşlardan itibaren 50-54 yaş grubuna kadar artış gösterir. Kadınlarda sıklığı 45-74 yaş arasında %50’yi ve erkeklerde ise 45-64 yaş arasında %30’u aşmaktadır. 75 yaş ve üzerinde ise azalma eğilimi gözlenir (Şekil 1.) [3]. TURDEP-II’ye göre morbid obezlerin oranı %1’den %3.1’e çıkmıştır [3], [21].



Şekil 1. TURDEP-I’ den TURDEP-II’ ye yaş grubu ve cinsiyete göre obezite prevalansının değişimi [3]

Obezite birçok ülkede kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Hatta bazı ülkelerde ve nüfus alt gruplarında bu fark daha belirgin olarak gözlenmektedir [22].

Türkiye'nin çeşitli illerinde yapılan çalışmalarda reprodüktif çağındaki kadınlarda obezite sıklığının değişkenlik gösterdiği görülmüştür. Artvin, İstanbul, Adıyaman ve İzmir'de yapılan çalışmalarda kadınlarda obezite prevalansı sırasıyla %22,8, %24,1, %24,1 ve %24,4 olarak bulunmuştur [23]–[25]. Antalya, Elazığ ve Adana'da yapılan çalışmalarda obezite sıklıkları ise sırasıyla %27,1, %27,3 ve %28,3

olarak saptanmış olup önceki belirtilen illere göre biraz daha artış görülmüştür. Tokat, Konya, Manisa, Kayseri ve Bilecik'te yapılan çalışmalarda kadınlarda obezite oranları çok daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %33,6, %33,9, %37,4, %52,5 ve %62,0). Literatürde ayrıca Denizli ve Konya'da kadınların obezite görülme oranlarının daha düşük olduğunu (%5,9 ve %12,0) gösteren çalışmalar da mevcuttur. Çalışmalar arasındaki farklılıklar yer, zaman ve çalışmaların kapsadığı gruplardaki farklılıklardan kaynaklanabilir [26], [27]. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) en son yayınlanan 2018 verilerine göre, son 15 yılda obez olan 15-49 yaş arası kadınların oranı Türkiye genelinde %23'ten %30'a yükseldiği belirtilmiştir [28].

Türkiye'deki 20 yaş ve üzeri obez birey popülasyonunun 16 milyona yaklaştığını belirten TURDEP-II çalışması, obezite prevalansını da %31,2 (kadın %44, erkek %27) olarak ortaya koymuştur [3].

2.1.3. Obezite Nedenleri

Obezite multifaktöriyel bir sürece sahip olan kompleks ve önlenebilir bir hastalıktır [29]. Yapılan araştırmalarda, obezitenin nedenleri coğrafyaya, sosyal koşullara, siyasi ve ekonomik faktörlere, insan genetiğine bağlı olarak değişen birçok predispozan faktöre bağlanmaktadır. Topluca bakılacak olursa, en yaygın faktörler arasında; sosyodemografik özellikler, davranışsal değişimler, genetik faktörler ve obezojenik ortamda (kentleşme ve sanayileşme) yaşamak yer alır [30].

2.1.3.1. Beslenme, egzersiz ve çevresel faktörler

İleri yaş, evli olmak, düşük refah seviyesi, kentsel ikamet, kadın cinsiyet, gebelik, yüksek kalorili paketli gıdalara kolay erişilebilirlik, endüstriyel ürünler ile beslenmenin artışı obeziteyi tetikleyen faktörler arasındadır [30].

Dünyanın teknoloji ile birlikte tarımdan çok sanayileşmeye yönelmesi, aynı zamanda ulaşım, eğlence ve üretim sektörlerinin de zamanla gelişmesi ile birlikte yaşam biçiminin kolaylaşması sonucu fiziksel aktivitede azalma, ayaküstü hızlı yenen sağlıksız rafine karbonhidrat bakımından zengin, yağ oranı yüksek, bitkisel lif bakımından fakir yüksek enerji içerikli beslenme şekli obeziteye sebep olan en önemli faktörlerdir [3]. Şekerlemeler, meşrubatlar, yağlı gıdalar ve alkollü içecekler gibi yüksek kalorili ürünlerin tüketilmesi, obezite ve kronik hastalıklarla yakından

ilişkilidir. Kahvaltı öğününü atlamamak ve meyve tüketimi obezite oluşumunu azaltırken akşam atıştırmalığı obeziteyi arttırmaktadır.

Fiziksel hareketsizlik (sedanter yaşam), uzun süreli ekran başında kalma, az uyumak veya vardiyalı çalışma, stres, obezojenik ortam, sigara kullanımı ve ulaşım için sık araba kullanmak da aşırı kilo ve obeziteye neden olabilecek faktörlerdendir [30].

2.1.3.2. Davranışsal değişimler

Stres, otokontrol gibi bilişsel süreçlere etki eder. Aşırı yemeyi özellikle yağ veya şeker oranı yüksek, kalorili gıdaların tüketimini tetikleyen davranışları etkileyebilir. Uyku süresini kısaltabilir ve fiziksel aktiviteyi de azaltarak kişiyi sedanter yaşama sürükleyebilir. Ayrıca stres, hipotalamik-hipofiz-adrenal aksta fizyolojik değişiklikler yaratarak beyinde ödül merkezini ve muhtemelen bağırsak mikrobiyomunu tetikleyebilir. Son olarak stres, leptin, ghrelin ve nöropeptid Y gibi biyokimyasal hormonların ve peptitlerin üretimini uyarır. Kilolu olma kavramının kendisi başlı başına stresli bir durum oluşturarak obeziteye yol açabilir [31].

Obezitenin önüne geçilebilmesi için toplumun her kesiminin faydalanabileceği, pratik ve düşük maliyetli yeni müdahale yöntemlerinin ortaya konulması ve bunların derhal hayata geçirilmesi gerekmektedir [3].

2.1.3.3. Endokrin nedenler

Obeziteye sebep olan endokrin nedenler arasında; Cushing sendromu, hipotiroidizm, diyabetes mellitus (DM), metabolik sendrom, insulinoma, kraniofaringiyoma, polikistik over sendromu (PKOS), hipogonadizm, infertilite, büyüme hormonu eksikliği ve hipofizer yetmezlik vb. bulunur [3].

2.1.3.4. Merkezi sinir sistemi ile ilgili nedenler

Beyinde iştah merkezi hipotalamustur. İştahı etkileyen çeşitli patofizyolojik mekanizmalar bulunur. Bu da obezitenin gelişimine ve yerleşmesine potansiyel olarak katkı sağlamaktadır. Daha spesifik olarak, iştah; merkezi sinir sistemi (MSS) ile endokrin sistem arasındaki iletişimden etkilenir. Böylece periferik organlardan özellikle sindirim sistemi tarafından üretilen sinyaller MSS'ye iletilir [32]. Yağ

dokusu, karaciğer, pankreas ve sindirim sistemi gibi periferik dokular ve organlar bazı hormonları ve besin maddelerini sistemik dolaşıma salar [33]. Leptin ve ghrelin periferik olarak üretilir ancak özellikle hipotalamusta merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri yoluyla yeme davranışını düzenlerler. Bu maddeleri hipotalamus algılar. Enerji dengesinin homeostazını korumak için yanıt oluşturur [32].

2.1.3.5. Genetik nedenler

Yapılan aile ve ikiz çalışmaları, insanlardaki obezite varyasyonunun yaklaşık olarak %40-70'inin genetik faktörlerden kaynaklandığını göstermiştir [34]. Çevresel değişiklikler obezite oranlarını son 20 yıl içinde artırmış olsa da, genetik faktörler obezitenin gelişiminde anahtar rol oynamaktadır. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) T2DM ile ilişkilendirilen 400'den fazla geni tanımlamıştır. Fakat bu genler obezite riskinin sadece %5'ini tahmin edebilmektedir [35].

Obezitenin genetik nedenleri şu şekilde sınıflandırılabilir:

Monogenik nedenler: Tek bir gen mutasyonundan kaynaklanan ve temel olarak leptin-melanokortin yolu içinde bulunan genlerdir. Agouti ile ilgili peptid (AgRP), peptid YY (PYY) veya melanokortin-4 reseptörü (MC4R) gibi pek çok gen, monogenik obezitenin tanısında belirtilmiş ve iştahın düzenleyici sistemini, hormonal sinyalleri (ghrelin, leptin, insulin) hipotalamusun arkuat nükleusundaki reseptörler tarafından algılanmasını engellemektedir [35].

Sendromik obezite: Nörogelişimsel anormallikler ve diğer organ veya sistem malformasyonları sonucu ağır obezitenin meydana geldiği durumlardır. Bu durum, tek bir genden veya birkaç geni içeren daha büyük bir kromozomal bölgenin değişikliklerinden kaynaklanabilir [35].

Poligenik obezite: Bir çok genin bir araya gelerek etkileşime girmesiyle meydana gelir. Ayrıca, obeziteye sahip olan bazı bireyler, sahip oldukları fazla genler nedeniyle aşırı kilo alırlar ve bu genler onları yemek yemeye, dolayısıyla daha yüksek kalorili gıdalar tüketmeye eğilimli kılar. Bu tür genlerin varlığı, kilo alımında artış, artan açlık hissi, aşırı yemek yemeye rağmen azalmış doygunluk hissine sebep olup kişinin sedanter yaşamı benimsemesine zemin hazırlayabilir [35].

2.1.3.6. Gebelik ve menapoz

Genel nüfusta da artışının görülmesi itibariyle, gebelerde de fazla kiloluluk ve obezite sıklığı artış göstermiştir. Fazla kiloluluk ve obezite, birçok gebelik komplikasyonu ile ilişkili olup, gebelik sırasında en sık görülen sağlık sorunu olarak kabul edilir. Gestasyonel hipertansiyon, preeklempsi, prematüre doğum, gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), düşük veya yüksek doğum ağırlıklı bebek gelişimi, daha yüksek oranda fetal ölüm ve konjenital defekt görülme sıklığında artış obez gebelerde gebelik sürecinde görülebilecek komplikasyonlardan bazılarıdır [36].

Gebelik sırasında fazla miktarda işlenmiş gıda tüketimi; gestasyonel kilo alımı, postpartum kilo tutulumu ve inflamasyona yol açarak maternal kilo alımının olumsuz sonuçları için risk faktörü olabilir. Bunun aksine, meyve, sebze, baklagiller, tam tahıllı gıdalar ve balıkların daha fazla tüketildiği beslenme programları, gebelik ve doğum sonuçlarıyla ilgili olumsuzlukların azalmasıyla ilişkilidir [37].

Postmenapozal kadınlarda, menapozun yarattığı fizyolojik etkiler sebebiyle, kendi yaş grubundaki erkeklerle kıyaslandığında obezite oranları daha yüksektir. Menapozal dönemde vücut yağ kütlesinde artışla beraber kas kütlesinde azalma meydana gelir. Ayrıca menapozun yarattığı fiziksel ve hormonal değişiklikleri dengelemek için kullanılan antidepresan ve hormonal tedaviler de bu dönemde kilo alımında etkilidir [38].

2.1.3.7. İlaçlar

Birçok ilacın yan etki profilinde olan kilo alımı, sıklıkla gözardı edilen bir ilaç yan etkisidir. Kilo alımına yol açabilen ilaçlar arasında;

Antidepresanlar: Amitriptilin, mirtazapin gibi trisiklik antidepresanlar; paroksetin, fluvoksamin gibi selektif seratonin gerialım inhibitörleri,

Duygudurum düzenleyicileri: Lityum,

Antiepileptikler: Karbamazepin, gabapentin, valproat vb. ,

Antipsikotikler: Klorpromazin, klozapin, risperidon, olanzapin, ketiyapin, haloperidol vb. ,

Antidiyabetikler: İnsülin, insülin sekretogogları, meglitinid ve tiazolidinedionlar,

Beta blokerler: Selektif olmayanlar (örn: propranolol),

Diğerleri: Oral kontraseptifler, kortikosteroidler ve antiretroviral tedavide kullanılan proteaz inhibitörleri sayılabilir [39].

2.1.3.8. Diğer nedenler

Gastrointestinal sistem ile beyin arasındaki karmaşık nöron ve hormon ağı, iştahı ve gıda alımını düzenler. Oreksijenik hormonlardan ghrelin gibi, anoreksijenik hormonlardan ise PYY, leptin, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), kolesistokinin (CCK), insülin ve amilin gibi hormonların seviyeleri kilo alımını etkiler [3]. Bağırsak mikrobiyatasının bileşimi, insan vücudunun aldığı besini metabolik olaylarda kullanım kabiliyetini etkileyebilir. Bu nedenle obezitenin metabolik etkilerinin gelişmesinde intestinal mikrobiyatanın da önemli bir rolü vardır [21]. Tablo 3'te obezitenin nedenlerinden kısaca bahsedilmiştir [39].

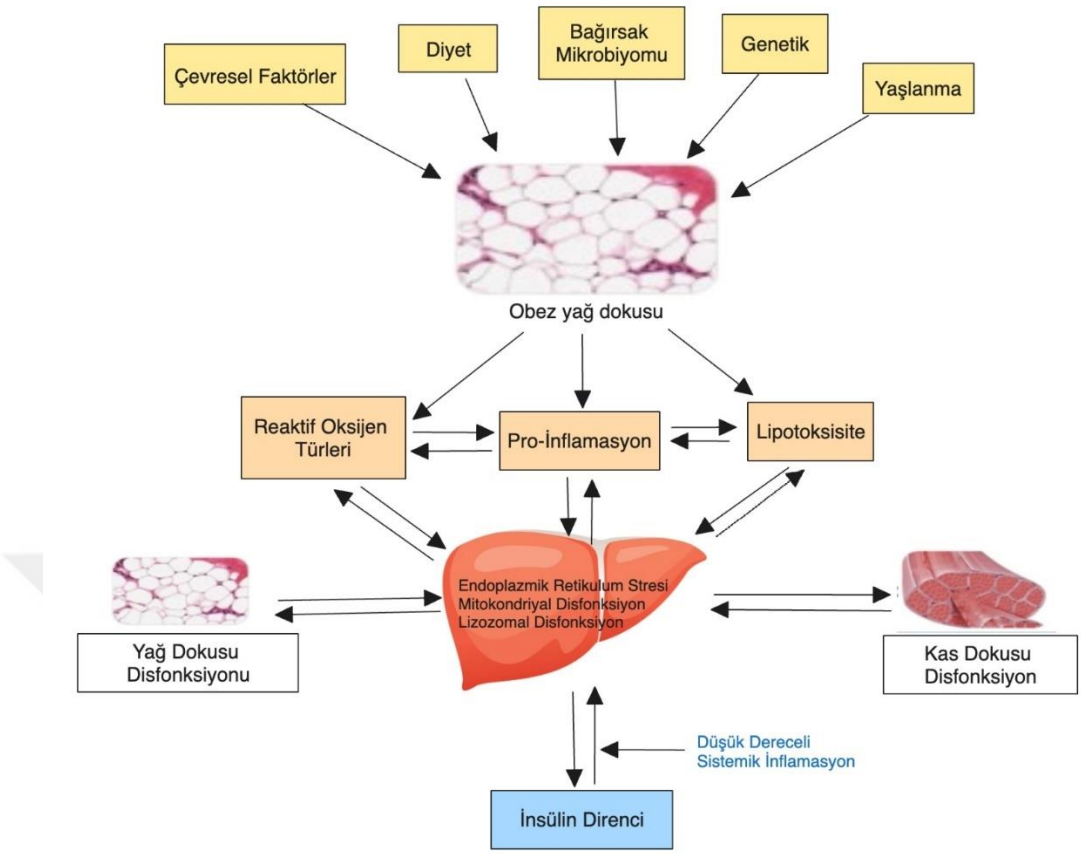
Tablo 3. Obezite nedenleri [39]

Birincil Nedenler	İkincil Nedenler
Genetik Nedenler	*Nörolojik*
Monogenik Bozukluklar	Beyin yaralanması
Melanokortin-4 reseptör mutasyonu	Beyin tümörü
Leptin eksikliği	Kraniyal radyasyonun sonuçları
POMC eksikliği	Hipotalamik obezite
Sendromlar	*Endokrin*
Prader-Willi	Hipotiroidizm[a]
Bardet-Biedl	Cushing sendromu
Cohen	Büyüme hormonu eksikliği
Alström	Psödohipoparatiroidizm
Froehlich	*Psikolojik*
	Depresyon[b]
	Yeme bozuklukları
	İlaç Kaynaklı
	Trisiklik antidepresanlar
	Oral kontraseptifler
	Antipsikotikler
	Antikonvülsanlar
	Glukokortikoidler
	Sülfonilüreler
	Glitazonlar
	Beta blokerler
	a.Hipotiroidizmin obeziteye neden olduğu veya obeziteyi hipotiroidizmin arıtrdığı konusu tartışmalıdır. b.Aşırı yemeyle ilişkili depresyon.

2.1.4. Obezitenin Patogenezi

Multifaktöriyel birçok neden kilo alımına ve ilerleyen dönemde obezite gelişimine zemin hazırlar. Son zamanlarda obeziteden kronik düşük dereceli inflamasyonun devam eden durumu olarak bahsedilmektedir. Sistemik ve parakrin yolla sitokin, kemokin ve adipokin seviyelerinde artış ile olabildiği gibi, preadiposit ve adipositlerin doğuştan immün reseptörler aracılığıyla ifade edilmesi veya preadipositlerin makrofajlara dönüşümü yolu ile adipoz dokular inflamasyonun regülasyonuna bütünsel olarak dahil olur [40].

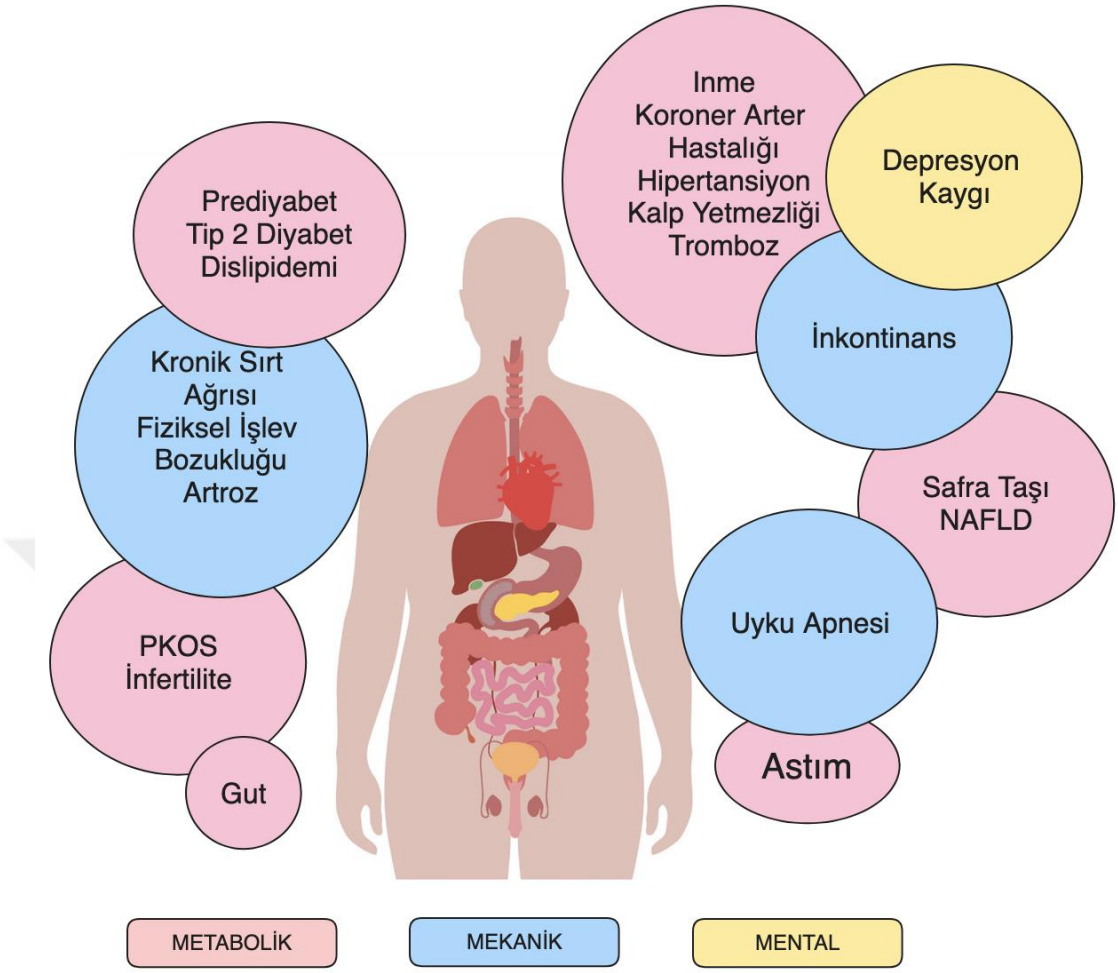
Bireyde obezite gelişimi ile adipositler daha büyük ve işlevsiz hale gelerek boyutları artar; makrofajları toplar ve proinflamatuvar durumlara polarize olur. Genişlemiş adipoz dokular, aşırı miktarda serbest yağ asitlerini (SYA), reaktif oksijen türlerini (ROT) ve proinflamatuvar sitokinleri serbest bırakırlar. Fazla miktardaki sistemik SYA'leri ve diyetle alınan lipitler karaciğer, kas ve pankreas gibi adipoz olmayan organların hücrelerinin içine girer ve ektopik yağ olarak depolanarak lipotoksisite oluşturur. Toksik lipitler; mitokondri, endoplazmik retikulum ve lizozomlar gibi hücresel organellerin çalışma şeklini bozar. Düzeni bozulan organeller aşırı ROT ve proinflamasyonu serbest bırakarak sistemik inflamasyona neden olur. Uzun süreli düşük dereceli sistemik inflamasyon, insülinin sinyal yolundaki etkisini engeller, glukoz homeostazını bozar ve sistemik düzensizliğe neden olur. Genel olarak, uzun vadeli obezite ve aşırı beslenme, lipotoksisite yoluyla insülin direncine ve kronik düşük dereceli sistemik inflamasyona dönüşerek klinik durumların gelişmesine yol açar (Şekil 2.) [41].



Şekil 2. Obezitenin patogenezi [41]

2.1.5. Obezite ile İlişkili Hastalıklar

Obezite, birçok faktörle ilişkili, çoklu eşlik eden hastalıkla birlikteliği olan kompleks bir hastalıktır [3]. Bu nedenle morbidite ve mortaliteye de ciddi katkısı bulunmaktadır [42]. Epidemiyolojik çalışmalar, yüksek BKİ ile NAYKH, kardiyovasküler sistem hastalıkları, DM, çeşitli maligniteler, kas-iskelet sistemi hastalıkları, kronik böbrek hastalığı ve zihinsel bozukluklar gibi birçok kronik hastalık arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur [1]. (Şekil 3.)



Şekil 3. Obezite insan vücudundaki neredeyse her fizyolojik sistemi etkileyebilir [1], [3], [41]

Kardiyovasküler Sistem

- Koroner arter hastalığı
- Hipertansiyon (HT)
- Hiperlipidemi, dislipidemi
- Kalp yetmezliği
- Venöz staz
- Atriyal fibrilasyon
- Tromboembolik hastalık

Solunum Sistemi

- Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS)
- Obezite-hipoventilasyon sendromu

Üriner Sistem

- Kronik böbrek hastalığı
- Böbrek taşı
- Proteinüri

Gastrointestinal Sistem

- Gastrit
- Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH)
- Nonalkolik steatohepatit (NASH), NAYKH
- Kolelitiazis

Sinir Sistemi

- İnme
- Migren
- Psödotümör serebri (idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon)

Endokrin Sistem

- Prediyabet, T2DM
- İR ve hiperinsülinemi
- PKOS
- Metabolik sendrom

Kas-iskelet Sistemi

- Osteoartrit
- Bel ağrısı
- Gut

Enfeksiyon hastalığı

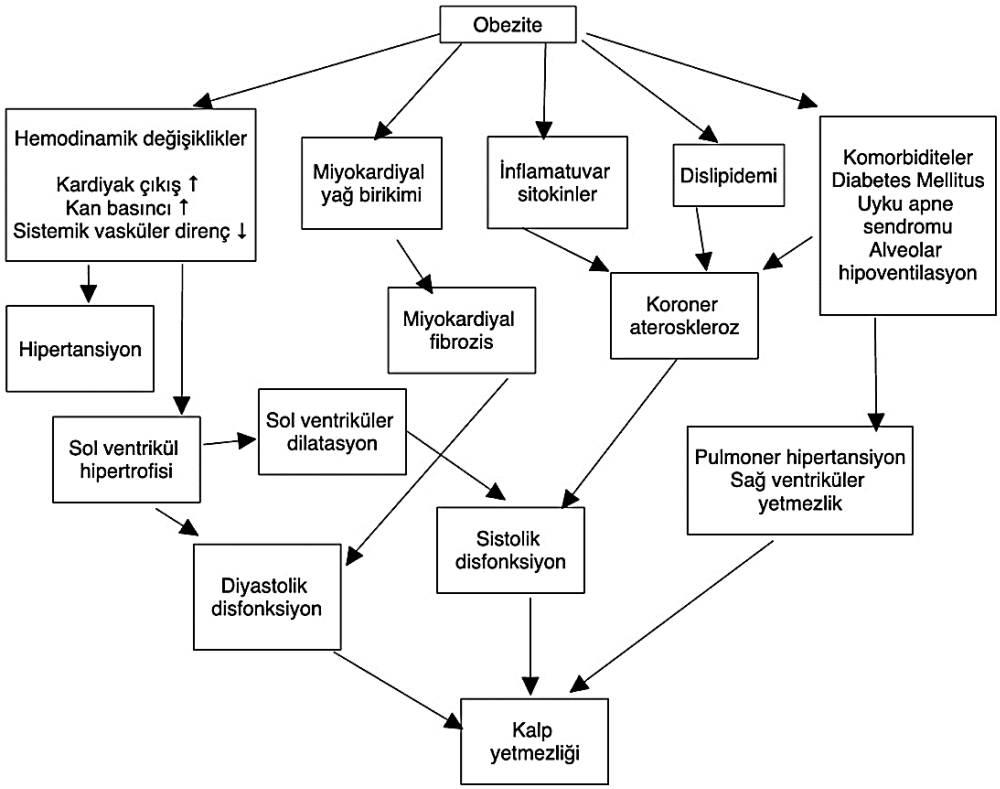
- Enfeksiyona karşı artan duyarlılık

Kanser

- Kolorektal kanser
- Meme kanseri
- Endometrial kanser [3], [29]

2.1.5.1. Kardiyovasküler sistem hastalıkları

Mortabidite, mortalite ve komplikasyon gelişme riski, obezitenin derecesi ile orantılı olarak artar. İkinci ve üçüncü derece obezite, birinci derece obeziteye göre kardiyovasküler sistem hastalıkları ve eşlik eden hastalıkların artmış riski ile ilişkilendirilmiştir [31]. Obezite kardiyovasküler sistem üzerine hem doğrudan hem de dolaylı olarak HT, İR, OSAS vb. hastalıklarla ilişkili olması sebebiyle etki ederek ateroskleroz ve koroner arter hastalığı gelişiminde önemli rol oynar. Obez bireylerin kalbinde yapı ve fonksiyon değişiklikleri meydana gelerek sonucunda kalp yetersizliği gelişebilir. Miyokard yapısında meydana gelen değişimler, atriyal fibrilasyon gelişimi ile aniden gelişen kardiyak ölüm ihtimalini yükseltir [43]. Obeziteye bağlı kalp yetmezliği gelişiminin patofizyolojisinden Şekil 4'te bahsedilmiştir [44].



Şekil 4. Obezitede kalp yetmezliği gelişim mekanizması [44]

2.1.5.2. Hipertansiyon (HT)

Hipertansiyon gelişme riski BKİ 30 kg/m^2'nin üzerinde olan bireylerde 9 kat artar. Obez bireylerde gelişen HT'nin patofizyolojisinde birkaç mekanizma rol oynar. Obezite, volüm yüklemesine bağlı yüksek kalp debisi, artmış periferik direnç ve basınç yüklemesine yol açan değişmiş hemodinamik özelliklerle karakterizedir. Bunun yanı sıra, artmış besin tüketimine bağlı olarak yüksek tuz alımı, sodyum homeostazını bozarak HT gelişimine katkıda bulunur. Yüksek sodyum geri emilimi, artmış böbrek kan akışı ve glomerüler hiperfiltrasyonun birleşimi, böbrek yapısında değişikliklere ve işlev bozukluğuna yol açarak kan basıncının yükselmesine yol açar. Ayrıca hormonal değişiklikler (hiperaldosteronizm, hiperinsülinemi ve hiperleptinemi), renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonuna, sempatik sinir sisteminin uyarılmasına ve parasempatik aktivitenin azalmasına neden olur. Son olarak, endotel disfonksiyonu, damar sertliği, artmış oksidatif stres ve kronik düşük dereceli iltihaplanma, damar hasarına yol açar. Tüm bu hormonal ve damar değişiklikleri kan basıncını artırır ve HT'ye neden olur [42].

2.1.5.3. Dislipidemi ve hiperlipidemi

Obezite ile mücadele eden bireylerde lipit metabolizmasındaki anormallikler yaygın olarak görülür. Obez bireylerin yaklaşık %60-70'ı dislipidemiktir. Bu bireylerde, serum trigliserit (TG), çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), apolipoprotein B ve yüksek yoğunluklu olmayan kolesterol (non-HDL-K) düzeyleri yükselmiştir. Serum TG seviyelerindeki artış, karaciğerin artmış VLDL partikül üretiminden ve TG açısından zengin lipoproteinlerin dolaşımda temizlenmesinin azalmasından kaynaklanır. Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyleri genellikle düşüktür. Bu durum, serum TG seviyelerinin artışı ile ilişkilidir. Düşük yoğunluklu lipoproteinle (LDL) düzeyleri genellikle normal aralıkta veya hafif bir artış gösterir, ancak küçük yoğunluklu LDL partikül sayısında bir artış vardır. Obezite hastalarında kardiyovasküler sistem hastalıklarının gelişme riski artmıştır. Bu nedenle bu hastalarda sıklıkla dislipideminin tedavisi edilmesi önerilir [45].

2.1.5.4. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH)

Küresel çapta, NAYKH kronik karaciğer hastalıklarının sık görülen bir nedenidir. NAYKH, hepatik yağ birikimine yol açabilecek ikincil bir neden olmaksızın hepatosteatoz gelişimi ile karakterize, nonalkolik yağlı karaciğerin (NAYK) daha hafif formundan başlayarak daha şiddetli ucunda bulunan NASH'e kadar uzanan bir hastalık spektrumudur [46].

Yüksek kalorili beslenme ile fazla lipit tüketimi, subkutan ve visseral yağ dokusunda lipit birikimine neden olur. Bu durum, yağ dokusunun fazla enerjiyi trigliseritler olarak depolayamamasına yol açar. Sonucunda, fazla lipitler sistemik dolaşıma girer. Lipitlerin sistemik dolaşıma girmesi, adipoz olmayan dokularda birikimine yol açarak yağ asidi oksidasyonunu (YAO) kolayca gerçekleştiremeyen dokulardaki yağ asidi miktarını artırır. Ektopik yağ depolanmasına neden olur. Buna ek olarak, adipositlerdeki fazla trigliserit birikimi, proinflamatuvar sitokinlerin ve adipokinlerin üretilmesine ve salınımına katkıda bulunur. Bu durum, insülin direncini, NAYKH insidansı ve ilerlemesini artırabilir ve obezite ile ilişkili kanserlerin gelişimine yol açabilir [21].

2.1.5.5. Böbrek hastalıkları

Obezite ilişkili kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişim mekanizmaları karmaşık olup hemodinamik değişiklikler, inflamasyon, oksidatif stres ve RAAS aktivasyonunu içermektedir. Obezite ilişkili böbrek hastalığı, sıklıkla lokalize ve segmental glomerüloskleroz lezyonlarının eşlik ettiği glomerülomegali ile karakterizedir. Bu hastalarda, erken bulgular tipik değildir. mikroproteinüri ana bulgu iken nefrotik sendrom nadir izlenir. Kilo kaybı ve RAAS blokerleri, obeziteye bağlı KBH üzerinde koruyucu bir etkiye sahiptir. Ancak tedaviye rağmen hastaların bir kısmında son dönem böbrek hastalığına (SDBH) gidiş görülebilir [47]. Bu nedenle, obeziteye bağlı KBH'nin progresyonunu engelleyebilmek için obezite tedavisine erken başlanması önem arzetmektedir [47].

2.1.5.6. Obstrüktif uyku apne sendromu

Obezitenin akciğer fonksiyonu üzerinde belirgin etkileri vardır. Obezite özellikle hipoventilasyon sendromu, OSAS, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı

(KOAH) gibi akciğer hastalıkları için önemli bir risk faktörüdür ve hastalık seyrini değiştirebilmektedir. Obezite bireyleri solunum yolu enfeksiyonlarına daha yatkın hale getirir ve solunum yolu ile ilgili hastalığı olan obez hastalarda hastaneye yatış yüzdesini normal kilolu hastalara göre artırır [17], [48].

2.1.5.7. Kadın infertilitesi, polikistik over sendromu (PKOS) ve erkek hipogonadizmi

Fazla kilolu ve obez bireylerde; kadınlarda infertilite, PKOS ve erkeklerde hipogonadizm görülebilmektedir. Obezite ile erkek hipogonadizmi, serumda düşük testosteron düzeyleri ile seyretmesinden dolayı yakından ilişkilidir [3].

Polikistik over sendromu, hiperandrojenemi ile karakterize olup hipotalamus-hipofiz-over aksına (HHOA) etki ederek doğurganlığı etkileyebilir. Obezite, PKOS'un patofizyolojik sürecindeki iki ana yol olan İR ve hiperandrojenizm kaskadlarını etkileyen bir faktördür. Fakat PKOS'da visseral yağın artmış olması sebebiyle obezite, PKOS'un bir komplikasyonu olarak da düşünülebilir. Hiperinsülinemi ve İR seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) seviyelerini düşürür, HHOA artar ve bu da PKOS'ta serbest androjen seviyelerinin artmasına sebep olur. PKOS obez kadınlarda sağlıklı topluma kıyasla daha sık görülmektedir [3], [42].

2.1.5.8. Gastrointestinal hastalıklar

Yapılan geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmalar obezitenin GÖRH için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir [49], [50]. Obezitenin patofizyolojik mekanizmaları arasında alt özofageal sfinkterdeki anormallikler, hiatal herni riskinin artması ve mide içi basıncın yükselmesi bulunmaktadır. GÖRH'ün eroziv özofajite yol açabileceği ve bunun bir sonucu olarak metaplazik, özelleşmiş bağırsak epitelini (Barrett özofagusu) geliştirebileceği bilinmektedir. Ayrıca, adipositlerden adiponektin ve leptinin salınımında meydana gelen değişiklikler, obezite ile Barrett özofagusu (BÖ) ve özofageal adenokarsinom (ÖAK) arasında bağlantı sağlamaktadır. Yüksek BKİ'den ziyade santral obezitenin, GÖRH komplikasyonlarından olan eroziv özofajit, BÖ, ÖAK ile daha yakından ilişkili olduğu görülmektedir [3], [51].

Obezite, safra kesesi hastalıklarının gelişiminde iyi bilinen bir risk faktörüdür. Obez bireylerde safra taşıyla ilgili komplikasyon gelişme riski ve dolayısıyla

kolesistektomi gerekliliği artar. Ancak, hızlı kilo kaybının da aynı zamanda kolesistit ve kolelitiazis sıklığının artmasına yol açabileceği unutulmamalıdır [3], [51].

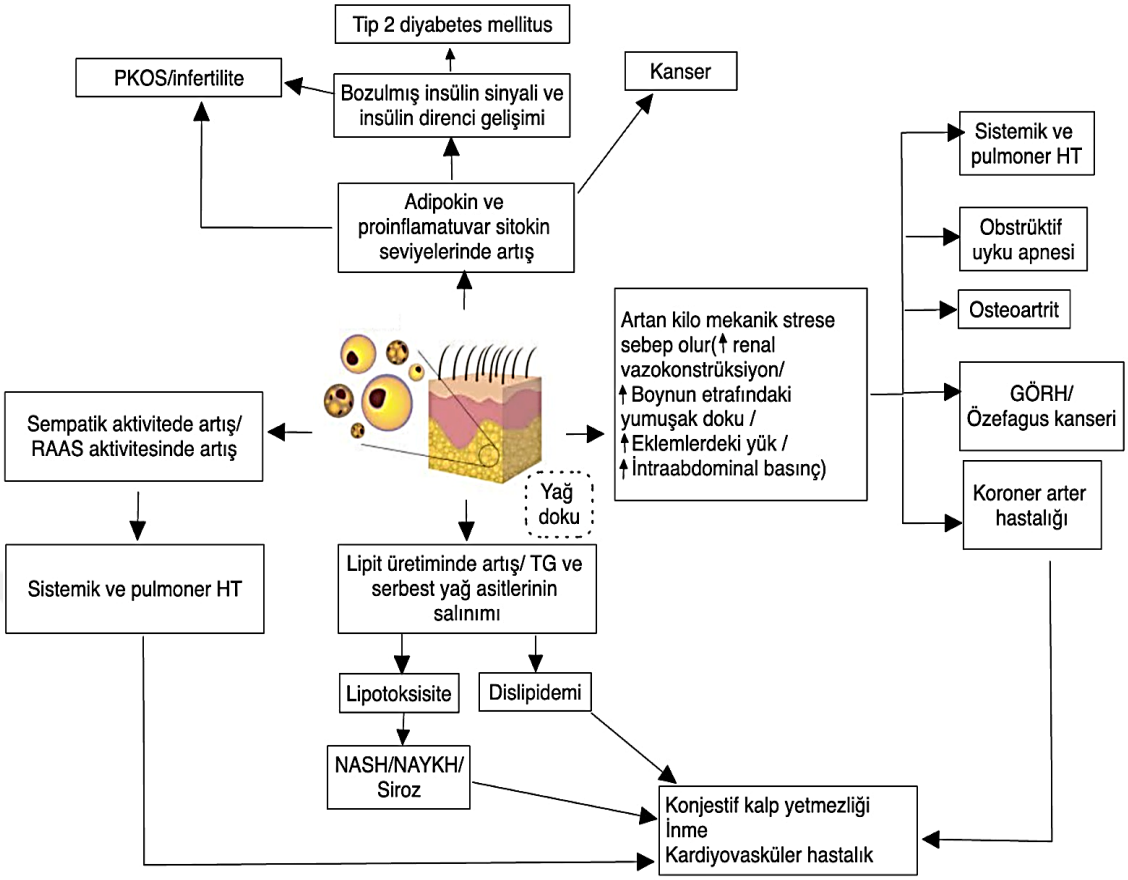
Obezite sindirim sisteminde; GÖRH, BÖ, eroziv özefajit, NAYKH, safra taşı, pankreatit gibi iyi huylu hastalıklardan, kolanjiokarsinom, hepatosellüler karsinom, pankreas kanseri, kolorektal kanser ve özofageal kansere kadar birçok sağlık problemine yol açabilir [51].

2.1.5.9. Psikiyatrik hastalıklar

Literatür araştırmaları, duygudurum düzensizliği ve negatif duyguların yüksek düzeyde olmasının obezitenin gelişiminde ve uzamasında kritik role sahip olduğunu öne sürmektedir [3], [52]. Bu nedenle, obezite ile depresyon arasında karşılıklı etkileşim gözlenmektedir. Obezite sadece fiziksel hastalıklara yol açmakla kalmaz, aynı zamanda düşük benlik saygısı, depresyon ve anksiyete bozukluğu gibi psikolojik ve sosyal sorunlarla da bir araya gelebilir [3].

2.1.5.10. Prediyabet ve tip 2 diyabetes mellitus (T2DM)

Obezite kronik sistemik inflamasyona yol açar ve zamanla İR, β-hücre disfonksiyonuna ve sonucunda T2DM gelişimine katkıda bulunabilir. İR, T2DM gelişiminde önemli bir faktördür. Başlangıçta, kompansatuvar hiperinsülinemi meydana gelir. Ancak bu tepki zamanla azalarak β-hücre fonksiyonunun azalmasına yol açar, bunun sonucunda glukoz kontrolü bozulur ve diyabet ortaya çıkar. T2DM'nin başlangıcı genellikle hem insülin direnci hem de β-hücre işlev bozukluğunu içerir. T2DM; retinopati, nefropati, nöropati gibi mikrovasküler sorunlar ve inme, kalp krizi, periferik arter hastalığı gibi makrovasküler sorunlar ile beraber kalp yetmezliği ve NAYKH gibi komplikasyonlara yol açar. Ek olarak, T2DM, Alzheimer hastalığı, PKOS, gut hastalığı ve romatoid artrit (RA) gibi inflamatuvar durumlara katkıda bulunabilir [53]. Obezite ilişkili hastalıkların gelişimi Şekil 5'te özetlenmiştir [42].



Şekil 5. Obezite ilişkili hastalıkların patofizyolojisi [42]

2.1.6. Obezitenin Tedavisi

Obezite tedavisinde temel amaç sağlığı iyileştirmektir. Toplam vücut ağırlığında %10'dan fazla sürdürülen kilo kaybı, obezite ile ilişkilendirilen birçok hastalık riskinin azaltılmasını ve iyileştirilmesini sağlar. Aynı zamanda bireylerin yaşam kalitesini artırır [54]. Kilo verebilmek için temel yaklaşım, fiziksel aktiviteyi artırıp düşük kalorili bir diyet ile vücutta negatif enerji dengesi oluşturmaktır [55]. Obezite kontrolü ile ilgili kılavuzlar, klinik öneme sahip kilo kaybını, vücut ağırlığının en az %5 oranında azalması olarak tanımlar [56]. Bu kilo kaybı, kardiyometabolik risk faktörlerini iyileştirmesi ile ilişkilendirilir [55].

2.1.6.1. Yaşam tarzı değişiklikleri

Beslenme değişikliği ile kalori alınımın kısıtlanması ve enerji tüketimini artırmak için düzenli egzersiz programı yaşam tarzı değişikliklerinin temelini oluşturur. Kilolu bireylerin duygudurum ve motivasyonunun desteklenmesi açısından bilişsel davranışçı terapi de bu bileşenler arasında sayılabilir [57].

Beslenme tedavisinin düzenlenmesi: Diyet programının temelini kalori alımını günde 500-1000 kcal azaltarak, günlük 1000-1500 kcal enerji alımına ulaşmak oluşturur. Alınan enerjinin günlük 500 kcal azaltılması ile haftalık 0.45 kg kaybedilir. Günlük enerji alım hedefi, bireyin başlangıç ağırlığına bağlıdır. Bireylerin günlük aldığı toplam enerjinin %25-%35'inin yağdan olması hedeflenir. Doymuş yağlardan alınan kalorinin %7'den az olması ve mümkünse trans yağ içermemesi gerekmektedir. Farklı makrobesin bileşenlerini içeren diyetler mevcut olup, sürdürülebilirlik ve etkinlik açısından tutarsız bulgular ortaya konmuştur. Diyet ile kilo kaybını sağlama ve sürdürmede diyet tipinden ziyade diyetin uygulanması esastır. Sebze, meyve, tam tahıllı ve yüksek lifli gıdalar açısından zengin bir diyet benimsemek; yağsız etleri ve bitkisel protein kaynaklarını tercih etmek; eklenmiş şeker içeren içeceklerin ve yiyeceklerin alımını olabildiğince azaltmak; az tuz eklenmiş veya hiç eklenmemiş yiyecekler tüketmek, genel diyet programlarında yer alması önem teşkil eden kriterlerdir [3], [57].

Egzersiz: Fazla kilolu ve obez bireylerle kalori kısıtlı diyet yapılmaksızın yapılan orta veya yüksek yoğunluklu antreman, bireylerde visseral yağ dokusunun azalmasını sağlar. Ancak diyetle birlikte aerobik egzersiz yapılırsa 13 kg'a kadar kilo kaybı görülebilir. Obez bireyler için egzersiz programında haftalık toplam 150 dakika orta yoğunluklu veya 75 dakika yüksek yoğunluklu aerobik egzersiz bulunması önerilmektedir. Haftalık en az 3 kez aerobik egzersiz ile birlikte haftada 2-3 kez kas güçlendirilmesi için özellikle majör kas gruplarının çalışmasını içeren direnç egzersizleri önerilmektedir [3].

2.1.6.2. Farmakolojik tedavi

Uzun vadede yaşam tarzı değişikliklerine uyum sağlamak zor olduğundan, çoğu obez birey sadece farmakolojik olmayan müdahalelerle sınırlı bir kilo kaybı

yaşar. Eğer anlamlı kilo kaybı görülse bile neredeyse tüm obez bireyler 5 yıl içinde başlangıç kilolarına geri dönerler [55]. Bu nedenle farmakoterapinin, tedavi hedefine ulaşılamaya, BKİ ≥ 30 kg/m^2 olan hastalarda yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak kullanılması önerilir. Ayrıca BKİ ≥ 27 kg/m^2 olan ve bir veya daha fazla eşlik eden durumu bulunan hastalarda da kullanılabilir [58].

Günümüzde obezite tedavisinde etkin olduğu görülen ve kronik obezite tedavisinde önde gelen ilaç kurumları (Food And Drug Administration [FDA] ve/veya the European Medicines Agency [EMA]) tarafından 6 ilaç ön plana çıkmaktadır. Bu ilaçlar orlistat, liraglutid, lorkaserin, fentermin, fentermin/topiramat, dietilpropion ve naltrekson/bupropiondur [3]. Ülkemizde ise obezitenin medikal tedavisi için onaylanmış olan ilaçlar, orlistat ve liraglutiddir. Orlistat günümüzde uzun dönem kullanım için en uzun lisanslı antiobezite ilacı olarak halen kullanılmaktadır. Orlistat 120 mg günde 3 kez kullanılır. Yetişkinler ve 12 yaşından büyük adolesanların kullanımına uygundur. Orlistat gastrik ve pankreatik lipaz inhibisyonu yaparak bağırsaktaki trigliseritlerin ve dolayısıyla diyetteki yağ emiliminin %30 azalmasını sağlar. Kullanımı ile yağlı ve artmış dışkılama, gaz, şişkinlik vb. yan etkiler görülebilir. Orlistat kullanımı ile yağda çözünen (A, D, E, K) vitaminlerin emiliminde bozukluk görülebileceği için, bu tedaviyi alan hastaların beraberinde vitamin takviyesi kullanabilir [55]. Orlistatın etkisini değerlendiren randomize kontrollü çalışmada, 4 yıl sonra toplam vücut ağırlığını %2,4 azalttığı gözlenmiştir. Ayrıca 4 yıl boyunca plaseboya kıyasla T2DM riskini azaltmıştır. Orlistatın bağırsakta yağ emilimini azaltma temel etkisi nedeniyle, kan basıncını, insülin duyarlılığını ve lipit profillerini düzelteceği gözlemlenmiştir [59]. Liraglutid, GLP-1 reseptör agonistidir ve inkretin benzeri etki ile postprandiyal doygunluk hissini artırır ve mide boşalmasını yavaşlatır. T2DM tedavisinde 1.2-1.8 mg, obezitede 3.0 mg kullanılır. Hipotalamus ve limbik sisteme etki ederek iştahı baskılar. Günde 1 kez subkutan uygulanır. Geçici olmakla birlikte bulantı, kusma, dispepsi, ishal, kabızlık gibi gastrointestinal yan etkileri nedeniyle günlük 0.6 mg dan başlanarak haftalık kademeli doz artırılarak 3 mg/gün'e kadar çıkılabilir [55]. İlacın etkinliği ve güvenirliliği için yapılan Satiety and Clinical Adiposity - Liraglutide Evidence (SCALE) obezite ve prediyabet çalışmasında, 56 haftalık takipte 3mg/gün liraglutid tedavisi alan grupta %8, plasebo grubunda %2,6 kilo kaybı izlenmiştir. Ayrıca prediyabeti olan hastaların aşikar diyabete ilerleme

riskinin %69 azaldığı, hatta bu hastaların neredeyse %70'inin normoglisemik duruma gerilediği saptanmıştır [60]. Liraglutidin gebelerde, pankreatit öyküsü olan kişilerde, kendisinde veya ailesinde geçirilmiş medüller tiroid kanseri veya multipl endokrin neoplazi tip 2 öyküsü olan kişilerde kullanılmaması önerilir [3].

Semaglutid, uzun etkili bir GLP-1 reseptör agonistidir. T2DM tedavisi için haftada 1 kez 1.0 mg'a kadar subkutan uygulanır. Semaglutid ile yapılan bir çalışmada 2.4 mg/gün semaglutid kullanan obez veya fazla kilolu bireylerle, yaşam tarzı değişikliği yapılan plasebo grubu 68 hafta izlenmiştir. Sonucunda semaglutid kullanan grupta %12,4 oranında fazladan kilo kaybı izlenmiştir. Yan etki profili liraglutid ile benzer ve tolere edilebilir olarak değerlendirilmiştir [61].

Tirzepatid, dual etkili bir glukoz bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP)/GLP-1 reseptör agonisti, T2DM için yeni bir inkretin temelli tedavidir. Tirzepatid ile yapılan 72 haftalık geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmada, haftalık 5 mg, 10 mg ve 15 mg dozlarında tirzepatid kullanan grupların plasebo ile karşılaştırıldığında daha fazla bireyde %5'ten fazla kilo kaybı görülmüştür. Obez bireylerin ortalama kilo kayıpları, sırasıyla 10 mg ve 15 mg dozlarda tirzepatid kullananlarda %19,5 ve %20,9 olarak saptanmış olup plasebo grubunda ise %3,1'lik bir kilo kaybı görülmüştür [62].

Lorkaserin iştah kesilmesini sağlayan bir serotonin 2C reseptör agonistidir. Günlük 2 doz kullanılır. Potansiyel bağımlılık yapıcı etkilerinden dolayı bu duruma yatkın kişilerde kullanımı önerilmez. Fentermin, atipik amfetamin benzeri etkisi olan iştah baskılayıcı ajandır. Topiramat ile kombine kullanılabilir. Bu kombinasyon, farmakoterapide ilk onay almış kombine ilaçtır. 3 aydan uzun süreli kullanımı uygun değildir. Naltrekson bağımlılık tedavisinde, bupropion ise depresif duygudurum ve sigara bırakma tedavisinde kullanılan ajanlar olup kombine kullanımı iştah azaltıcı yolağı aktive eder [3], [55].

Medikal tedavinin etkisi, başlangıçtan 3 ay sonra izlenmelidir. Obezitede, eğer 3 aylık süreçte kilo kaybı %5 ten fazla ise mevcut tedaviye devam edilmelidir [3].

2.1.6.3. Bariatrik cerrahi

Bariatrik cerrahi için kesin endikasyonu olanlar; BKİ ≥ 50 kg/m^2 olan hastalar, konservatif tedavinin başarılı olmayacağı düşünülen hastalar, obezite ilişkili komorbiditeleri ileri seviyede olan hastalarda ve konservatif tedavi seçeneklerinin yetersiz kaldığı obez bireylerdir. Ek olarak, 40 kg/m^2 ve üzeri BKİ'si olan hastalar veya BKİ'si 35 kg/m^2 ve üzeri olup obezite ilişkili komorbiditesi (T2DM, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, hiperlipidemi, arteriyel HT, Pickwick sendromu, NAYKH veya NASH, psödotümör serebri, GÖRH, astım, kronik venöz yetmezlik, üriner inkontinans, bozulmuş fertilite, PKOS, hareket kısıtlayıcı artrit) olan hastalarda da bariatrik cerrahi endikasyonu bulunmaktadır [63].

Günümüzde en yaygın uygulanan bariatrik cerrahi girişimleri; sleeve gastrektomi, Rou-en-Y gastrik bypass, ayarlanabilir gastrik bant ve duodenal switch ile birlikte biliopankreatik diversiyondur [63].

Bariatrik cerrahi türüne göre farklılıklar olması ile birlikte, cerrahi sonrası T2DM remisyon oranının yaklaşık %45-90 arasında olduğu gösterilmiştir. Hiperlipidemi en az %70 ve HT ise yaklaşık %61 oranında iyileştirilmiştir. Cerrahi sonrası kilo kaybı derecesi yapılan cerrahi işleme bağlıdır [56].

Cerrahi kararı verilmeden önce konservatif tedavinin en az 6 ay boyunca uygulanması gerekmektedir. Cerrahi girişim seçenekleri değerlendirilirken hastanın eşlik eden hastalıkları, kendi istekleri ve cerrahi merkezinin deneyimi önemsenmelidir [3].

2.1.7. Obezite İlişkili Subklinik İnflamasyon ve İnflamasyon

Kronik subklinik sistemik inflamasyon, ateroskleroz, metabolik sendrom, kardiyovasküler sistem hastalıkları, İR, T2DM, kanserler ve KOAH gibi birçok hastalığın patogenezinin temelinde bulunup ortak risk faktörüdür ve proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin, sitokin antagonistlerinin, akut faz reaktanların, nötrofillerin ve doğal öldürücü (natural killer,NK) hücrelerin dolaşımda 2-3 kat artışı olarak tanımlanır. Yaşlılık, sigara kullanımı ve obezite ile yakından ilişkilidir. Subklinik inflamasyonla artan bu belirteçlerin seviyeleri akut enfeksiyon veya travma reaksiyonu ile karşılaştırıldığında düşük olmakla birlikte, dolaşımda devamlılık

göstermeleri bulaşıcı olmayan hastalıklara yakalanma riskini ve mortaliteyi önemli ölçüde artırır [7].

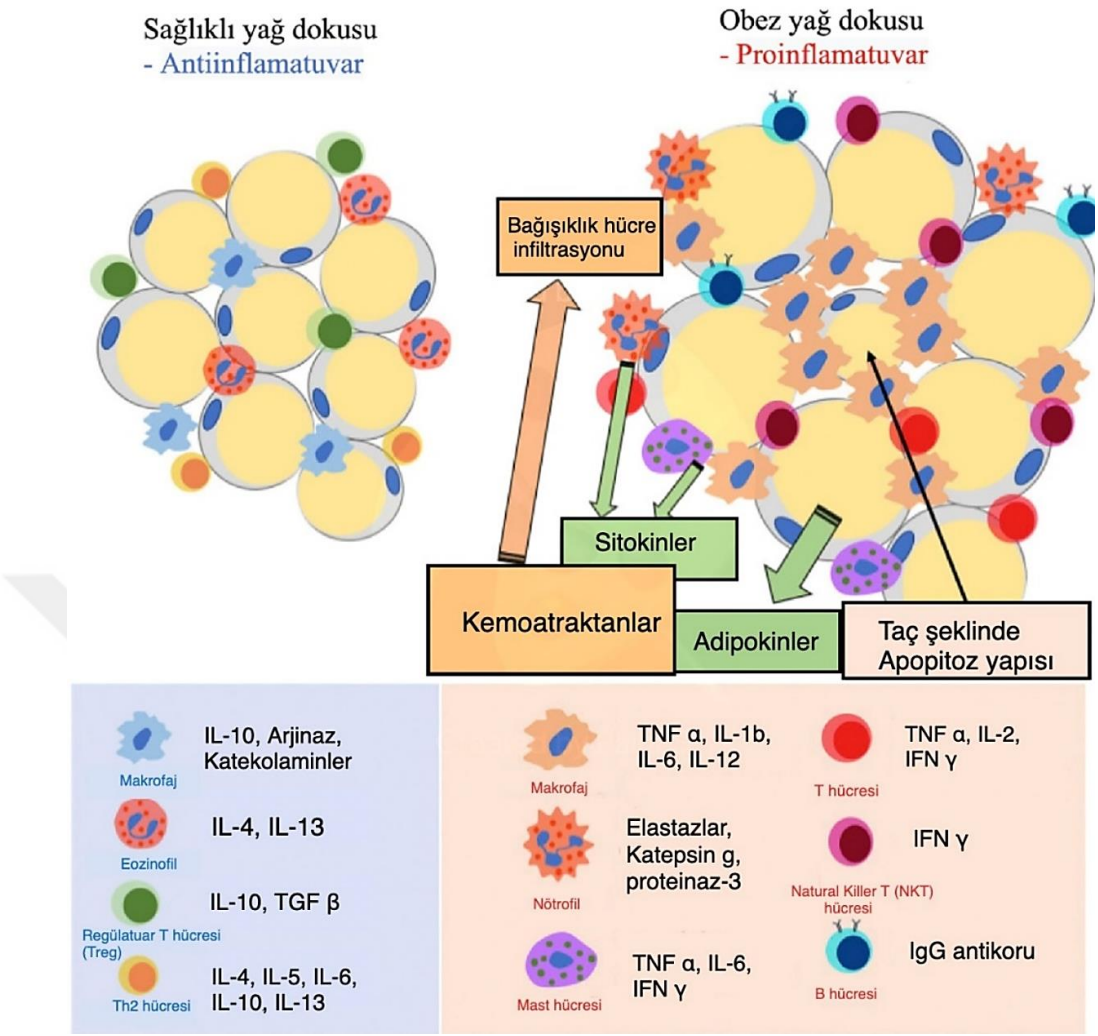
İnflamasyonun iki ana çeşidi vardır. Bunlardan ilki, akut inflamasyon olup temelde enfeksiyon ve yaralanmalara yanıt olarak oluşur. Bu inflamasyon polinükleolar nötrofilleri içerir ve hasarlı doku çevresinde ısı artışı ve ödem ile başlar. Toll benzeri reseptörlerin (TLR) aktivasyonu, sitokinler, prostaglandinler, trombosit aktivasyon faktörleri, CRP gibi inflamasyon efektörlerinin ekspresyonunu etkiler. Bu inflamasyon birkaç gün içinde meydana gelmekte olup, proinflamatuvar belirteçlerin nötralize edilmesi ve nötrofillerin temizlenmesi, inflamasyon nedeninin ortadan kaldırılması ile kendiliğinden sona erer [64].

İkinci tip olan kronik inflamasyon ise baskılanamayan akut inflamasyonun devamı olabileceği gibi; direkt kronik seyirle de başlayabilir. Çoğunlukla düzensiz beslenme ile sedanter yaşamı benimseyen bireylerde ortaya çıkar ve bu özellikler obezite ile yakından ilişkilidir. Subklinik inflamasyon, obezitenin karakteristik özelliğidir ve oksidatif stres belirteçleri ile ilişkilendirilebilir [65]. Obezitenin, İR, HT, ateroskleroz ve bazı kanser türlerinde değişikliklerle ilişkilendirilen önem arzeden bir inflamatuvar komponenti vardır. Bu tür obeziteye bağlı kronik düşük dereceli inflamasyon ve ardından gelişen metabolik komplikasyonlar, "metaflamasyon" olarak adlandırılmıştır. Bu düşük dereceli inflamasyon, genellikle hücresel stres, immun sistem tarafından fark edildiğinde ortaya çıkar. Sonucunda monositler toplanır ve dokulara sızarak makrofajlara dönüşür [8], [64], [66].

Vücutta yaygın olarak bulunan adipoz dokunun işlevsel olarak kahverengi ve beyaz olmak üzere iki çeşidi vardır. Kahverengi adipoz doku kök hücre kökenlidir. Çoğunlukla yenidoğanda bulunup kalori yakarak ısı açığa çıkarır ve zamanla miktarı azalır. Beyaz adipoz doku (BAD) ise vücutta baskın olarak bulunan tiptir ve bağ dokusundan köken alır. BAD, ana yağ depolama merkezidir ve sistemik olarak adipokin ve sitokinleri salgıladığı için en büyük endokrin organ olarak görev yapar. Adipoz doku, inflamatuvar ve antiinflamatuvar faktör olarak leptin, adiponektin, resistin ve visfatin gibi adipokinler ile IL-6, interlökin-8 (IL-8), TNF-α, CRP gibi sitokinleri salgılar. Adipokinler insülin salınımının regülasyonu, glukoz alımı, yağ asidi oksidasyonu gibi enerji üretimi ve metabolik süreçlere etki eder. Sitokinler ise

inflamasyonu ve anjiyogenez ile birlikte inflamasyonun rezolüsyonunu düzenlemede etkilidir. Kilo alımı ve obezite ile, BAD'da yapısal değişiklikler oluşur ve disfonksiyone adipositler ortaya çıkar. Yapısı bozulan adipositler lokal ve sistemik yolla proinflamatuvar sitokinler salgılayarak sadece BAD'ın normal işlevini değil, uzak organların işlevini de bozarlar. Bu nedenle obezite aynı zamanda iltihabi bir bağışıklık hastalığı olarak kabul edilebilir [8], [66].

Obezite gibi kronik inflamatuvar durumlarda, etkilenen organlarda iki ayrı makrofaj bulunabilir. Bunlardan ilki, M1 makrofajlar proinflamatuvar özellik gösterir ve TLR, tümör nekroz faktörü reseptörleri (TNFR'ler) ve interlökin-1 reseptörü (IL-1R) gibi proinflamatuvar reseptörlerle yüksek düzeyde etkileşime girerler. Buna karşılık, M2 makrofajlar antiinflamatuvar özelliktedir ve interlökin-4 reseptörünün (IL-4R) ekspresyonu ile ilişkilidir. Bu reseptör aktivasyonu TNF-α ve IL-6 gibi inflamatuvar mediyatörlerin salınımını baskılar. Ayrıca peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR)-γ ve PPAR-δ transkriptiyon aktive ederek interlökin-10 (IL-10) gibi antiinflamatuvar sitokinlerin salınımının artmasını sağlar. Dolayısıyla, dokularda mevcut olan inflamasyon düzeyi, dokulara sızan M1 ve M2 makrofajları arasındaki dengeye bağlıdır. Bu denge, diyet ve hormonal durum tarafından modüle edilebilir ve PPAR-γ transkriptiyon faktörü tarafından düzenlenir. Obezitede bu denge, adipoz doku tarafından proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin dolaşıma salınımı ile bozulur. Monositler adipoz dokuya toplanır ve IL-1β gibi diğer sitokinlerin salınımına yol açar. Bu durum, inflamatuvar durumu artırır. Sonucunda oluşan disfonksiyone adipositler adipoz dokuda birikir (Şekil 6.). Yükselmiş sitokin seviyelerine yanıt olarak karaciğer, birçok metabolik hastalıkla ilişkilendirilen inflamasyonun önemli bir belirteci olan CRP'yi salgılar. CRP ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunda doğrudan rol oynayan nükleer faktör kappa B (NF-κB) sinyal yolunu aktive ederek hastalık gelişimini kötüleştirir. Visseral yağ birikimi , kardiyovasküler sistem hastalıkları, hiperkolesterolemi, T2DM, hepatosteatoz gibi metabolik bozuklukların gelişimine yol açar [8], [64].



Şekil 6. İnflamasyon sonucu oluşan distrofik adipositlerin yapısal değişimi [8]

2.2. FIBRINOGEN-LIKE PROTEIN 1 (FGL-1)

Fibrinogen-like protein 1, diğer adlarıyla; hepatosit kaynaklı fibrinojenle ilişkili protein 1 (HFREP1), hepassosin [10] , insanda 8. kromozom (8p22-21.3) üzerinde bulunan ve disülfür bağlı homodimerden oluşan 68-KD bir hepatokindir. Karboksil ucu, fibrinojen ile yüksek oranda benzer olan β ve γ alt birimleri içerir. Ancak pıhtılaşma ile ilgili bağlanma bölgeleriyle ilişkisi yoktur [11].

Fibrinogen-like protein 1 esas olarak karaciğerdeki hepatositler tarafından salgılanmakla birlikte bazıları pankreasta da bulunabilir. FGL-1 hepatosit rejenerasyonunun bir ürünüdür. Buna ek olarak, hepatositlere mitojenik etkilidir ve lipit ve glukoz metabolizması dahil olmak üzere karaciğerin enerji kullanımında rol almaktadır. Aynı zamanda CRP gibi, lokal ve sistemik inflamatuvar süreçlerde

salgılanan IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlere yanıt veren FGL-1, bir akut faz reaktanı olarak plazmada tespit edilebilir [10], [11]. Bu da, FGL-1'in sadece hepatositler üzerine etkili olmaktan ziyade kas ve kahverengi adipoz doku gibi diğer dokular üzerine de etkili olduğuna işaret eder. Hiperglisemi, hiperlipidemi, hormonlar gibi metabolik faktörlerin uyarılmasıyla hepatositlerden FGL-1 salgılanıp dolaşıma katılır. FGL-1'in bu işlevi kahverengi yağ dokusu üzerinedir ve vücut üretkenliğini düzenleyerek sıcaklığını korur. Yapılan kesitsel çalışmalarda, serum FGL-1 seviyelerinin NAYKH, prediyabet, T2DM, İR, GDM ve obezite gibi durumlarda yükseldiği görülmüştür [10], [12], [67], [68]. Ayrıca, FGL-1'in ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinaz 1/2 (ERK1/2) fosforilasyonunu artırarak karaciğerde lipogeneze, İR'ye ve adipogeneze katkıda bulunduğu belirlenmiştir [10], [12], [67], [68]. Ek olarak, FGL-1'in epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR)/ c-Jun N-terminal kinaz (JNK) aracılığıyla da iskelet kasının İR'de rol aldığı gösterilmiştir [69]. Tüm bu çalışmalar, FGL-1'in metabolik disregülasyon ve obezite için değerli bir gösterge olduğunu öne sürmektedir [11].

Bahsedilen fonksiyonlarına ek olarak, FGL-1'in salınımı radyasyona bağlı akciğer, karaciğer ve mide hasarı, hepatik rezeksiyon ve postoperatif inflamasyonda IL-6 ve TGF-β salınımı sonucu FGL-1 düzeyini etkileyebilir. Bu tür ekzojen olaylarda, normal hepatositler, FGL-1 transkripsiyonunu sinyal transdüktör ve transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT3) ve hepatosit nükleer faktörü-1α (HNF-1α) aracılığıyla düzenler [11].

Fibrinogen-like protein 1'in tümör mekanizmaları üzerinde hem destekleyici hem de baskılayıcı işlevi bulunmaktadır. Kanser Genom Atlası (TCGA) ve BioGPS veritabanı gibi gen analiz sonuçlarına göre, FGL-1 seviyesi kolorektal kanser, prostat kanseri, melanom, meme kanseri ve akciğer kanserlerinden özellikle adenokarsinomu gibi solid tümörlerde yükselmekteyken; normal dokudaki miktarı ile karşılaştırıldığında baş-boyun, pankreas ve karaciğer kanserinde FGL-1 seviyelerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir [70]. TCGA verilerine göre, hepatosellüler karsinomda (HCC) da FGL-1 seviyelerinin azaldığı görülmüştür. Yapılan bir çalışmada, HCC de görülen HNF-1α delesyonuna bağlı olarak FGL-1 düzeylerinin azalabileceği belirtilmektedir [71]. Mide kanseri ile ilgili The Aligable Tight Genomic Clusters (ATGC) verilerine göre, normal mide dokusu ile kıyaslandığında FGL-1

yapımının mide kanserinde yükseldiği ve kötü prognoz ilişkili olduğunu göstermiştir [70].

Lenfosit aktivasyon geni 3 (LAG-3), aktive olmuş bağışıklık hücrelerinin yüzeyinde bulunan bir transmembran proteinidir. Temel fonksiyonu, inhibisyon sinyallerini iletmek ve CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin fonksiyonunu negatif etkileşimle düzenlemektir [70]. Yapılan bir çalışma, FGL1'in major histokompatibilite kompleksi-II (MHC-II)'den bağımsız olarak LAG-3'ün önemli bir ligandı olduğunu ve FGL1-LAG-3 yolaklarının tümör büyümesine katkıda bulunduğunu göstermiştir [72]. FGL1-LAG-3 etkileşiminin monoklonal antikorlar aracılığıyla engellenmesi, antitümoral aktiviteyi uyarabilir. Sonuç olarak, FGL-1 yeni nesil kanser immünoterapisinde hedef olabilir [11].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL ONAYI VE İLKELER

Bu çalışma; Helsinki Bildirgesi'nde ve İyi Klinik Uygulamaları'nda tanımlanan ilkelere bağlı kalacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız; Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 10.02.2023 tarihinde yapılan toplantıda 39 numaralı karar ile kabul edilmiştir (Ek.1).

3.2. ÇALIŞMA GRUPLARI VE ÖZELLİKLERİ

Çalışmamıza SBÜ Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'ne 2 Mayıs-23 Haziran 2023 tarihlerinde başvurmuş 18-50 yaş arası, bilinen ek hastalığı veya ilaç kullanım öyküsü olmayan 170 kadın hasta prospektif ve kesitsel olarak dahil edildi. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışmamıza başlamadan önce power analiz yapılarak minimum katılımcı sayısı 18 olarak belirlenmesine [73] rağmen çalışmanın istatistiki anlamlılık oranını artırmak amacıyla çalışmacılar tarafından hasta sayısı 170 olarak belirlendi.

Hastalar; TEMD 2019 obezite tanı ve tedavi kılavuzuna göre, başvuru anındaki BKİ 3 gruba ayrıldı. 1.grup; BKİ 18.5-24.9 kg/m^2 arasındaki bireyler olup sağlıklı grup, 2.grup BKİ 25.0-29.9 kg/m^2 arasındaki bireyler olup fazla kilolu grup, 3. grup BKİ ≥30.0 kg/m^2 bireyler olup obez grup olarak tanımlandı. 1., 2. ve 3. grup için katılımcı sayıları sırasıyla 40, 45 ve 85 olarak belirlendi.

Hastaların obezite dereceleri BKİ = ağırlık (kg)/ boy (m^2) formülüne göre belirlendi. Hastalar, kliniğe başvuru anındaki antropometrik ölçümleri yapılırken, ayaklarını omuz hizasında açarak dik durdu. Bu pozisyonda sonuncu kosta ile krista iliakanın orta noktasından veya umblikus hizasından bel çevresi (cm) ve kalçanın en geniş olan kısmından kalça çevresi (cm) ölçümü mezura ile yapıldı. Boy (cm) ve kilosunu (kg) ölçmek için Tanita BC 418 vücut kompozisyon analiz cihazı (Tanita Corporation of America, Illinois, ABD) kullanıldı ve cihaz sonuçları kaydedildi. İR ve abdominal obezite derecesini ve vücuttaki anormal yağ birikimini daha net değerlendirmek için sırasıyla insülin direncinin homeostatik model değerlendirmesi (HOMA-IR), ABSI, VAİ ve LBÜİ kullanıldı. HOMA-IR=[açlık insülini (μU/ml) ×

açlık glukozu (mg/dl)/405] [74], ABSI=BÇ(cm)/[BKİ$^{2/3}$ ×boy(cm)$^{1/2}$] [75], kadınlar için VAİ=BÇ(cm)/[36.58+(1.89×BKİ)]×[TG(mg/dl)/0.81]×[1.52/HDL(mg/dl)] [76] ve LBÜİ=[bel(cm)-58]×TG(mmol/L)] [6] mevcut formülleri kullanarak hesaplandı.

Tüm biyokimyasal testler, 8-10 saatlik açlık sonrasında antekubital venden kan örnekleri alınmak üzere sabah yapıldı. Katılımcıların rutin biyokimyasal analizleri, SBÜ Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapıldı. Hemogram analizi EDTA içeren tüplerde otomatik hemogram cihazında çalışıldı (Mindray BC automated hematology analyzer[China]). Serum glukoz, üre, kreatinin, total kolesterol, TG, HDL, LDL, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) gibi biyokimyasal analizler ve insülin, HbA1c, tiroid stimülan hormon (TSH) gibi hormon parametreleri analizleri ise Roche Diagnostic Cobas 8000 analyzer [Mannheim,Germany]) cihazında elektrokemilüminesan immunoassay (ECLIA) yöntemiyle çalıştırıldı. İdrar analizi Dirui FUS-200/H-800 tam otomatik idrar analiz cihazında çalışıldı. Daha önceden ayrılmış olan serum örnekleri, FGL-1 ve PCT serum tespiti için maksimum 2500 devirde 10 dakika boyunca santrifüj edildi ve -80 °C'de saklandı. FGL-1 ve PCT her bir hastadan alınan 2 örnekle Multiscan Spectrum (Thermo Electron Corporation, ABD) cihazında BT Labs Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay(ELISA) kiti (Katalog No: 201-12-0978 FGL-1, Standart Eğri Aralığı: 0.05 ng/ml ; Duyarlılık: 0.042 ng/ml), (Katalog No:201-12-0978 PCT, Standart Eğri Aralığı: 6-2000 pg/ml ; Duyarlılık: 5.125 pg/ml) prosedürü ile belirlendi ve ELISA yöntemi ile incelendi.

3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL ETME VE HARİÇ TUTMA KRİTERLERİ

Dahil Etme Kriterleri

- Fertil çağdaki (18-50 yaş) kadın bireyler
- Obezitesi olan (BKİ≥30 kg/m^2) kadın bireyler
- BKİ 18.5-29.9 kg/m^2 arasında olan kadın bireyler
- Kronik ilaç kullanım anamnezi belirtmeyen kadın bireyler
- Obezite dışında başka ek metabolik hastalığı bulunmayan kadın bireyler
- Obezitesi olup anti-obezite ilaçları (Orlistat, GLP-1 analoğu) kullanmayan kadın bireyler

Hariç Tutma Kriterleri

- Erkek cinsiyet
- Gebeler
- 18 yaşından küçük veya 50 yaşından büyük kadın bireyler
- Kronik ilaç kullanım anamnezi olanlar
- DM'si olanlar
- Kardiyovasküler sistem hastalığı olanlar
- Tetkik anında tiroid fonksiyon testlerinde anormallik olanlar
- Kronik karaciğer hastalığı olanlar
- Viral hepatiti veya hepatotoksik ilaç kullanımı olanlar
- Tanı almış malignitesi olanlar
- Obeziteye neden olabilecek endokrin hastalığı (Cushing hastalığı, hipotirodi, hipogonadizm…) olanlar
- Tetkik anında enfeksiyon klinik tablosunda olanlar

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra verilerin dağılımı Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. Niceliksel verilerin üç ve üzeri grup karşılaştırmasında Kruskall Wallis Testi, iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman's Testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.01$ ve $p<0.05$ düzeylerinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 170 hastanın tümü kadın cinsiyet olup ortalama yaşları ve standart sapması 36,6±7,7 iken, medyan değeri 37 idi. Çalışma grupları içinde ise, yaş ortalamaları ve standart sapmaları sırasıyla; sağlıklı gruba dahil edilen 40 kadın hastanın 34,6±6,1 , medyan değeri 33, fazla kilolu gruba dahil edilen 45 kadın hastanın 36,4±8,0 , medyan değeri 36, obez gruba dahil edilen 85 kadın hastanın ise 37,2±7,9 , medyan değeri 38 'idi.

Gruplar kıyaslandığında, katılımcıların yaşı istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Gruplar karşılaştırıldığında, boy ve BKİ değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. Sağlıklı grubun fazla kilolu ve obez olanlara göre, fazla kilolu grubun da obezlere göre BKİ değerinin düşük olması ($p<0,01$), boy uzunluğunun ise yüksek görülmesi ($p<0,05$) istatistiksel açıdan anlamlı idi. Gruplar karşılaştırıldığında; sağlıklı grubun fazla kilolu ve obez olanlara göre, fazla kilolu grubun da obezlere göre BÇ, KÇ, BKO ve BBO düşük izlenmesi istatistiksel açıdan anlamlı görülmüştür ($p<0,01$). Tablo 4'te istatistiksel veriler özetlenmiştir.

Tablo 4. Obezite durumuna göre yaş, BKİ ve antropometrik ölçütlerin karşılaştırılması

	Gruplar	***n***	***Ort±Ss***	***Min-Max (Median)***	***p***
Yaş	***Sağlıklı***	40	34,58±6,06	27-49 (33)	0,055
	Fazla kilolu	45	36,44±8,02	18-49 (36)	
	Obez	85	37,24±7,94	19-50 (38)	
Boy	***Sağlıklı***	40	161,18±5,44	150-179 (160)	***0,014****
	Fazla kilolu	45	160,33±6,67	149-177 (160)	
	Obez	85	158,29±6,06	147-176 (158)	
Beden Kitle İndeksi	***Sağlıklı***	40	22,68±1,52	19,2-24,9 (23,2)	***0,001****
	Fazla kilolu	45	27,53±1,58	25-29,9 (27,8)	
	Obez	85	36,23±5,38	30,1-61,4 (34,9)	
Bel Çevresi	***Sağlıklı***	40	77,73±6	66-93 (77,5)	***0,001****
	Fazla kilolu	45	88,62±6,41	76-104 (87)	
	Obez	85	104±11,93	83-150 (104)	
Kalça Çevresi	***Sağlıklı***	40	94,13±4,75	80-103 (95)	***0,001****
	Fazla kilolu	45	103±4,99	95-117 (102)	
	Obez	85	117,82±10,43	98-160 (116)	
Bel / Kalça Oranı	***Sağlıklı***	40	0,83±0,06	0,71-0,95 (0,83)	***0,001****
	Fazla kilolu	45	0,86±0,05	0,73-0,97 (0,86)	
	Obez	85	0,88±0,06	0,75-1,01 (0,88)	
Bel / Boy Oranı	***Sağlıklı***	40	0,48±0,04	0,4-0,62 (0,48)	***0,001****
	Fazla kilolu	45	0,55±0,04	0,43-0,66 (0,55)	
	Obez	85	0,66±0,08	0,52-0,94 (0,65)	

Kruskall Wallis Testi ****p<0,05*** *****p<0,01***

Gruplara göre; sağlıklı gruptan obez gruba doğru gidildikçe; FGL-1, CRP, lökosit, lenfosit, platelet değerlerinin yükselmesi istatistiksel açıdan anlamlı izlenmektedir (p<0,05, p<0,01, p<0,01, p<0,01 p<0,01). Öte yandan 3 grup karşılaştırıldığında; PCT, nötrofil, monosit ve ferritin değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmedi (p>0,05). Tablo 5 'te istatistiksel veriler gösterilmiştir.

Tablo 5. Obezite durumuna göre FGL-1, PCT, CRP ve hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

	Gruplar	***n***	***Ort±Ss***	***Min-Max (Median)***	***p***
PCT	***Sağlıklı***	40	0,23±0,19	0,05-0,68 (0,15)	0,142
	Fazla kilolu	45	0,26±0,15	0,06-0,72 (0,25)	
	Obez	85	0,22±0,12	0,02-0,65 (0,21)	
FGL	***Sağlıklı***	40	1,42±0,92	0,3-3,53 (1,69)	***0,014****
	Fazla kilolu	45	1,75±0,84	0,31-4,17 (1,82)	
	Obez	85	2,03±1,52	0,34-14,32 (2)	
CRP	***Sağlıklı***	40	0,81±0,61	0,1-3,3 (0,65)	***0,001****
	Fazla kilolu	45	2,99±3,71	0,2-14,3 (1,6)	
	Obez	85	5,08±4,79	0,2-26,2 (3,9)	
Lökosit	***Sağlıklı***	40	6,62±1,85	3,7-11,3 (6,35)	***0,001****
	Fazla kilolu	45	6,92±1,69	3,9-12 (6,4)	
	Obez	85	7,38±1,71	3,4-12,3 (7,2)	
Nötrofil	***Sağlıklı***	40	4,04±1,52	1,4-9,3 (3,7)	0,123
	Fazla kilolu	45	4,25±1,56	1,3-9,6 (3,9)	
	Obez	85	4,43±1,24	1,9-8,9 (4,3)	
Lenfosit	***Sağlıklı***	40	2,03±0,61	1-4 (1,95)	***0,001****
	Fazla kilolu	45	2,1±0,64	1,1-4,4 (2)	
	Obez	85	2,35±0,63	0,9-4,3 (2,3)	
Monosit	***Sağlıklı***	40	0,39±0,14	0,22-0,77 (0,36)	0,255
	Fazla kilolu	45	0,42±0,13	0,18-0,77 (0,4)	
	Obez	85	0,41±0,1	0,2-0,71 (0,4)	
Platelet	***Sağlıklı***	40	259,43±44,62	150-338 (260,5)	***0,001****
	Fazla kilolu	45	268±57,37	167-460 (268)	
	Obez	85	296,24±77,38	161-629 (284)	
Ferritin	***Sağlıklı***	40	38,86±86,1	6,1-550,7 (22,8)	0,946
	Fazla kilolu	45	26,76±22,78	3,4-107,4 (23,6)	
	Obez	85	27,91±23,79	1,2-117,8 (19,15)	

Kruskall Wallis Testi ****p<0,05*** *****p<0,01***

Gruplara göre; sağlıklı gruptan obez gruba doğru gidildikçe; insulin, HbA1c, glukoz, HOMA-IR değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi (p<0,01, p<0,01, p<0,01, p<0,01).

Sağlıklı grubun fazla kilolu ve obez gruba göre ALT değerinin düşük izlenmesi istatistiksel açıdan anlamlı idi (p<0,01).

Sağlıklı grubun fazla kilolu ve obez olanlara göre, fazla kilolu grubun da obez gruba göre trigliserit değerleri düşük izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmışken (p<0,01), HDL'nin aynı grupların karşılaştırılmasında yüksek izlenmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,01). Grupların aynı sırayla karşılaştırmaları arasında LDL değeri istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). Tablo 6'da kaydedilen veriler özetlenmiştir.

Tablo 6. Obezite durumuna göre lipit paneli ve İR karşılaştırılması

	Gruplar	***n***	***Ort±Ss***	***Min-Max (Median)***	***p***
İnsülin	***Sağlıklı***	40	7,64±4,94	2,3-30,7 (6,6)	***0,001*****
	Fazla kilolu	45	15,03±17,56	2,5-115 (10,8)	
	Obez	85	15,13±10,88	3,6-78,1 (12,9)	
Hba1c	***Sağlıklı***	40	5,08±0,29	4,5-5,8 (5,05)	***0,001*****
	Fazla kilolu	45	5,27±0,31	4,6-5,9 (5,3)	
	Obez	85	5,31±0,28	4,8-5,9 (5,3)	
Glikoz	***Sağlıklı***	40	88,23±7,2	70-110 (89)	***0,001*****
	Fazla kilolu	45	91,53±7,94	76-114 (90)	
	Obez	85	93,69±7,99	74-117 (93)	
HOMA-IR	***Sağlıklı***	40	1,63±0,92	0,53-5,3 (1,41)	***0,001*****
	Fazla kilolu	45	3,46±4,16	0,47-26,95 (2,31)	
	Obez	85	3,58±2,92	0,74-19,8 (3,05)	
ALT	***Sağlıklı***	40	13,73±5,51	6-26 (13)	***0,001*****
	Fazla kilolu	45	16,78±6,1	8-33 (16)	
	Obez	85	17,01±6,35	8-36 (15)	
Trigliserit	***Sağlıklı***	40	87,73±56,91	37-388 (76,5)	***0,001*****
	Fazla kilolu	45	109,71±58,05	47-275 (91)	
	Obez	85	120,66±51,97	40-266 (115)	
HDL	***Sağlıklı***	40	62,43±11,85	45-96 (60)	***0,001*****
	Fazla kilolu	45	57,4±13,13	31-80 (56)	
	Obez	85	51,56±11,78	31-92 (52)	
LDL	***Sağlıklı***	40	100,08±21,23	48-150 (102)	0,055
	Fazla kilolu	45	98,34±21,47	59-148 (94,5)	
	Obez	85	107,74±26,79	45-165 (108)	

Kruskall Wallis Testi ****p<0,05*** *****p<0,01***

Sağlıklı grubun fazla kilolu ve obez olanlara göre, fazla kilolu grubun da obez olanlara göre vücut yağ yüzdesi, VAİ ve LBÜİ değerlerinin düşük saptanması anlamlı bulunmuştur (p<0,01, p<0,01, p<0,01). Buna karşılık gruplar aynı sıra ile karşılaştırıldığında; yağsız kütle daha yüksek sonuçlanarak anlamlı idi (p<0,01).

Sağlıklı ve fazla kilolu grubun obez gruba göre ABSI değerinin yüksek izlenmesi istatistiksel açıdan anlamlı idi (p<0,01). Tablo 7'de bahsedilen verilerden bahsedilmiştir.

Tablo 7. Obezite durumuna göre yağ oranı, yağsız kütle ve güncel visseral adipozite indekslerinin karşılaştırılması

	Gruplar	***n***	***Ort±Ss***	***Min-Max (Median)***	***p***
Yağsız Kütle	***Sağlıklı***	40	72,66±4,85	63,6-89,4 (72,9)	***0,001*****
	Fazla kilolu	45	65,37±3,33	58,8-76,1 (65,6)	
	Obez	85	58,55±5,07	44,5-70,9 (58,4)	
Yağ Oranı	***Sağlıklı***	40	27,34±4,85	10,6-36,5 (27,1)	***0,001*****
	Fazla kilolu	45	34,65±3,32	23,9-41,2 (34,4)	
	Obez	85	41,35±5,15	29,2-55,5 (41,6)	
A Body Shape Index (ABSI)	***Sağlıklı***	40	123,27±8,86	105,1-149,14 (122,73)	***0,001*****
	Fazla kilolu	45	123,09±7,62	109,71-143,51 (124,14)	
	Obez	85	119,77±8,33	97,87-140,28 (119,11)	
Visseral Adipozite İndeksi (VAİ)	***Sağlıklı***	40	2,74±2,08	1,03-13,52 (2,32)	***0,001*****
	Fazla kilolu	45	4,01±2,83	1,2-11,6 (3,1)	
	Obez	85	4,81±2,89	1,13-13,38 (3,91)	
Lipit Birikim Ürünü İndeksi (LBÜİ)	***Sağlıklı***	40	1865,58±1902,1	518-12416 (1424,5)	***0,001*****
	Fazla kilolu	45	3478,13±2316,1	1060-12105 (2652)	
	Obez	85	5689,68±3168,01	1458-16640 (5408)	

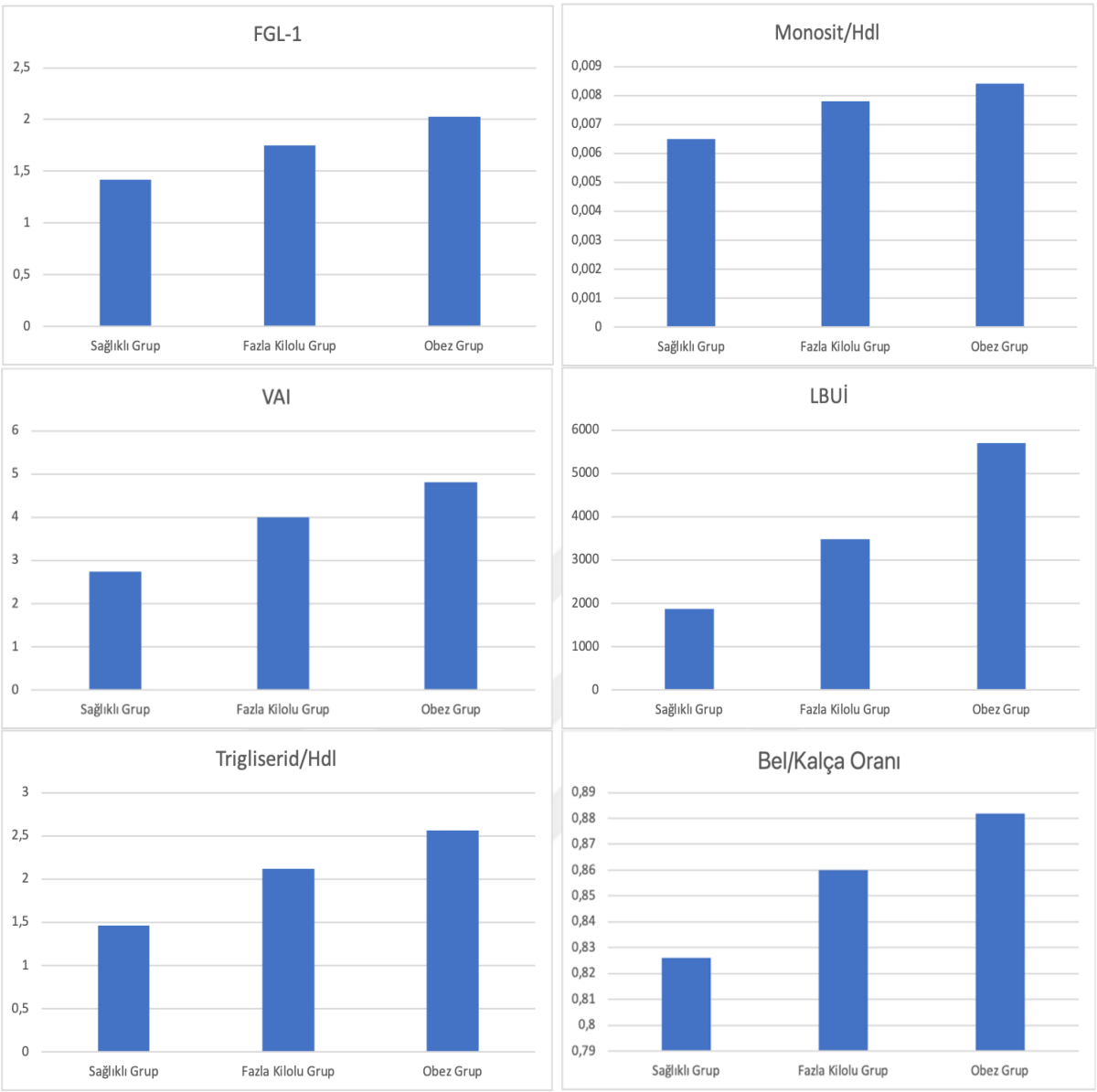
Kruskall Wallis Testi ****p<0,05*** *****p<0,01***

Sağlıklı gruptan obez gruba doğru gidildikçe; MHO ve TG/HDL oranının yükselmesi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteyken (p<0,01, p<0,01), PLO, LMO ve NLO değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmedi (p>0,05). Tablo 8'de bahsedilen tetkik oranları ile ilgili istatistiksel veriler özetlenmiştir. Şekil 7'de FGL-1 ve bazı değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 8. Obezite durumuna göre bazı inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması

	Gruplar	***n***	***Ort±Ss***	***Min-Max (Median)***	***p***
Platelet/Lenfosit	***Sağlıklı***	40	136,03±37,3	68,06-241,43 (135,34)	0,727
	Fazla kilolu	45	138,83±57,34	64,32-418,18 (129,09)	
	Obez	85	132,14±37,52	58,06-236,67 (125,56)	
Lenfosit/Monosit	***Sağlıklı***	40	5,45±1,49	1,95-10 (5,38)	0,055
	Fazla kilolu	45	5,3±2	2,21-12,94 (5,22)	
	Obez	85	5,86±1,55	1,55-10 (5,75)	
Nötrofil/Lenfosit	***Sağlıklı***	40	2,11±0,98	0,7-6,2 (1,88)	0,913
	Fazla kilolu	45	2,2±1,09	0,81-5,65 (1,94)	
	Obez	85	1,96±0,56	0,91-3,56 (1,83)	
Trigliserit/HDL	***Sağlıklı***	40	1,46±1,01	0,58-6,58 (1,21)	***0,001*****
	Fazla kilolu	45	2,12±1,49	0,63-6,48 (1,55)	
	Obez	85	2,57±1,5	0,61-7,2 (2,07)	

Kruskall Wallis Testi ****p<0,05*** *****p<0,01***



Şekil 7. FGL-1 ve bazı değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılması

Obez grubun korelasyon analizine göre; yaş ile FGL-1 arasında pozitif yönde korelasyon vardır ($p<0,05$). BKİ ile CRP, BÇ, KÇ, BBO ve LBÜİ arasında pozitif ilişkili korelasyon bulunmaktadır (sırasıyla; $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$). Bel çevresi ile KÇ, BKO, BBO, VAİ, LBÜİ ve TG/HDL arasında pozitif yönde korelasyon var idi (sırasıyla; $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,05$). Benzer şekilde BKO ile BBO, VAİ, LBÜİ ve TG/HDL oranı arasında pozitif yönde korelasyon izlendi (sırasıyla; $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$). BBO ile VAİ, LBÜİ

ve TG/HDL oranı arasında da pozitif korelasyon görülmüştür (sırasıyla; $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$).

Fibrinogen-like protein 1 ile PLO, BKO ve BBO arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon izlenirken ($p<0,05$), PCT ile değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

İnsülin ile HOMA-IR, TG/HDL , LMO, BÇ, BKO, BBO, VAİ, ABSI ve LBÜİ arasında pozitif yönde korelasyon vardır (sırasıyla; $p<0,01$, $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,01$). Yine HOMA-IR ile ABSI, VAİ, LBÜİ, BÇ, BKO ve BBO arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,05$).

Monosit/HDL oranı ile PLO arasında negatif yönde korelasyon ($p<0,05$) bulunmaktayken, MHO ile VAİ, LBÜİ ve TG/HDL arasında pozitif yönde korelasyon (sırasıyla; $p<0,01$, $p<0,05$, $p<0,01$) saptanmıştır. NLO ile VAİ arasında negatif yönde korelasyon ($p<0,01$) ve NLO ile PLO, LMO ve TG/HDL arasında pozitif yönde korelasyon bulunmaktadır (sırasıyla; $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$). LMO ile VAİ, LBÜİ ve TG/HDL oranı arasında pozitif yönde korelasyon izlenmiştir (sırasıyla; $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$). TG/HDL oranı ile LBÜİ arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,01$). CRP ile ABSI, BÇ, KÇ, BKO, BBO ve nötrofil arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (sırasıyla; $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,01$).

Visseral adipozite indeksi ile LBÜİ ve TG/HDL oranı pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (sırasıyla; $p<0,01$, $p<0,01$). ABSI ile HDL arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). ABSI ile BÇ, BKO, BBO, VAİ ve LBÜİ arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (sırasıyla; $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$). Obez grubun korelasyon analizi ile ilgili kaydedilen bazı veriler Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Obez grubun bazı değişkenlerle ilgili korelasyon analizi

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1. Yaş	r	1														
	p	.														
2. Beden Kitle İndeksi	r	0,09	1													
	p	,412	.													
3. PCT	r	0,027	-0,044	1												
	p	,808	,692	.												
4. FGL-1	r	,275*	,021	-0,112	1											
	p	,011	,847	,308	.											
5. CRP	r	-0,183	,285**	-0,081	-0,013	1										
	p	,093	,008	,459	,903	.										
6. ABSI	r	,013	0	-0,04	0,18	,241*	1									
	p	,904	0,795	,716	,100	,026	.									
7. Monosit /HDL	r	-0,193	0,028	-0,149	0	0,161	0,162	1								
	p	,077	,802	,172	0,887	,140	,139	.								
8. Platelet /lenfosit	r	,155	0,011	0,056	**,234***	0	0,027	**-,216***	1							
	p	,157	,922	,609	,031	0,768	,807	,047	.							
9. Lenfosit /monosit	r	-0,065	0,016	0,023	-0,09	0,014	,087	-0,055	-,372**	1						
	p	,556	,888	,834	,412	,901	,426	,620	,000	.						
10. Bel çevresi	r	0,159	,779**	-0,053	0,156	,407**	,528**	0,152	0,036	,061	1					
	p	,145	,000	,631	,153	,000	,000	,165	,743	,582	.					
11. Bel/kalça oranı	r	,207	0,197	-0,079	**,264***	,234*	,697**	0,182	0,042	0,116	,616**	1				
	p	,057	,070	,470	,015	,031	0	,095	,703	,290	,000	.				
12. Bel/boy oranı	r	,259*	,777**	-0,017	**,221***	,371**	,355**	,136	0,026	0,038	,933**	,608**	1			
	p	,017	,000	,878	,042	,000	,001	,215	,811	,728	,000	,000	.			
13. VAİ	r	0,134	0,153	-0,047	0,091	0,044	,292**	**,403****	-0,106	,390**	,311**	,425**	,336**	1		
	p	0,221	0,162	0,67	0,405	0,691	0,007	0	,335	,000	,004	,000	,002	.		
14. TG/HDL	r	0,133	0,149	-0,029	,077	0,022	0,211	**,393****	0	,387**	,257*	,367**	,294**	,995**	1	
	p	,225	,174	,792	,483	,844	,053	,000	0,339	,000	,018	,001	,006	,000	.	
15. LBÜİ	r	,255*	,449**	-0,009	,071	0,144	,315**	**,239***	-0,12	,312**	,574**	,464**	,591**	,879**	,867 **	1
	p	,019	,000	,935	,516	,189	,003	,028	,274	0,004	,000	,000	,000	,000	,000	.

Spearman's *p<0,05 **p<0,01

5. TARTIŞMA

Obezite ile mücadele eden bireylerde, subklinik inflamasyon uzun süredir bilinen bir gerçek olmakla birlikte FGL-1 düzeyi ile inflamatuvar süreç ve vücut yağ dağılımı ilişkisi literatür taramamıza göre ilk defa çalışmamızda gösterilmiştir. Obezite derecesi ile FGL-1, monosit/HDL oranı (MHO), TG/HDL oranı; visseral adipozite indeksi (VAİ) ve lipit birikim ürünü indeksi (LBÜİ) gibi daha güncel ve vücut yağ dağılımı ile ilişkili parametrelerin de ilişkili olduğu çalışmamızda ortaya konmuştur. FGL-1 düzeyinin sağlıklı bireylere göre fazla kilolu ve obez bireylerde, fazla kilolu bireylere göre ise obez bireylerde anlamlı olarak yüksek izlendiği çalışmamızda ortaya konmuştur. Bununla birlikte obez bireyler kendi içinde BKİ 30-35 kg/m^2 ve ≥35 kg/m^2 olarak ayrıldığında da FGL-1 düzeyinin giderek arttığı görülmüştür.

Obezite literatürde etiyoloji, patoloji ve tedavi protokolleri gibi birçok farklı açıdan incelenmiştir. Obezitenin prevalansı ve risk faktörleriyle ilgili bir çalışmada, katılımcılar sadece kadın cinsiyette olup yaş ortalaması 32.94 ± 8.65 yıl olarak saptanırken [28], obezitenin antropometrik ölçümler ve lipit profili ile ilgili diğer bir çalışmada ise yaş ortalaması 37.15± 0.99 [77] olarak saptanmıştır. FGL-1'in yeni keşfedilen bir hepatokin olması sebebiyle FGL-1 ve obezite ilişkisi ile ilgili çalışmalar kısıtlı olsa da, obez bireylerde FGL-1 ve PKOS ilişkisi ile ilgili bir çalışmada yaş ortalaması 29.45 [78], FGL-1 ve obezite ile ilgili bazı çalışmalarda yaş ortalaması sırasıyla; 31.84±9.39 [73] , 51.8 ± 12.0 [68] ve 61.07±11.17 [79] olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, hastaların medyan yaşı 37 yıl saptanmış olup, yapılan çalışmalarla benzerlik göstermekle birlikte, oluşan yaş grubu farklılıkları, obezitenin çok geniş bir araştırma kaynağı olması ve FGL-1 ile ilgili sınırlı sayıda çalışma olmasından kaynaklanmış olabilir. Hem ülkemizde hem de dünyada obezitenin kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda görülmesiyle birlikte yaşlanmanın kronik inflamatuvar bir süreç olması ve postmenapozal dönemde östrojenin koruyucu etkisinin ortadan kalkması nedeniyle, inflamatuvar değerlerin güvenirliliğini artırmak ve homojenite sağlamak amacıyla çalışmamıza reprodüktif çağdaki kadın bireyler alınmıştır.

Obezite, birçok metabolik hastalıkla ilişkili olmanın yanında yaşam kalitesini de olumsuz yönde etkiler ve sağlık masraflarını artırır. BKİ 30 ila 40 kg/m^2 arasında olan bireylerin sağlıkla alakalı harcamalarının neredeyse yarısı, BKİ 40 kg/m^2 üzerindeki bireylerin ise neredeyse tamamı obezite ilişkili komorbiditelerden kaynaklanır [1]. Obezite morbidite ile olduğu gibi mortalite ile de ilişkilidir. 25 kg/m^2'nin üzerindeki her 5 birimlik BKİ artışı, toplam ölüm riskini yaklaşık %30 artırır [42]. BKİ 30-35 kg/m^2 arasında, ortalama yaşam süresi 2-4 yıl azalırken, 40-45 kg/m^2 arasında bu süre 10 yıla kadar azalabilir [42]. Başlıca ölüm nedenleri arasında iskemik kalp hastalığı, inme ve diyabetle ilişkili komplikasyonlar bulunmaktadır [42]. Bu nedenle obezitenin tanı ve tedavisi; yaşam kalitesini artırmak, maddi yükü hafifletmek, beraberinde oluşabilecek morbiditeleri ve mortalite riskini azaltmak açısından da önemlidir.

Dünyanın her yerinde obezite tayini için ilk akla gelen, BKİ hesaplamaktır. BKİ obezite tanısında yadsınamaz bir indeks olmakla birlikte vücuttaki yağ miktarını ve vücut yağ dağılımını yansıtamaz. Sadece BKİ hesaplaması ile santral obezitesi olan bireyler atlanabilir. Santral obezite, kardiyovasküler sistem hastalıkları riski açısından önemli bir faktördür. BÇ, BKO ve BBO gibi antropometrik ölçümlerin yanında; visseral adipozite riskini belirlemede ABSI, VAİ, LBÜİ gibi hesaplamaların obezite tanısında daha etkili belirteçler olup vücut yağ dağılımının, metabolik disfonksiyonun ve kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde BKİ'ye göre daha spesifik parametreler olduğu ortaya konmuştur [5], [6], [75]. Literatürde eski ve yeni antropometrik ölçüm parametreleriyle ilgili bir çok çalışma yayınlanmıştır. Gažarová ve arkadaşları yürüttüğü bir çalışmada, BKİ'ye göre hastaların %20,3'üne fazla kilolu ve %5,1'ine obezite tanısı konmuşken, bel çevresi ölçümüne göre hastaların %31'ine obezite tanısı konabildiğini ve BKİ arttıkça, BÇ, BKO ve visseral yağ alanının da artış gösterdiğini saptamıştır [5]. Ayrıca yine aynı çalışmaya göre yağsız kütlenin yüksek olduğu hastaların, çok düşük ABSI mortalite risk grubunda yer aldığı gösterilmiştir [5]. Gomez-Peralta ve arkadaşlarının obez hastalarla ilgili yaptığı çalışmada ABSI ile BÇ arasında güçlü korelasyon olduğu saptanmıştır [80]. Bizim çalışmamızda obez grupta ABSI; BÇ, BKO, BBO, VAİ, LBÜİ ile pozitif korelasyon göstermekteyken; HDL ile negatif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda ABSI ile vücut yağ yüzdesi ve yağsız kütle arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir. ABSI değeri obez

grupta, fazla kilolu ve sağlıklı gruba göre daha düşük saptanmıştır. ABSI için kardiyovasküler sistem hastalıkları ve kanser mortalite riski ile ilgili çalışmalar yapılmakla birlikte [81], sadece obezite ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bizim çalışmamız yetişkin obezitesi ile ilgili az sayıdaki çalışmalardan olması açısından literatüre katkı sağlamaktadır. Ek olarak, çalışmamızda; sağlıklı gruptan obez gruba doğru gidildikçe, literatürle uyumlu olarak BÇ, KÇ, BKO, BBO ve vücut yağ yüzdesi anlamlı yükselirken; yağsız kütle aynı karşılaştırmada düşük saptanmıştır.

Akbaş ve arkadaşlarının metabolik sendromu olan ve olmayan obez bireylerde yürüttüğü çalışmasında; yaş, cinsiyet, BÇ, BKO, BKİ'nin iki grupta anlamlı farklılık göstermediğini, fakat VAİ ve LBÜİ 'nin metabolik sendromu olan grupta anlamlı yüksek olduğunu ve iki indeks arasında pozitif korelasyon olduğunu saptamıştır [6]. Bizim çalışmamızda da, sağlıklı gruptan obez gruba doğru gidildikçe VAİ ve LBÜİ anlamlı yükselme göstermiştir. Obez grubun korelasyon analizinde, VAİ ile TG/HDL ve LBÜİ ile TG/HDL oranı arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir. Buna ek olarak, BKO ile BBO, TG/HDL, VAİ ve LBÜİ arasında da pozitif korelasyon izlenmektedir. Benzer şekilde, BBO ile BKO, VAİ, LBÜİ ve TG/HDL oranı arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır.

Yapılan çalışmalar TG/HDL oranının; obezite, metabolik sendrom, İR, HT, T2DM gibi kardiyometabolik hastalıklarla ilişkisini ortaya koymuştur [82], [83]. Chen ve arkadaşlarının çalışmasında, TG/HDL ile BÇ ve BKİ arasında pozitif korelasyon izlemiştir [82]. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak sağlıklı gruptan obez gruba doğru gidildikçe, TG/HDL, insülin, HOMA-IR ve HbA1c belirgin artış göstermiştir. Ayrıca obez grupta TG/HDL oranı ile insülin, HOMA-IR, BÇ, BKO, BBO, VAİ ve LBÜİ ile pozitif korelasyon gözlenmekteyken BKİ ile anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Dünya genelinde fazla kilolu ve obez bireylerin yaygınlaşmasıyla birlikte, obezitenin gelişim evreleri, nedenleri ve prediktif olabilecek laboratuvar parametreleri daha derinlemesine incelenmeye başlanmıştır. Obezitenin kendisi aslında bir kronik subklinik sistemik inflamasyondur [7]. Kilo alımı ile bozulan adipoz doku dismorfik değişiklikler göstererek dolaşıma bazı sitokin, adipokin ve kemokinlerin salınımına yol açar [8], [64]. Kronik düşük dereceli inflamasyonda rol alan bağışıklık

hücrelerinden olan monositler de adipoz dokuya göç ederek bu gelişen inflamasyonu artırır. Sonuçta visseral adipozite gittikçe artar ve zamanla obezitenin yarattığı metabolik komplikasyonlar gelişir [7], [8], [64]. İnflamatuvar hadiselerde kanda IL-6 başta olmak üzere birçok sitokin vb. saptanmakla birlikte, klinik pratikte sürekli istenen tetkikler olmaması ve maliyetinin yüksek olması sebebiyle, ucuz ve güvenilir olabilecek inflamatuvar belirteçler önem kazanmıştır [9].

Son zamanlarda tam kan sayımındaki inflamatuvar belirteçler çok sayıda çalışmaya konu olmuştur. NLO, LMO, PLO, MHO ve CRP akut faz reaktanı olarak klinik pratikte kanda kolayca bakılabilecek inflamatuvar belirteçler olarak bildirilmiştir [84]–[88]. Herkiloğlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, PKOS'lu obez bireylerin MHO'sunun, PKOS'lu obez olmayan gruba göre daha yüksek sonuçlandığını saptamıştır [89]. Erdal ve arkadaşlarının çalışmasında morbid obez grubun, sağlıklı gruba göre PLO'sunun anlamlı yüksek saptamıştır [85]. Furuncuoğlu ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında, BKİ arttıkça, kanda lökosit, nötrofil, platelet değerlerinde anlamlı yükselme olduğunu bildirmiştir [84]. Bizim çalışmamızda da gruplar arası karşılaştırmada sağlıklı gruptan obez gruba doğru gidildikçe; CRP, lökosit, lenfosit , platelet ve MHO'nun yükselmesi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Öte yandan PLO, LMO, NLO gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu açıdan sonuçlar, literatürle kısmen uyumlu olduğu görülmüştür. Obez grupta; MHO ile, TG/HDL, VAİ ve LBÜİ arasında pozitif korelasyon; MHO ile PLO arasında negatif korelasyon izlenmiştir.

Adipoz dokudan kaynaklanan PCT, iltihabın bir göstergesi olarak belirtilir [90]. Literatürde covid pnömonili obez ve obez olmayan bireylerde yapılan bir çalışmada, PCT ile 2 grup arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır [91]. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak PCT değeri 3 grup arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Karaciğer, vücudun enerji dengesinde önemli rol oynamaktadır. Karaciğerin sentezlediği ve/veya salgıladığı hepatokin adı verilen proteinlerden biri olan FGL-1; HFREP1 veya hepassosin adlarıyla da bilinmektedir. FGL-1'in, hepatosit proliferasyonu ve karaciğer rejenerasyonunda rol aldığı gibi lipid ve glukoz

metabolizmasında da rol alarak hepatosteatoz ve İR gelişim sürecinde önemli yeri olduğundan literatürde bahsedilmiştir [92]. FGL-1'in bazı kanserlerin progresyonunda da yer aldığı, dahası FGL-1 yüksekliğinin kanserde kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, FGL-1 LAG-3'ün ana immün ligandıdır. Bu olay, T hücrelerinin aktivasyonunu baskılar dolayısıyla kanserogenezi indükler. Bu da, FGL-1' i kanser immunoterapisi için potansiyel bir aday haline getirir [68], [92]. FGL-1, hepatosit metabolizmasını düzenlemenin yanı sıra, otoimmun hadiseler, bulaşıcı hastalıklar, akut inflamasyon gibi durumlarda da belirteç olarak kullanılabilir. FGL-1 değeri RA aktivitesini [93] ve dang ateşinin şiddetini öngörebilir [94]. Ayrıca obezite dışında, sıtma enfeksiyonunun ilerlemesini etkileyebilir [95]. Yapılan bu çalışmalar, FGL-1'nin çok sayıda hastalıkta önemli rol oynadığını ve inflamatuvar süreçte potansiyel bir biyobelirteç olarak işlev gördüğünü göstermektedir [11].

Obezitenin kronik düşük dereceli inflamasyon olduğu bilinmektedir. CRP'ye benzer bir şekilde FGL-1 de lokal veya sistemik inflamasyonda hepatositlerden, IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin uyarısına yanıt olarak salgılanarak akut faz reaktanı olarak işlev da görür [92] FGL-1'in inflamatuvar, mitojenik ve lipojenik aktiviteleri, muhtemelen preadiposit proliferasyonunu artırarak lipogenezi kolaylaştırıp obezitenin gelişimine zemin hazırlayabileceğini düşündürmektedir [68].

Gencer ve arkadaşlarının PKOS'lu hastalarda yaptıkları bir çalışmada, obez grupta, obez olmayan gruba göre FGL-1 değeri anlamlı yüksek saptanmıştır. Ek olarak, HOMA-IR ile yüksek FGL-1 değerleri arasında bağımsız ilişki saptanmıştır [96]. Wu ve arkadaşlarının çalışmasında ise, serum FGL-1 düzeyi obez grupta sağlıklı gruba göre yüksek izlenmiş olup BKİ ve BÇ arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir [68] .Ayrıca sağlıklı gruptan obez gruba doğru gidildikçe HbA1c, HOMA-IR, TG ve vücut yağ yüzdesinde artış; HDL'de ise azalma gözlenmiş; fakat FGL-1 ile HbA1c, HOMA-IR, TG, HDL ve LDL arasında korelasyon saptanmamıştır [68]. Huang ve arkadaşlarının çalışmasında, fazla kilolu ve obez grubun FGL-1 değeri, sağlıklı gruba göre belirgin yüksek saptanmıştır [79]. Ek olarak HOMA-IR, insülin ve HbA1c değerlerinde sağlıklı gruptan obez gruba doğru gidildikçe artış gözlenmiş ve FGL-1 ile BKİ, BÇ ve İR arasında ilişki olmasıyla birlikte CRP ile ilişki saptanmamıştır [79]. Dilimulati ve arkadaşları, obez grupta normal kilolu gruba göre belirgin yüksek FGL-1 değerleri saptanmıştır [73]. Bizim çalışmamızda da, obez grubun fazla kilolu ve

sağlıklı gruba göre; fazla kilolu grubun da sağlıklı gruba göre serum FGL-1 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme saptanmış olup literatür ile uyumlu görülmüştür. Ayrıca sağlıklı gruptan obez gruba doğru gidildikçe; başka bir değişle BKİ arttıkça; insülin, HbA1c, HOMA-IR ve TG değerlerinde artış, HDL'de azalma izlenmesinin de literatürle uyumlu olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda obez grubun korelasyon analizinde, literatürdeki bazı çalışmalar ile benzer olarak FGL-1 ile HbA1c, HOMA-IR, TG, HDL, LDL ve CRP arasında korelasyon saptanmamıştır. Literatürdeki çalışmalara ek olarak, biz çalışmamızda obez grupta FGL-1 ile PLO, BKO ve BBO arasında pozitif korelasyon saptadık. Bizim çalışmamız bu açıdan literatüre katkı sağlamaktadır.

6. ÇALIŞMAMIZDAKİ KISITLILIKLAR

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak hasta sayısı göreceli olarak düşük değildi. Her ne kadar örnek sayısı düşük olsa da bunun nedeninin sık dışlanma kriterleri olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmaya gebeler, 18 yaşından küçük veya 50 yaşından büyük kadın bireyler, kronik ilaç kullanımı ve/veya obezite dışında kronik hastalığı olanlar, viral hepatit veya hepatotoksik ilaç kullanımı olanlar, tanı almış malignitesi olan hastalar, tetkik anında enfeksiyon klinik tablosunda olanlar ve obeziteye neden olabilecek endokrin hastalığı olan hastalar sonuçlar üzerinde etkisi olabileceği ön görülerek çalışmaya alınmadı. Yine hastaların takiplerinde kilo verdikten sonra FGL-1 düzeyi ile subklinik inflamasyon ve vücut yağ dağılımı ilişkisinin değerlendirilmesinin çalışmamıza katkı sağlayabileceği için bu hasta grubunda ve bu dizaynda bir çalışmaya ihtiyaç olabilir.

7. SONUÇ

Obezite sıklığı küresel çapta önlenemez bir artış göstermektedir. Çok sayıda mortalite ve morbidite riski barındırması itibariyle de halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Kronik subklinik sistemik inflamasyon ile obezite ilişkisi iyi bilinmekle birlikte altta yatan patogenetik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Çalışmamız doğrultusunda, FGL-1 ile PLO, BKO ve BBO arasında pozitif korelasyon saptamamız FGL-1'in bu inflamatuvar ilişkiyi açıklayacak mediyatörlerden biri olabileceği, dahası antropometrik ölçümler ile ilişkisinin olduğunu göstermektedir. BKİ her ne kadar obezite düzeyini gösterse de, visseral adipoziteyi tayin edemediği için, vücutta oluşan subklinik inflamasyonun yarattığı yağ birikiminin dominant olduğu lokalizasyonu belirleyemez. Dolayısıyla, santral obeziteyi değerlendiremediği gibi, metabolik sağlıklı ve metabolik sağlıksız obez bireyleri de ayırtedemez. FGL-1 ile BKO ve BBO arasındaki korelasyon, FGL-1'in vücut yağ dağılımını belirlemede de katkısının olduğunu göstermiştir.

Literatürde ön plana çıkan, klinik pratikte ucuz ve kolay erişilebilen inflamasyon göstergesi olan MHO'nın çalışmamızda obez grupta VAİ, LBÜİ ve TG/HDL oranı ile pozitif korelasyon göstermesi, obezitenin inflamatuvar bir süreç olduğunu, bu inflamasyonun visseral adipozite ile ilişkili olduğunu ve obeziteye bağlı kardiyometabolik komplikasyonlar için prediktif olabileceğini düşündürmektedir.

Özetle, FGL-1'in obezite ile ilişkisi ortaya konmakla birlikte, mekanizması ve subklinik inflamasyon ile ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızdaki sonuçlar literatüre katkı sağlamakla birlikte, FGL-1 işlevi ve olası metabolik etkileri hala araştırılmayı haketmektedir.

8. KAYNAKÇA

[1] C. Boutari and C. S. Mantzoros, "A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on," *Metabolism*, vol. 133, Aug. 2022, doi: 10.1016/J.METABOL.2022.155217.

[2] "Obesity." Accessed: Sep. 15, 2023. [Online]. Available: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1

[3] *OBEZİTE TANI ve TEDAVİ KILAVUZU*. 2019. [Online]. Available: www.temd.org.tr

[4] I. Sommer *et al.*, "The performance of anthropometric tools to determine obesity: a systematic review and meta-analysis," *Sci Rep*, vol. 10, no. 1, p. 12699, Dec. 2020, doi: 10.1038/S41598-020-69498-7.

[5] M. Gažarová, M. Galšneiderová, and L. Mečiarová, "Obesity diagnosis and mortality risk based on a body shape index (ABSI) and other indices and anthropometric parameters in university students," *Rocz Panstw Zakl Hig*, vol. 70, no. 3, pp. 267–275, 2019, doi: 10.32394/RPZH.2019.0077.

[6] F. Akbaş, H. Usta Atmaca, and Ş. Değirmencioğlu, "Evaluation of the Relationship Between Metabolic Syndrome, Visceral Adiposity Index and Lipid Accumulation Product in Patients with Obesity," *Journal of Academic Research in Medicine*, vol. 11, no. 1, pp. 56–61, Apr. 2021, doi: 10.4274/jarem.galenos.2021.21931.

[7] A. M. Dalbello Tir, M. Labor, and D. Plavec, "The effects of physical activity on chronic subclinical systemic inflammation," *Arh Hig Rada Toksikol*, vol. 68, no. 4, pp. 276–286, 2017, doi: 10.1515/AIHT-2017-68-2965.

[8] T. Kawai, M. V. Autieri, and R. Scalia, "Inflammation: From Cellular Mechanisms to Immune Cell Education: Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity," *Am J Physiol Cell Physiol*, vol. 320, no. 3, p. C375, Mar. 2021, doi: 10.1152/AJPCELL.00379.2020.

[9] T. Osadnik *et al.*, "Novel inflammatory biomarkers may reflect subclinical inflammation in young healthy adults with obesity," *Endokrynol Pol*, vol. 70, no. 2, pp. 135–142, 2019, doi: 10.5603/EP.A2019.0002.

[10] H. T. Wu *et al.*, "A novel hepatokine, HFREP1, plays a crucial role in the development of insulin resistance and type 2 diabetes," *Diabetologia*, vol. 59, no. 8, pp. 1732–1742, Aug. 2016, doi: 10.1007/S00125-016-3991-7.

[11] W. Qian, M. Zhao, R. Wang, and H. Li, "Fibrinogen-like protein 1 (FGL1): the next immune checkpoint target," *J Hematol Oncol*, vol. 14, no. 1, Dec. 2021, doi: 10.1186/S13045-021-01161-8.

[12] H. T. Wu *et al.*, "The role of hepassocin in the development of non-alcoholic fatty liver disease," *J Hepatol*, vol. 59, no. 5, pp. 1065–1072, 2013, doi: 10.1016/J.JHEP.2013.06.004.

[13] Y. Adresi *et al.*, "Obezitenin Tanımı, Epidemiyolojisi ve Klinik Değerlendirmesi".

[14] Geneva, "Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation", Accessed: Oct. 21, 2023. [Online]. Available: www.who.int

[15] The Lancet Public Health, "Obesity prevention: changing perspectives," *The Lancet Public Health*, vol. 8, no. 3. Elsevier Ltd, p. e161, Mar. 01, 2023. doi: 10.1016/S2468-2667(23)00033-6.

[16] T. I. A. Sørensen, A. R. Martinez, and T. S. H. Jørgensen, "Epidemiology of Obesity," *Handb Exp Pharmacol*, vol. 274, pp. 3–27, 2022, doi: 10.1007/164_2022_581.

[17] J. M. Brock, A. Billeter, B. P. Müller-Stich, and F. Herth, "Obesity and the Lung: What We Know Today," *Respiration*, vol. 99, no. 10, pp. 856–866, Jan. 2020, doi: 10.1159/000509735.

[18] G. A. Anakök *et al.*, “Impact of trends and gender disparity in obesity on future type 2 diabetes in Turkey: a mathematical modelling analysis,” *BMJ Open*, vol. 12, no. 5, p. e053541, May 2022, doi: 10.1136/BMJOPEN-2021-053541.

[19] I. Satman *et al.*, “Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP),” *Diabetes Care*, vol. 25, no. 9, pp. 1551–1556, Sep. 2002, doi: 10.2337/DIACARE.25.9.1551.

[20] A. ONAT İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi, “Türk Kardiyol Dern Arş ‘TEKHARF’ ve ‘Türk Kalp’ Çalışmaları: Kapsam ve Katkılarına ObjektifBir Bakış”.

[21] J. Geng, Q. Ni, W. Sun, L. Li, and X. Feng, “The links between gut microbiota and obesity and obesity related diseases,” *Biomed Pharmacother*, vol. 147, Mar. 2022, doi: 10.1016/J.BIOPHA.2022.112678.

[22] A. J. Cooper, S. R. Gupta, A. F. Moustafa, and A. M. Chao, “Sex/Gender Differences in Obesity Prevalence, Comorbidities, and Treatment,” *Curr Obes Rep*, vol. 10, no. 4, pp. 458–466, Dec. 2021, doi: 10.1007/S13679-021-00453-X.

[23] E. Işık, Y. Kanbay, Ö. Aslan, K. Işık, and S. Ç. Özbay, “Prevalence and factors related obesity in individuals who applied to the family medicine center: the case of artvin,” 2013, Accessed: Sep. 15, 2023. [Online]. Available: http://dspace.adiyaman.edu.tr:8080/xmlui/handle/20.500.12414/3435

[24] A. Makalesi, İ. Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, A. Gör İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, and İ. Biruni Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, “Obesity and Lower Urinary Tract Symptoms in Women,” *Florence Nightingale J Nurs*, vol. 24, no. 2, pp. 72–79, Aug. 2016, doi: 10.17672/FNHD.70336.

[25] P. OKYAY and R. UÇKU, “Prevalence And Risk Factors of Obesity of Reproductıve Age Women in an Urban Area of Izmir,” *Meandros Medical And Dental Journal*, vol. 3, no. 3, pp. 5–11, Dec. 2002, Accessed: Sep. 15, 2023. [Online]. Available: https://dergipark.org.tr/tr/pub/meandrosmdj/issue/43902/540474

[26] E. ALKIŞ, F. O. DERELİ, M. BOSTANCI, M. ZENCİR, and A. ÖZŞAHİN, “DENİZLİ’DE BİR TEKSTİL FABRİKASI ÇALIŞANLARINDA HİPERTANSİYON VE OBEZİTE SIKLIĞI,” *Turkish Journal of Occupational Health and Safety*, vol. 6, no. 23, pp. 34–37, Aug. 2005, Accessed: Sep. 15, 2023. [Online]. Available: https://dergipark.org.tr/en/pub/msg/issue/49250/628873

[27] C. Ece and S. Çetin, “Investigation of Eating Behaviors of Sports at Fitness Centers,” 2021. [Online]. Available: https://www.researchgate.net/publication/355130870

[28] T. Sahin and A. Borlu, “Prevalence of obesity in women of reproductive age group and related factors. A study from Southeastern Turkey,” *Niger J Clin Pract*, vol. 25, no. 6, pp. 801–808, Jun. 2022, doi: 10.4103/NJCP.NJCP_1587_21.

[29] “Environmental Factors and Obesity - PubMed.” Accessed: Sep. 15, 2023. [Online]. Available: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35593850/

[30] M. L. Endalifer and G. Diress, “Epidemiology, Predisposing Factors, Biomarkers, and Prevention Mechanism of Obesity: A Systematic Review,” *J Obes*, vol. 2020, 2020, doi: 10.1155/2020/6134362.

[31] A. J. Tomiyama, “Stress and Obesity,” *Annu Rev Psychol*, vol. 70, pp. 703–718, Jan. 2019, doi: 10.1146/ANNUREV-PSYCH-010418-102936.

[32] A. Asadi *et al.*, “Obesity and gut-microbiota-brain axis: A narrative review,” *J Clin Lab Anal*, vol. 36, no. 5, May 2022, doi: 10.1002/JCLA.24420.

[33] L. Yan and J. Li, “The central nervous system control of energy homeostasis: High fat diet induced hypothalamic microinflammation and obesity,” *Brain Res Bull*, vol. 185, pp. 99–106, Jul. 2022, doi: 10.1016/J.BRAINRESBULL.2022.04.015.

[34] W. Scott Bush *et al.*, “Genetics of Obesity Traits: A Bivariate Genome-Wide Association Analysis,” *Frontiers in Genetics | www.frontiersin.org*, vol. 1, p. 179, 2018, doi: 10.3389/fgene.2018.00179.

[35] X. Lin and H. Li, “Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics,” *Frontiers in Endocrinology*, vol. 12. Frontiers Media S.A., Sep. 06, 2021. doi: 10.3389/fendo.2021.706978.

[36] C. Reichetzeder, “Overweight and obesity in pregnancy: their impact on epigenetics,” *Eur J Clin Nutr*, vol. 75, pp. 1710–1722, 2021, doi: 10.1038/s41430-021-00905-6.

[37] C. Berti *et al.*, “Obesity, Pregnancy and the Social Contract with Today’s Adolescents,” *Nutrients*, vol. 14, no. 17, Sep. 2022, doi: 10.3390/NU14173550.

[38] M. G. Knight, C. Anekwe, K. Washington, E. Y. Akam, E. Wang, and F. C. Stanford, “Weight regulation in menopause,” *Menopause*, vol. 28, no. 8, pp. 960–965, Aug. 2021, doi: 10.1097/GME.0000000000001792.

[39] C. M. Apovian *et al.*, “Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline,” *2015) jcem.endojournals.org J Clin Endocrinol Metab*, vol. 100, no. 2, pp. 342–362, 2015, doi: 10.1210/jc.2014-3415.

[40] S. Singh, P. S. Dulai, A. Zarrinpar, S. Ramamoorthy, and W. J. Sandborn, “Obesity in IBD: epidemiology, pathogenesis, disease course and treatment outcomes HHS Public Access,” *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, vol. 14, no. 2, pp. 110–121, 2017, doi: 10.1038/nrgastro.2016.181.

[41] B. Ahmed, R. Sultana, and M. W. Greene, “Adipose tissue and insulin resistance in obese,” *Biomed Pharmacother*, vol. 137, May 2021, doi: 10.1016/J.BIOPHA.2021.111315.

[42] J. Upadhyay, O. Farr, N. Perakakis, W. Ghaly, and C. Mantzoros, “Obesity as a Disease,” *Medical Clinics of North America*, vol. 102, no. 1. W.B. Saunders, pp. 13–33, Jan. 01, 2018. doi: 10.1016/j.mcna.2017.08.004.

[43] I. Csige *et al.*, “The Impact of Obesity on the Cardiovascular System,” *J Diabetes Res*, vol. 2018, 2018, doi: 10.1155/2018/3407306.

[44] I. Csige *et al.*, “The Impact of Obesity on the Cardiovascular System,” *Journal of Diabetes Research*, vol. 2018. Hindawi Limited, 2018. doi: 10.1155/2018/3407306.

[45] K. R. Feingold, “Obesity and Dyslipidemia,” *Endotext*, Jun. 2023, Accessed: Oct. 12, 2023. [Online]. Available: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305895/

[46] S. Pouwels *et al.*, “Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss,” *BMC Endocr Disord*, vol. 22, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1186/S12902-022-00980-1.

[47] Z. Jiang *et al.*, “Obesity and chronic kidney disease,” *Am J Physiol Endocrinol Metab*, vol. 324, no. 1, pp. E24–E41, Jan. 2023, doi: 10.1152/AJPENDO.00179.2022.

[48] A. E. Dixon and U. Peters, “The effect of obesity on lung function,” *Expert Rev Respir Med*, vol. 12, no. 9, pp. 755–767, Sep. 2018, doi: 10.1080/17476348.2018.1506331.

[49] S. Y. Nam, I. J. Choi, B. H. Nam, K. W. Park, and C. G. Kim, “Obesity and weight gain as risk factors for erosive oesophagitis in men,” *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 29, no. 9, pp. 1042–1052, May 2009, doi: 10.1111/J.1365-2036.2009.03965.X.

[50] B. C. Jacobson, S. C. Somers, C. S. Fuchs, C. P. Kelly, and C. A. Camargo, “Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women,” *N Engl J Med*, vol. 354, no. 22, pp. 2340–2348, Jun. 2006, doi: 10.1056/NEJMOA054391.

[51] S. Y. Nam, “Obesity-Related Digestive Diseases and Their Pathophysiology,” *Gut Liver*, vol. 11, no. 3, p. 323, May 2017, doi: 10.5009/GNL15557.

[52] K. Czepczor-Bernat, A. Brytek-Matera, C. Gramaglia, and P. Zeppegno, “The moderating effects of mindful eating on the relationship between emotional functioning and eating styles in overweight and obese women,” *Eat Weight Disord*, vol. 25, no. 4, pp. 841–849, Aug. 2020, doi: 10.1007/S40519-019-00740-6.

[53] T. V. Rohm, D. T. Meier, J. M. Olefsky, and M. Y. Donath, “Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders,” *Immunity*, vol. 55, no. 1, pp. 31–55, Jan. 2022, doi: 10.1016/J.IMMUNI.2021.12.013.

[54] C. M. Perdomo, R. V. Cohen, P. Sumithran, K. Clément, and G. Frühbeck, “Contemporary medical, device, and surgical therapies for obesity in adults,” *Lancet*, vol. 401, no. 10382, pp. 1116–1130, Apr. 2023, doi: 10.1016/S0140-6736(22)02403-5.

[55] Y. J. Tak and S. Y. Lee, “Long-Term Efficacy and Safety of Anti-Obesity Treatment: Where Do We Stand?,” *Curr Obes Rep*, vol. 10, no. 1, p. 14, Mar. 2021, doi: 10.1007/S13679-020-00422-W.

[56] M. H. Seo *et al.*, “2018 Korean Society for the Study of Obesity Guideline for the Management of Obesity in Korea,” *J Obes Metab Syndr*, vol. 28, no. 1, p. 40, 2019, doi: 10.7570/JOMES.2019.28.1.40.

[57] L. E. Burke and J. Wang, “Treatment strategies for overweight and obesity,” *Journal of Nursing Scholarship*, vol. 43, no. 4, pp. 368–375, Dec. 2011, doi: 10.1111/j.1547-5069.2011.01424.x.

[58] A. M. Angelidi, M. J. Belanger, A. Kokkinos, C. C. Koliaki, and C. S. Mantzoros, “Novel Noninvasive Approaches to the Treatment of Obesity: From Pharmacotherapy to Gene Therapy,” *Endocr Rev*, vol. 43, no. 3, p. 507, Jun. 2022, doi: 10.1210/ENDREV/BNAB034.

[59] J. S. Torgerson, J. Hauptman, M. N. Boldrin, and L. Sjöström, “XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients,” *Diabetes Care*, vol. 27, no. 1, pp. 155–161, Jan. 2004, doi: 10.2337/DIACARE.27.1.155.

[60] X. Pi-Sunyer *et al.*, “A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management,” *N Engl J Med*, vol. 373, no. 1, pp. 11–22, Jul. 2015, doi: 10.1056/NEJMOA1411892.

[61] J. P. H. Wilding *et al.*, “Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity,” *N Engl J Med*, vol. 384, no. 11, pp. 989–1002, Mar. 2021, doi: 10.1056/NEJMOA2032183.

[62] A. M. Jastreboff *et al.*, “Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity,” *New England Journal of Medicine*, vol. 387, no. 3, pp. 205–216, Jul. 2022, doi: 10.1056/NEJMOA2206038/SUPPL_FILE/NEJMOA2206038_DATA-SHARING.PDF.

[63] J. Fink, G. Seifert, M. Blüher, S. Fichtner-Feigl, and G. Marjanovic, “Obesity Surgery: Weight Loss, Metabolic Changes, Oncological Effects, and Follow-Up,” *Dtsch Arztebl Int*, vol. 119, no. 5, p. 70, Feb. 2022, doi: 10.3238/ARZTEBL.M2021.0359.

[64] G. Ravaut, A. Légiot, K. F. Bergeron, and C. Mounier, “Monounsaturated Fatty Acids in Obesity-Related Inflammation,” *Int J Mol Sci*, vol. 22, no. 1, pp. 1–22, Jan. 2021, doi: 10.3390/IJMS22010330.

[65] M. B. Zimmermann and I. Aeberli, “Dietary determinants of subclinical inflammation, dyslipidemia and components of the metabolic syndrome in overweight children: A review,” in *International Journal of Obesity*, Nature Publishing Group, 2008. doi: 10.1038/ijo.2008.202.

[66] D. Khanna, S. Khanna, P. Khanna, P. Kahar, and B. M. Patel, “Obesity: A Chronic Low-Grade Inflammation and Its Markers,” *Cureus*, vol. 14, no. 2, Feb. 2022, doi: 10.7759/CUREUS.22711.

[67] L. Kang *et al.*, “Role of placental fibrinogen-like protein 1 in gestational diabetes,” *Transl Res*, vol. 218, pp. 73–80, Apr. 2020, doi: 10.1016/J.TRSL.2020.01.001.

[68] H. T. Wu *et al.*, “Targeting fibrinogen-like protein 1 is a novel therapeutic strategy to combat obesity,” *FASEB J*, vol. 34, no. 2, pp. 2958–2967, Feb. 2020, doi: 10.1096/FJ.201901925R.

[69] T. W. Jung, Y. H. Chung, H. C. Kim, A. M. Abd El-Aty, and J. H. Jeong, “Hyperlipidemia-induced hepassocin in the liver contributes to insulin resistance in skeletal muscle,” *Mol Cell Endocrinol*, vol. 470, pp. 26–33, Jul. 2018, doi: 10.1016/J.MCE.2017.10.014.

[70] J. Yu *et al.*, “The role of Fibrinogen-like proteins in Cancer,” *Int J Biol Sci*, vol. 17, no. 4, p. 1079, 2021, doi: 10.7150/IJBS.56748.

[71] H. T. Yu *et al.*, “Specific Expression and Regulation of Hepassocin in the Liver and Down-regulation of the Correlation of HNF1α with Decreased Levels of Hepassocin in Human Hepatocellular Carcinoma,” *J Biol Chem*, vol. 284, no. 20, p. 13335, May 2009, doi: 10.1074/JBC.M806393200.

[72] J. Wang *et al.*, “Fibrinogen-like protein 1 is a major immune inhibitory ligand of LAG3,” *Cell*, vol. 176, no. 1–2, p. 334, Jan. 2019, doi: 10.1016/J.CELL.2018.11.010.

[73] D. Dilimulati *et al.*, “Serum Fibrinogen-Like Protein 1 Levels in Obese Patients Before and After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: A Six-Month Longitudinal Study,” *Diabetes Metab Syndr Obes*, vol. 15, pp. 2511–2520, 2022, doi: 10.2147/DMSO.S374011.

[74] D. R. Matthews, J. P. Hosker, A. S. Rudenski, B. A. Naylor, D. F. Treacher, and R. C. Turner, “Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man,” *Diabetologia*, vol. 28, no. 7, pp. 412–419, Jul. 1985, doi: 10.1007/BF00280883.

[75] Y. S. Qiao *et al.*, “Association of Sarcopenia and A Body Shape Index With Overall and Cause-Specific Mortality,” *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 13, Jul. 2022, doi: 10.3389/FENDO.2022.839074.

[76] M. C. Amato *et al.*, “Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk,” *Diabetes Care*, vol. 33, no. 4, pp. 920–922, Apr. 2010, doi: 10.2337/DC09-1825.

[77] H. Abdi *et al.*, “The Effects of Body Acupuncture on Obesity: Anthropometric Parameters, Lipid Profile, and Inflammatory and Immunologic Markers,” *The Scientific World Journal*, vol. 2012, p. 11, 2012, doi: 10.1100/2012/603539.

[78] M. Cai *et al.*, “Predictive Factors of Menstrual Recovery After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy in Polycystic Ovary Syndrome Women with Obesity,” *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, vol. 16, p. 1755, 2023, doi: 10.2147/DMSO.S411573.

[79] R. L. Huang *et al.*, “Discovery of a role of the novel hepatokine, hepassocin, in obesity,” *Biofactors*, vol. 46, no. 1, pp. 100–105, Jan. 2020, doi: 10.1002/BIOF.1574.

[80] F. Gomez-Peralta *et al.*, “Relationship between ‘a body shape index (ABSI)’ and body composition in obese patients with type 2 diabetes,” *Diabetol Metab Syndr*, vol. 10, no. 1, p. 21, Mar. 2018, doi: 10.1186/S13098-018-0323-8.

[81] K. Dhana, M. Kavousi, M. A. Ikram, H. W. Tiemeier, A. Hofman, and O. H. Franco, “Body shape index in comparison with other anthropometric measures in prediction of total and cause-specific mortality,” *J Epidemiol Community Health (1978)*, vol. 70, no. 1, pp. 90–96, Jul. 2016, doi: 10.1136/JECH-2014-205257.

[82] I. J. Chen, L. T. Hsu, T. W. Lin, and J. Y. Chen, “Relationship between obesity-related parameters and chronic kidney disease in middle-aged and elderly populations in Taiwan: A community-based study,” *Front Nutr*, vol. 9, Oct. 2022, doi: 10.3389/FNUT.2022.928910.

[83] D. de F. Lelis *et al.*, “Reference values for the triglyceride to high-density lipoprotein ratio and its association with cardiometabolic diseases in a mixed adult population: The ELSA-Brasil study,” *J Clin Lipidol*, vol. 15, no. 5, pp. 699–711, Sep. 2021, doi: 10.1016/J.JACL.2021.07.005.

[84] Y. Furuncuoğlu, S. Tulgar, A. N. Dogan, S. Cakar, Y. K. Tulgar, and B. Cakiroglu, "How obesity affects the neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio, systemic immune-inflammatory index and platelet indices: a retrospective study."

[85] E. Erdal and M. Inanir, "Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and Plateletcrit (PCT) in young patients with morbid obesity," *Rev Assoc Med Bras (1992)*, vol. 65, no. 9, pp. 1182–1187, 2019, doi: 10.1590/1806-9282.65.9.1182.

[86] P. Rajwa, M. Życzkowski, A. Paradysz, K. Bujak, and P. Bryniarski, "Evaluation of the prognostic value of LMR, PLR, NLR, and dNLR in urothelial bladder cancer patients treated with radical cystectomy," *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, vol. 22, no. 10, pp. 3027–3037, 2018, doi: 10.26355/EURREV_201805_15060.

[87] H. Takeuchi, H. Kawanaka, S. Fukuyama, N. Kubo, S. Hiroshige, and T. Yano, "Comparison of the prognostic values of preoperative inflammation-based parameters in patients with breast cancer," *PLoS One*, vol. 12, no. 5, May 2017, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0177137.

[88] C. De Matteis *et al.*, "Monocyte-to-HDL Ratio (MHR) Predicts Vitamin D Deficiency in Healthy and Metabolic Women: A Cross-Sectional Study in 1048 Subjects," *Nutrients*, vol. 14, no. 2, Jan. 2022, doi: 10.3390/NU14020347.

[89] D. Herkiloglu and S. Gokce, "Correlation of monocyte/HDL ratio (MHR) with inflammatory parameters in obese patients diagnosed with polycystic ovary syndrome," *Ginekol Pol*, vol. 92, no. 8, pp. 537–543, 2021, doi: 10.5603/GP.A2020.0191.

[90] G. M. El Kassas *et al.*, "Role of Procalcitonin As an Inflammatory Marker in a Sample of Egyptian Children with Simple Obesity," *Open Access Maced J Med Sci*, vol. 6, no. 8, pp. 1349–1353, Aug. 2018, doi: 10.3889/OAMJMS.2018.323.

[91] J. A. H. van Oers *et al.*, "Mid-regional proadrenomedullin, C-terminal proendothelin-1 values, and disease course are not different in critically ill SARS-CoV-2 pneumonia patients with obesity," *Int J Obes (Lond)*, vol. 46, no. 10, p. 1801, Oct. 2022, doi: 10.1038/S41366-022-01184-2.

[92] Y. Sui *et al.*, "Fibrinogen-like Protein 1 as a Predictive Marker for the Incidence of Severe Acute Pancreatitis and Infectious Pancreatic Necrosis," *Medicina (Kaunas)*, vol. 58, no. 12, Dec. 2022, doi: 10.3390/MEDICINA58121753.

[93] S. Liu *et al.*, "Fibrinogen-Like Protein 1 Is a Novel Biomarker for Predicting Disease Activity and Prognosis of Rheumatoid Arthritis," *Front Immunol*, vol. 11, Oct. 2020, doi: 10.3389/FIMMU.2020.579228.

[94] L. Han *et al.*, "Quantitative Comparative Proteomics Reveal Biomarkers for Dengue Disease Severity," *Front Microbiol*, vol. 10, Dec. 2019, doi: 10.3389/FMICB.2019.02836.

[95] Y. Dong, M. L. Simões, E. Marois, and G. Dimopoulos, "CRISPR/Cas9 -mediated gene knockout of Anopheles gambiae FREP1 suppresses malaria parasite infection," *PLoS Pathog*, vol. 14, no. 3, Mar. 2018, doi: 10.1371/JOURNAL.PPAT.1006898.

[96] F. Ketenci Gencer, S. Yuksel, and H. Goksever Celik, "Do serum hepassocin levels change in women with polycystic ovary syndrome?," *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, vol. 267, pp. 137–141, Dec. 2021, doi: 10.1016/J.EJOGRB.2021.10.034.