T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OBEZ VE SAĞLIKLI KİŞİLERDE KAN DHEA, İNSÜLİN REZİSTANSI, MELATONİN VE LİPİD DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI

Seyit GÖKÇE

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOKİMYA (TIP) ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. İdris MEHMETOĞLU

KONYA–2012

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OBEZ VE SAĞLIKLI KİŞİLERDE KAN DHEA, İNSÜLİN REZİSTANSI, MELATONİN VE LİPİD DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI

Seyit GÖKÇE

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOKİMYA (TIP) ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. İdris MEHMETOĞLU

"Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 11202022 proje numarası ile desteklenmiştir."

KONYA–2012

ÖNSÖZ

Yüksek Lisansımın hem ders hem de tez aşamasında bana sürekli olarak gerçek anlamda rehber olan, destek ve yardımını esirgemeyen çok muhterem hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. İdris Mehmetoğlu'na teşekkürü bir borç bilirim. Yine yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Sevil Kurban'a, derslerini dinlediğim tüm Biyokimya bölümü öğretim üyelerine, numune toplamamda yardımlarını esirgemeyen Recep Gökçe ve Halil Sünlü ağabeylerime, Arş. Gör. Dr. Erkan Taşyürek ve Arş. Gör. Dr. Ekrem Erbay'a, kan alma personeline ve biyokimya laboratuvarı çalışanlarına da ayrıca teşekkür ederim.

Bu çalışmamda bana sürekli destek olan ve azmimi artıran eşim Meryem'e sevgi ve teşekkürlerimi özel olarak belirtmekten mutluluk duyarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR……..……...iv

1.GİRİŞ……1

1.1.Obezi……...……2

1.1.1.Obezitenin Tanısı…….....2

1.1.2.Obezitenin Ölçümü……...……...4

1.1.3. Obezitenin Çeşitleri…….……..11

1.1.4. Obezitenin Epidemiyolojisi……...…12

1.1.5. Obezitenin Etyolojisi……...….....14

1.1.6. Obezitenin Komplikasyonları……...……17

1.1.7. Obezitenin Tedavisi…….…..24

1.2. Melatonin…...……..30

1.2.1. Melatonin Sentezi ve Salgılanması……...31

1.2.2. Melatoninin Etki Mekanizması……32

1.2.3. Melatonin ve Obezite……35

1.2.4. Melatonin ve Kanser…….35

1.2.5. Melatonin ve İmmün Sistem…….36

1.3. İnsülin Direnci (İnsülin Rezistansı, IR)……...37

1.4. Dehidroepiandrosteron (DHEA)…….…39

1.4.1. DHEA'nın Biyokimyası ve Fizyolojisi…….39

2. GEREÇ VE YÖNTEM……...44

2.1. Gereç……44

2.2. Yöntem……45

2.2.1. Kan Örneklerinin Alınması……...45

2.2.2. Melatonin (Melatonin Sülfat) Çalışılması……45

2.2.3. Dehidroepiandrosteron (DHEA) Çalışılması……45

2.2.4. İnsülin Direnci (IR)'nin Bulunması…….46

2.2.5. Glukoz, High Density Lipoprotein (HDL), Low Density Lipoprotein (LDL), Total Kolesterol, Trigliserit Çalışılması……...46

2.2.6. İstatistiki Analiz……46

3. BULGULAR……..47

4. TARTIŞMA……52

4.1. DHEA Bulgularının Tartışılması…….....52

4.2. Melatonin Bulgularının Tartışılması……...……....54

4.3. İnsülin Direnci (IR) Bulgularının Tartışılması…….……...55

5. SONUÇ VE ÖNERİLER……...57

6. ÖZET……..58

7. SUMMARY……59

8. KAYNAKLAR……...60

9. EKLER……...…….68

10. ÖZGEÇMİŞ……..……69

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ATP: Adenozin Trifosfat

BIA: Bioelectric Impedans Analysis (Biyoelektriksel İmpedans)

BMI: Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)

BT: Bilgisayarlı Tomografi

Ca: Kalsiyum

cAMP: Cyclic adenosine monophosphate

CDC: Centers for Disease Control (A.B.D.'de Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi)

CRP: C-Reaktif Protein

DEXA: Dual-Energy X-ray Absorptiometry

DHEA: Dehydroepiandrosterone

DHEA-S: Dehydroepiandrosterone-sulphate

DM: Diabetes Mellitus

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

DPA: Dual Photon Absorptiometry

Gd: Gadolinyum

HDL: High-density lipoprotein

6-HMS: 6-Hidroksimelatoninsülfat

HIOMT: Hidroksiindol-O-metil transferaz

HOMA: Homeostasis Model Assessment

11β-HSD1: 11β hydroxysteroid dehydrogenase type 1

I: İyot

IL-1: İnterlökin–1

IR: Insülin resistance (İnsülin direnci)

KKH: Koroner kalp hastalığı

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LDL: Low-density lipoprotein

MAO: Monoamin oksidaz

MRI: Magnetic Resonance Imaging (Manyetik rezonans görüntüleme)

MS: Metabolik Sendrom

N: Azot

NAT: N-asetil transferaz

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey (ABD-Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması)

NHCS: National Center for Health Statistics

NO: Nitrik Oksit

O: Oksijen

OUAS: Obstrüktif uyku apnesi sendromu

PPAR: Peroxisome proliferator-activated receptor

PVN: Paraventriküler Nükleus

QUICKI: Kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksi

RA: Rölatif ağırlık

SCG: Servikal gangliyon

SCN: Suprakiazmatik çekirdek

SHBG: Sex hormone-binding globülin

SYA: Serbet yağ asitleri

TEXA: Tek enerjili X-ışını absorpsiyometresi

TFA: Tek foton absorpsiyometre

T.Kolesterol: Total Kolesterol

TNF-α: Tümör nekroze edici faktör-alfa

TNSA: Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması

TOAD: Türkiye Obezite Araştırma Derneği

TOBEC: Total Body Electrical Conductivity (Toplam Vücut Geçirgenliği)

TOHTA: Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması

TSG: Tumor Supressor Gene (Tümör Baskılayıcı Gen)

USG: Ultrasonografi

VKİ: Vücut kitle indeksi

WHO: Word Healt Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

1. GİRİŞ

Obezite, vücutta aşırı yağ depolanmasıyla ortaya çıkan önemli morbidite ve mortalite artışı ile ilişkili, küresel boyutta bir halk sağlığı sorunudur. Ayrıca kardiyovasküler, metabolik, neoplastik ve ortopedik sorunlar için başlıca risk faktörüdür. Bu durum, obezitenin etyolojisinin araştırılmasının, tedavisinin ve komplikasyonlarının önlenmesinin önemini ortaya koymaktadır. Çünkü obezite ile mücadele gerçekte birçok hastalıkla mücadele demektir.

Dehidroepiandrosteron (DHEA) steroid hormonların prohormonudur. Yapılan çalışmalar DHEA' nın yaşla birlikte azaldığını ve bunun çeşitli sağlık sorunlarının ortaya çıkmasında rol oynadığını ortaya koymuştur. Bu sorunların başında obezite, koroner kalp hastalıkları ve insülin direnci gelmektedir.

Melatonin çok güçlü bir antioksidandır. Yaşla birlikte melatonin düzeyi, DHEA'da olduğu gibi, gittikçe azalır. Bu da kişilerin serbest radikallerin kötü etkilerinden zarar görmelerine neden olur. Yaş ilerledikçe hem DHEA hem de melatonin azaldıkları için ikisi arasındaki karşılıklı etkileşimin bilinmesi birçok yönden fayda sağlayabilir. Örneğin, melatonin tedavisinde DHEA da artabilir veya azalabilir. Yine, DHEA tedavisinde melatonin azalabilir veya artabilir. Her ikisi de hormon oldukları için böyle bir etkileşimin bilinmesi önemlidir.

Yüksek kan lipid düzeyi koroner kalp hastalıkları için önemli risk faktörüdürler. İnsülin direnci ise diyabet gelişmesinin başlıca nedenidir. İşte bu çalışmadaki amacımız bölgemizde yaşayan obez ve obez olmayan kişilerde kan DHEA düzeyini ölçerek her ikisi arasındaki farkı ve bunun obezite parametreleri (vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, yaş, cinsiyet) ve yukarıdaki parametrelerle olan ilişkisini ortaya koymaktır. Böylece, obezite tedavisinde yeni ve etkili yöntemlerin uygulanmasına katkı sağlanması amaçlanmaktadır.

Literatürde, obez ve sağlıklı kişilerde yukarıda bahsedilen parametreleri ayrı ayrı araştıran çeşitli çalışmalar yapılmışsa da bu parametrelerin tümünü bir arada araştıran, aralarındaki ilişkiyi ve obezite üzerindeki etkilerini ortaya koyan herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Dolayısı ile çalışmamızın bu yönü ile mevcut bilgilere önemli katkı sağlayacağına ve obezitenin etyopatogenezinin daha iyi anlaşılmasına ve tedavisine yüksek katkı sağlayacağına inanmaktayız.

1.1. Obezite

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (fazla kilo ve) obeziteyi, "Vücutta sağlığı bozacak ölçüde anormal veya aşırı yağ birikmesi" olarak tanımlanmaktadır (WHO 2011). Obezite, kronik bir hastalık olup, besinlerle vücuda alınan enerjinin, vücudun harcadığı enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin yağsız kitleye oranla artması ile karakterizedir (Altunkaynak 2006). Yetişkin erkeklerin vücut ağırlığının ortalama % 15-20'sini, yetişkin kadınların ise % 25-30'unu yağ dokusu oluşturmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010). Bu oranın erkeklerde % 25'in, kadınlarda ise % 35'in üzerine çıkması durumunda obezite söz konusudur (Ersoy ve Çakır 2007). Çocuklarda da boya göre ağırlığı yansıtan cetvellerde ağırlığın 95. persentilin üzerinde bulunması obezite olarak kabul edilmektedir (Korugan ve ark. 2000).

Obezite tanısına yönelik günümüzde çok çeşitli ölçüm teknikleri geliştirilmiş olmakla birlikte; WHO'nun obezite sınıflandırması, boy uzunluğunu ve vücut kütlesini esas alan "Vücut Kitle İndeksi", oldukça doğru sonuçlar veren en pratik ve en yaygın kullanılan ölçüm tekniğidir.

1.1.1. Obezitenin Tanısı

Obezite tanısına yönelik günümüze kadar çeşitli çalışmalar yapılmış olup; bu çalışmaların sonuçları şu şekilde özetlenebilir:

ABD'de genel olarak VKİ için Metropolitan Sigorta Şirketinin hazırladığı 1959 veya 1983 tabloları kullanılmaktadır. Burada, orta beden yapısı ve spesifik boya göre düzenlenen ağırlık sınırlarının orta değerlerini % 20 veya daha fazla aşan VKİ değerleri aşırı kilolu olarak kabul edilmektedir (Lentner 1984). Metropolitan Sigorta Şirketinin 1959 tablolarında VKİ değerlerinin erkeklerde 26,4 kg/m^2 veya daha üstü, kadınlarda 25,8 kg/m^2 veya daha üstü olması aşırı kilolu olarak kabul edilmekteydi (Albrink 1974). Aynı sigorta şirketinin 1983 tablolarında ise erkekler için 26,9 kg/m^2 veya daha üstü, kadınlarda 27,3 kg/m^2 veya daha üstü aşırı kilolu olarak kabul edilmiştir (Mahan1996).

A.B.D. Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi NHCS (National Center for Health Statistics), Vücut Kitle İndeksi (BMI, Body Mass Index)'nin erkeklerde 27,8

kg/m^2, kadınlarda 27,3 kg/m^2'nin üzerini fazla kilolu olarak kabul etmektedir. Obezite sınırı erkekte 31,1 kg/m^2, kadında 32,3 kg/m^2olarak ifade edilmiştir. Bu değerler 1976–1980 yılları arasında 20–29 yaş arası kadın ve erkeklerden elde edilen NHANES II (National Health and Nutrition Examination Survey, ABD-Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması) çalışması sonuçlarından elde edilmiştir. Burada, sınır değerler olarak cinsiyete özgü 85. persentil değerinin üstü fazla kilolu, cinsiyete özgü 95. persentil seviyesinin üstü obezite olarak kabul edilmektedir (Van Itallie 1985).

NHANES çalışmalarında aşırı kilolu kriteri erkeklerde VKİ' nin 27,8 kg/m^2'nin, kadınlarda da 27,3 kg/m^2'nin üzerinde olması olarak kabul edilmiştir. Bu sınır değerler 1983 Metropolitan Sigorta Şirketi yaşam tablolarında elbise ve ayakkabıya göre ağırlık sınırlarının ortalamasına göre ağırlığın erkeklerde % 124 ve kadınlarda % 120'nin üzerinde olmasını göstermektedir (Kuczmarski 1994).

Dünya Sağlık örgütü, obezite için bir uluslararası sınıflandırma geliştirmiştir (WHO 1998, Kopelman ve Dunitz 2003). Buna göre, VKİ 25,0–29,9 kg/m^2 arası fazla kilolu, 30,0–39,9 kg/m^2 arası obez, 40 kg/m^2 ve daha üstü ise morbid obezite olarak kabul edilmektedir (Çizelge 1.1.).

Çizelge 1.1. VKİ (BMI) değerlerine göre fazla kilolu ve obezite sınıflandırması (Ersoy ve Çakır 2007).

Yetişkinler İçin	Vücut Kitle İndeksi
Zayıf	< 18,5
Normal	18,5–24,9
Kilolu	25,0–29,9
Obez Sınıf I	30,0–34,9
Obez Sınıf II	35,0–39,9
Obez Sınıf III	(aşırı)> 40
Çocuklar İçin (2 yaş üzeri)	Vücut Kitle İndeksi
Boy için normal kilo	10–85 persentil
Kilolu için risk	85–95 persentil
Kilolu	> 95 persentil

Van Itallie (1996), NHCS bulgularını kıstas alarak obezite sınıflandırmalarını şu şekilde yapmıştır:

VKİ <25 kg/m^2 uygun ağırlık, 25–27 kg/m^2 sınırda obez, 27–30 kg/m^2 hafif obez, 30–35 kg/m^2 orta derecede obez, 35–40 kg/m^2 ciddi obez, >40 kg/m^2 ileri derecede obezdir.

Biz bu çalışmamızda, obezite kriteri olarak WHO'nun kriterlerini kullandık.

1.1.2. Obezitenin Ölçümü

Şişmanlık, vücuttaki yağ miktarı oranının artışı ile oluştuğuna göre, bu miktarın ve tüm vücut ağırlığına göre yağ oranının ne derece arttığını göstermek için çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Doğrudan yağ miktarı ölçümü (Direct Carcas Analyse), canlı insan vücudu üzerinde mümkün olmayıp ancak kadavra üzerinde yapılabilir. Klinikte yağ miktarını saptamak için uygulanan yöntemler dolaylı ölçümlerdir (Tüzün 1999).

A) Doğrudan Ölçümler

1- Bilgisayarlı Tomografi(BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

Görüntüleme yöntemleri, vücut bileşiminin analizine yönelik anatomik bir tarz kazanmıştır. Bilgisayarlı tomografi ve daha güncel olarak manyetik rezonans görüntüleme, vücut bileşiminin doku, organ veya bölgeye göre incelenmesine imkan vermektedir. Görüntüleme yöntemleri yüksek maliyeti ve tomografide iyonize radyasyona maruz kalma nedenleri ile sınırlı olarak kullanılabilen yöntemlerdir (Pietrobelli ve ark. 1998).

2- Biyoelektriksel İmpedans (Bioelectric Impedans Analysis, BIA)

Vücut sıvıları elektrolit içerdiklerinden elektrik akımını iletmektedir. BIA, bu esasa dayanan bir sistemdir. Dokudan geçirilen düşük voltajlı elektrik akımı ile dokudaki sıvı kütlesi ters orantılıdır (Kopelman 2000). Dokulardan geçirilen alternatif akımda, dokuya özgü direnc bağlı olarak bir voltaj düşüşü olur (Baumgartner ve ark. 1990). Yağ dokusunun % 10'u, kas dokusunun ise % 73'ü sudan oluşur. Kişinin hidrasyon durumundan etkilenmekle birlikte yöntemin hata

payı % 2' dir (Kopelman 2000). Kemik ve yağ dokusu gibi özgül direnci yüksek bileşenler, elektrik akımı geçişini zorlaştırırken; iskelet kası ve visseral organlar gibi düşük dirençli bileşenler elektrik akımını kolayca geçirir. Bu durum BIA kullanımının temelini oluşturur. Tüm vücut ve bölgesel impedansdaki değişkenlik doku bileşimi ile ilişkilidir. İmpedans genellikle 50 kHz'te ölçülür ve elektriksel iletken uzunluğunu temsil eden boya göre düzeltilir. Genellikle, toplam vücut yağı analizi için sistemler 50 kHz'te kullanım için tasarlanmış olmasına rağmen çoklu frekans ölçümleri de yapılabilir. Çoklu frekans BIA sistemleri tipik olarak vücut yağına ek olarak sıvı dağılımının analizi için de tasarlanmıştır (Baumgartner ve ark. 1990). Dört ekstremiteden sadece eller veya sadece ayaklardan ölçüm yapan cihazlar da mevcuttur. Vücut yağ kitlesini ölçer, fakat bölgesel yağ miktarı hakkında bilgi vermez (Kopelman 2000).

3- Dual Foton Absorpsiyometre (DPA) ve Dual Enerji X-Işını Absorpsiyometre (DEXA)

Kemik mineral içeriğinin saptanması için tasarlanmış yöntemler olan DPA ve DEXA yöntemleri vücudun yumuşak doku içeriği hakkında da fikir verebilir (Van der Kooy ve Seidell 1993). DEXA kemik mineralinin ölçümünde yaygın olarak kullanılmakta ve daha önce tanımlanan dört kompartıman modelinin bir bölümünü oluşturmaktadır. "Software", yumuşak dokuyu yağ dokusu ve yağdan bağımsız kitleye bölmek üzere geliştirilmiştir. Fotonların veya X-ışınlarının dokular tarafından farklı absorbe edilmesinden yararlanarak ölçüm yapılır. Üç kompartıman modeline (kemik, yağ ve yağsız yumuşak doku) bir örnek ve toplam vücut suyunun ölçülmesi ile birlikte, dört kompartıman modeline bir alternatif oluşturur (kemik, su, yağ ve kuru yağsız yumuşak doku) (Ellis ve ark 1994, Jebb 2000). DEXA yönteminde röntgen ışınları yer almaktadır. Yumuşak dokuların görüntüye fazla karıştığı bölgelerde kullanılmaktadır (Schlemmer ve ark. 1990). DEXA tekniğinin dezavantajları pahalı olması, standardizasyonunun güçlüğü ve 150 kg üzeri olan kişilerde kullanılamamasıdır (Kopelman 2000). Vertebra ve femur gibi yumuşak dokuların görüntüye fazlaca karıştığı yerlerde ise DPA yöntemi tercih edilmektedir. DPA yönteminde hastanın yattığı tabla hareket ederken yukarıdaki enerji kaynağı sabit durur. Vücudun tamamının taranması 50 dakika ile 90 dakika arası kadar bir süre alır. Bu yöntemde enerji kaynağı olarak Gd^{135}(gadolinyum) kullanılır. Tek foton

absorpsiyometre (TFA) yöntemi deri, kas ve organlar gibi kemik dışı yumuşak dokuların az bulunduğu ön kol gibi yerlerde kullanılmaktadır. Bu yöntemde enerji kaynağı olarak I^{125} kullanılmaktadır. Tek enerjili X-ışını absorpsiyometresinde (TEXA), enerji kaynağı röntgen ışınlarıdır. TEXA da TFA gibi deri, kas ve organlar gibi kemik dışı yumuşak doku miktarının çok az olduğu ön kol gibi bölgelerde kullanılmaktadır (Schlemmer ve ark. 1990).

4- Nötron Aktivasyon Analizi

Vücudun kimyasal kompozisyonunu değerlendiren bir yöntemdir. Kemiklerin içerdiği kalsiyum (Ca) miktarı ve protein yapısındaki azot (N) oranı sabit kabul edilerek, vücut protein ve azotu hesaplanır. Nötron bombardımanı ile kimyasal maddeler aktive edilir ve gamma emisyon spektrumu ile tespit edilir. Nötron aktivasyonu boyunca ^{14}N,^{15}N'e ve ^{48}Ca, ^{49}Ca'a dönüşür (Güzeş 2004). Kadavra analizlerine en yakın sonuçlar vermesine rağmen sistemin pahalı oluşu, deneyimli personel gerektirmesi ve radyasyon yayması geniş çapta kullanılmasını engellemektedir. Protein, su, mineral ve yağdan oluşan dört kompartımanlı modellerde toplam vücut protein miktarı hesaplanır (Lukaski 1987, Heymsfield ve ark. 1989).

5- Toplam Vücut Geçirgenliği (Total Body Electrical Conductivity, TOBEC)

Sıvı kompartımanı ile yağ dokusunun, elektromanyetik alanda verdiği cevabın farklı olması, vücut yağının ölçümünde bu metodun geliştirilmesini sağlamıştır. Yağsız dokunun elektrik enerjisini yağ dokusundan daha iyi iletmesi sistemine dayanmaktadır. İçinden 2,5–5 mHz alternatif radyo dalgası geçen uzun ve uniform bir sarmal bobinden ibarettir. İçi boşken ve hasta varken oluşan manyetik alan ölçülerek aralarındaki farktan yağsız doku miktarı hesaplanır. Hızlı sonuç vermesine karşılık malzemelerin pahalı olması bu metodun kullanımını kısıtlamaktadır (Saunders ve ark. 1993, Güzeş 2004).

6- Toplam Vücut Potasyum Ölçümü

Vücut hücre kitlesini değerlendiren bir yöntemdir. Potasyumun % 95' ten fazlası intrasellüler olduğundan potasyum izotopu ile alınan ölçümler vücut hücre kitlesi için bir indeks oluşturmaktadır. Uygulanması zor ve pahalı bir yöntem olmasının yanında yağ dokusu hakkında dolaylı bilgi verir (Lukaski 1987, Kopelman 2000).

7- Total Vücut Suyu

Yağ dokusunun su içermemesi prensibine dayanan bir yöntemdir. Vücutta yağsız doku kitlesinde su belli oranda bulunur. Total vücut su miktarı, Hastalara ^{2}H (döteryum), ^{3}H (trityum) veya ^{18}O ile işaretli su içirildikten sonra bunların çeşitli vücut salgılarındaki yoğunlukları ölçülerek bulunur. Yağsız doku kitlesi sabit bir şekilde ortalama % 73,2 oranında su içerdiğinden, hesaplanan total vücut suyu 0.732 ile çarpılarak yağsız kitle miktarı bulunur. Daha sonra hastanın ağırlığından yağsız doku kitle miktarı çıkarılarak total yağ dokusu hesaplanmış olur (Nestel ve Goldrick 1976, Lukaski 1987). Döteryum dilusyonu ile hesaplanan total vücut suyu yaşa ve cinsiyete göre farklılık gösterebilir (Wellens ve ark. 1994). Bu metod ile yağsız dokuda % 72'den fazla su bulunan vakalarda (gebeler, ödemi olanlar) vücut yağı daha az olarak hesaplanmaktadır (Güzeş 2004).

8- Ultrasonografi (USG)

Hem obez hem de obez olmayan kişilerin değerlendirilmesinde iyi sonuçlar vermektedir. Yüksek frekanslı 'probe' lar ile daha iyi sonuçlar alınmaktadır. Probe kullanılırken uygulanan basınç sonuçların tekrarlanabilirliğini etkileyebilir. Elde edilen veriler deri kıvrım kalınlığı ile ilgili denklemlere konularak total vücut yağı da hesaplanabilir. USG, ayrıca batın içindeki yağın da değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Armellini ve ark. 1991, 1993).

9- Vücut Yoğunluğunun Hesaplanması (Hidrodansitometri)

Yağ ve yağdan bağımsız kitle yoğunluğunun bilinmesi durumunda her bileşenin oranı, vücut yoğunluğu ölçümlerinden hesaplanabilir. Yağ yoğunluğunun 0,9 kg/L, yağdan bağımsız kitle yoğunluğunun 1,1 kg/L olduğu kabul edilmektedir.

Vücut kitlesi/volüm ile yoğunluk hesaplanır. Vücut volümünün ölçümü genellikle tamamen su altında yapılır. Volüm ya suyun yer değiştirmesi ile ölçülür ya da kişinin havadaki ağırlığından sudaki ağırlığının farkından hesaplanır. Her iki hesaplamada da akciğerlerdeki ve bağırsaklardaki hava volümü için düzeltme yapmak gerekir (Jebb 2000). Tam bir suya daldırma, başta çocuklar olmak üzere hastaların önemli bir kısmı için imkânsız olabilir (Harsha ve Bray 1996). Geliştirilen pletismografik yöntemler kişinin tamamen suya batırılmasına ve akciğer hacminin hesaplanmasına gerek göstermemektedir. Ancak bu yöntemlerde kullanılan donanımlar daha pahalıdır (Lukaski 1987).

B) Dolaylı Ölçümler

Vücut yağını dolaylı yollardan ölçen antropometrik metotlar çevre çap ölçümleri, cilt kıvrım kalınlığı ölçümü, rölatif ağırlığın ölçümü ve vücut kütle indeksidir. Obezite sık rastlanan bir sorun olduğu için değerlendirmede kullanılan metodun, ucuz, güvenilir ve kolay tekrarlanabilir olması idealdir (Alikaşifoğlu ve ark. 2000). Daha çok yağ toplanma biçimi hakkında bilgi veren gövde ve ekstremitelerin çeşitli yerlerindeki çevre ölçümleri, toplam vücut yağının kestirilmesinde de kullanılmaktadır (Lukaski 1987).

1- Bel-Kalça Oranı

Vücut yağ dokusunun miktarı kadar dağılımı da önemlidir. Obezitenin ölçüm yöntemleri arasında bulunan bel/ kalça oranı, abdominal ve gluteal tipteki şişmanlıkların ayrılmasında kullanılır ve aşırı kiloluluk derecesini belirlemekten çok kiloya bağlı sağlık sorunlarının gelişme ihtimalini değerlendirmek için kullanılır. Bel/ kalça oranı erkekte 0,9 ‘un kadında 0,8’in üzerine çıkarsa obezite söz konusudur (Tüzün 1995).

Bel çevresi kostalar ve iliak krest arasındaki ayakta durumda en uzun horizontal çevredir (Tagliaferri ve ark. 2001). Vücut yağını yansıtan bel çevresi ölçümü, omurga hariç kemik yapıların çoğunu ve büyük kas kitlelerini kapsamaz. Kalça çevresi ayakta trokanter majorisler üzerindeki en geniş çap olarak alınmalıdır. Kalça çevresi intraabdominal yağ kitlesinden çok subkutan yağ ile daha alakalıdır. Kalça çevresinin değeri vücut bileşiminin hesaplanmasında sınırlıdır. Kalça çevresini

kişiler arasında değişkenlik gösteren gluteal kas kitlesi, pelvis boyutu ve yağ miktarı etkiler (Björntorp 2002).

Yağın abdominal bölgede ve iç organlarda toplanması tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı ile de yakın alakası olan insülin direncine yol açmaktadır. Yağın ekstremitelerde, gluteofemoral bölgede toplandığı obezitede ise bu hastalıkların olma ihtimali daha düşüktür. Bu nedenle obeziteye bağlı riskin değerlendirilmesinde bel/kalça oranı önemlidir. Erkeklerde 0.95, kadınlarda 0,8'in üzerindeki değerler abdominal obezite lehinedir. Bel çevresinin tek başına ölçümü de riskin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm üzerindeki bel çevresi ölçümleri metabolik sendrom için yüksek risk göstergesidir (Ersoy ve Çakır 2007).

Çizelge 1.2. Yetişkinlerde obeziteye bağlı hastalık oluşma riski ve bel çevresi ölçümüne göre hastalık oluşma riski (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010).

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

2- Deri Kıvrım Kalınlığı Ölçümleri

Biseps, triseps, supskapular ve suprailiak bölgelerden elde edilen verilerle deri kıvrım kalınlığı ölçülebilir. İki ölçüm kabul edilebilir değerler için yeterli olmaktadır. Ancak aynı ölçümü yapan kişilerin verileri arasında farklılıklar bulunabilmektedir. En çok kullanılan bölgeler olarak triseps bölgesinden yapılan ölçümlerde erkeklerde 19 mm üzeri, kadınlarda 30 mm üzeri değerler, supskapular bölgeden yapılan ölçümlerde erkeklerde 22 mm üzeri, kadınlarda 27 mm üzeri değerler obezite lehinedir (Ersoy ve Çakır 2007). Bu ölçümde bazı teknik zorluklar da mevcuttur. Bunlar kaliperler (çap pergeli) üzerinde oluşturulan basıncın miktarı ve toplam yağ dokusu eşit olmasına rağmen bireyler arasında yağ dağılımındaki farklılıklardır. Yağ dağılımının bazı obezlerde genel, bazılarında da abdominal olması bu yöntemin dezavantajıdır. Ayrıca vücut yağı yaşla birlikte artmakla beraber, deri kıvrım kalınlığı değişmemektedir. Tüm bu muhtemel zorluklara rağmen deri

kıvrım kalınlığı ölçümü geniş çaplı çalışmalarda vücut bileşimi hakkında kullanışlı ve diğer yöntemleri destekleyici bilgiler verir (Sloan ve Weir 1970, Lohman 1981).

Deri kıvrımı kalınlığına bakarak yaş ve cinse göre şişmanlık kararı verilebilecek asgari deri kıvrımı değerleri çizelge 1.3'de verilmiştir.

Çizelge 1.3. Deri kıvrımı kalınlığına bakarak yaş ve cinse göre şişmanlık kararı verilebilecek asgari deri kıvrımı değerleri (ölçümler triseps üzerinden yapılmıştır) (Tüzün 1995).

YAŞ	ŞİŞMANLIK İÇİN EN AZ DERİ KIVRIMI KALINLIĞI(mm)		YAŞ	ŞİŞMANLIK İÇİN EN AZ DERİ KIVRIMI KALINLIĞI(mm)	
	ERKEK	KADIN		ERKEK	KADIN
5	12	14	18	15	27
6	12	15	19	15	27
7	13	16	20	16	28
8	14	17	21	17	28
9	15	18	22	18	28
10	16	20	23	18	28
11	17	21	24	19	28
12	18	22	25	20	29
13	18	23	26	20	29
14	17	23	27	21	29
15	16	24	28	22	29
16	15	25	29	22	29
17	14	26	30–50	23	30

3- Rölatif Ağırlığın (RA) Ölçümü

Rölatif ağırlık çocuklar için kullanılabilen antropometrik yöntemlerden birisi olup boya göre ağırlık ölçümüdür. Çocuklar, obezite açısından değerlendirilirken özellikle boyları göz önüne alınıp, ağırlıkları ideal ağırlık ile karşılaştırılmaktadır. Çocuğun boy yaşına uygun ağırlığı ideal yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş boy ve vücut ağırlığını içeren tablolardan yararlanılarak bulunur. Bir çocuğun ideal ağırlığı boyunun 50. persentilde olduğu yaşın 50. persentildeki ağırlığıdır. Çocuğun ölçülen

ağırlığının ideal ağırlığına oranlanması ile RA nın % 120' nin üzerinde olması obezite olarak kabul edilir (Güzeş 2004).

$$RA = \frac{\text{Hastanın ölçülen ağırlığı}}{\text{Aynı boydaki normal çocuğun ağırlığı}} \times 100$$

4- Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

VKİ = Ağırlık (kg) / boy^2(m^2) formülüyle hesaplanır. Genellikle VKİ' nin 30 kg/m^2'nin üzerindeki değerler obezite kriteri olarak kabul edilmektedir (Seidell ve ark. 1987). Erişkinlerin ve çocukların VKİ' ye göre sınıflandırılması yukarıda çizelge 1.1'de gösterilmiştir.

Yaygın bir halk sağlığı sorunu olan obezitenin tanı ve takibinde ucuz, kolay uygulanabilir ve doğruluk oranı yüksek bir yöntemin kullanılması gerekmektedir (Ersoy ve Çakır 2007). Bu nedenle VKİ günümüzde en sık kullanılan yöntemdir. Ayrıca doğrudan dansitometreyle ölçülmüş vücut yağı miktarıyla korelasyonu da iyidir (Black ve ark. 1983).

Yağ miktarının genel bir göstergesi olan VKİ, yağ dağılımı hakkında bilgi vermez. Bu nedenle büyüme çağındaki çocuklarda, hamilelerde, sporcularda, yaşlılarda ödemle seyreden hastalığı olanlarda VKİ kullanılmamalıdır (Ersoy ve Çakır 2007). VKİ vücuttaki yağ oranından daha çok vücut yağ miktarıyla ilişkili gözükmektedir. Aralarındaki korelasyon katsayısı 0,7–0,8 arasında değişmektedir (Garrow ve Webster 1985).

1.1.3. Obezitenin Çeşitleri

Yağ birikiminin vücutta oluştuğu bölgeye göre iki tip obezite söz konusudur. Bu obezite tiplerinin komplikasyonları ile vücuttaki yağ dağılımı arasında bir ilişki olduğu belirlenmiştir. 1940'larda Jean Vague, ilk kez obezitede vücudun üst kısmında yağ toplanmasının daha zararlı etkileri olduğunu ve yine ilk kez 'Mascuine tip'' (Erkek tipi) yağlanmanın, yani göbek çevresinde yağ toplanmasının diabetes

mellitus, ateroskleroz, gut ve ürat taşlarına yol açtığını belirtmiştir (Yorgancı-Koyuer 2005).

Gluteal ve femur üzerinde yağ toplanması jinoid tip, kadın tipi, periferik tip, armut tipi veya femoral obezite olarak adlandırılmaktadır. Bu obezite tipi hiperplazik yani yağ hücre sayısı artışı ile birlikte olan obezitedir. Jinoid obezite ile venöz dolaşım bozuklukları arasında anlamlı bir ilişki varken, obeziteden kaynaklanan diğer komplikasyonlar ile arasında herhangi bir anlamlılık yoktur (Yorgancı-Koyuer 2005).

Her iki cinste de batın bölgesinde yağ toplanması (göbeklenme); android tip, erkek tipi, santral, abdominal, sentripedal, elma tipi veya viseral obezite olarak adlandırılır. Android obezitede yağ hücreleri büyümüştür. Yani hipertrofik bir obezite tipidir (Yorgancı-Koyuer 2005).

Obezitenin geliştiği yaşa göre de iki çeşidinden bahsedilebilir. Çocukluk yaşlarında başlayan ve yağ hücrelerinin sayıca çok olması ile karakterize şişmanlık tipi hiperplazik obezitedir. Erişkin yaşlarda başlayan ve yağ hücrelerinin sayıca çoğalmayıp yalnızca hipertrofisi ile karakterize şişmanlık tipi de hipertrofik obezitedir (Tüzün 1995).

Yağ dokusu (kahverengi yağ) fetüste 24. haftada görülmeye başlar ve 30. haftadan sonra hızla gelişir. Yenidoğan bebeğin yağ dokusu, annenin beslenme durumuna ve gebelik süresine göre değişiklik gösterir. Doğumdan itibaren yağ hücrelerinin sayısı artarken içerdiği lipit miktarı da artar. Bu artış geç çocukluk ve pubertede de devam eder. Çocukluk veya adölesan dönemde obezite oluşmuşsa yağ hücresi sayısı normalin 3–5 katı artış gösterir (Enzi ve ark. 1980).

1.1.4. Obezitenin Epidemiyolojisi

Obezitenin epidemiyolojisinin incelenmesi uzun yıllar çok zor olmuştur. Bunun nedeni birçok ülkede aşırı kilonun farklı derecelerinin sınıflandırılmasında kendine özgü kriterler kullanılmıştır. 1990'lı yıllarda VKİ aşamalı olarak evrensel kabul gören bir aşırı kilololuk ölçütü olmuştur ve artık denk sınır değerler önerilmektedir (WHO 1997). Obezite gelişmiş ülkelerin özellikle orta ve az gelirli kesimlerinde, gelişmekte olan ülkelerin ise orta ve üst gelir düzeyindeki kesimlerinde

daha sık görülmekle birlikte, tüm dünyada yaygın olarak ortaya çıkmakta ve sıklığı giderek daha da artmaktadır. Her yaş grubunda görülmekle birlikte orta yaşlarda en yüksek seviyede görülür ve 55 yaşından sonra sıklığı azalmaya başlar (Yılmaz 1999).

Obezite prevelansında etkili olan faktörler yaş, cins, ırk ve yaşanılan yer olarak sayılabilir. Obezite 20 yaşından 60 yaşına kadar giderek artan oranda oluşur. Bu oran değişimi erkek ve kadında aynıdır. Artan yaşla birlikte fiziksel aktivitenin azalmasına bağlı olarak özellikle 50 yaşından sonra obez kişilerin sayısı artar. Şişmanlık, gelişmiş ülkelerde 50–60 yaşlarında az gelişmiş ülkelerde ise 30–40 yaşlarında daha sık görülmektedir. Kadınlarda daha sık görülür ve bunun en önemli nedenleri arasında gebelikler esnasında alınan kiloların verilemeyişi ve östrojenin yağ dokusunu artırıcı etkisi sayılabilir. Toplumun yemek yeme alışkanlıkları, yaşadıkları iklim ve çevre koşulları da şişmanlık prevalansına etki eder (Yılmaz 1999, Bozbora ve Özarmağan 2002).

Obezite prevalansı çocukluk çağında ve erişkinlerde benzerdir (Bozbora ve Özarmağan 2002). Bütün dünyada ve özellikle gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı obezitesi hızla artmaktadır (Martorell ve ark. 2000). Çoğu vakada obezite puberteden sonra gelişmektedir. Erişkin hayatın ilk yıllarında obezite gelişme sıklığı her iki cinste de fazladır. Burada kadınlar için temel olayı hamilelik teşkil etmektedir. Erişkin yaş grubunda obezitenin meydana gelmesine en fazla sedanter hayat neden olmaktadır (Wilson 1998). Çocukluk çağında obez olanların erişkin döneminde morbidite ve mortalite artışı olmaktadır. 13–15 yaşlar arasını obez olarak geçirenlerin % 50'sinde erişkin dönemde de obezite devam etmektedir (Klish 1995).

Her iki cinste de evlilik sonrası dönemde obezite prevalansında artış görülmektedir. Yapılan çalışmalarda son 10 yıl içinde tüm ülkelerde obezite sıklığında % 10–40 oranında artış olduğu görülmüş olup, bu sonuçlar bize bir obezite epidemisi ile karşı karşıya olduğumuzu düşündürmektedir (Mahan 1996, Yılmaz 1999).

Obezitenin en sık görüldüğü ABD'de Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) tarafından yürütülen NHANES (ABD-Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması) çalışmasına göre, 2003–2004 yıllarında obezite (VKI≥30) prevalansının erkeklerde % 31,1, kadınlarda % 33,2, 2005–2006 yıllarında ise erkeklerde % 33,3,

kadınlarda ise % 35,3 olarak tespit edildiği açıklanmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010).

Avrupa'da yetişkinler üzerinde yürütülen çeşitli çalışmalara göre fazla kilolu olma prevalansı erkeklerde % 32–79, kadınlarda ise % 28–78 arasında; obezite prevalansı ise erkeklerde % 5–23, kadınlarda % 7–36 arasında değişmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010).

Hatemi ve arkadaşlarının 23.888 kişiyi tarayarak yaptıkları ve 2002 yılında yayınlanan TOHTA (Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması) çalışmasında Türkiye'de aşırı kiloluluğun (toplu olmak) oranı % 41, obezite oranı ise % 25,2 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada obezitenin erkeklerde % 21.56, kadınlarda ise % 36.17 oranında olduğu görülmüştür (Hatemi 2003).

Türkiye Obezite Araştırma Derneği (TOAD) tarafından, 2000–2005 yılları arasında 6 ilde (İstanbul, Konya, Denizli, Gaziantep, Kastamonu ve Kırklareli) 20 yaş üstü 13.878 bireyde yapılan "Türkiye Obezite Profili" çalışmasında bireylerin % 30,9'unun VKİ<25 kg/m^2, % 39,6'sının (K:%34,5, E:%44,8) VKİ=25–30 kg/m^2 ve % 29,5'inin (K: % 34,5, E: % 21,8) VKİ>30 kg/m^2 olduğu bulunmuştur. Bu çalışmadaki 7306 birey bel çevresine (santral obezite) göre değerlendirildiğinde kadınlarda bel çevresi ortalaması 79,8 cm, erkeklerde ise 98,5 cm olarak tespit edilmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010).

Ülkemizde 5 yılda bir tekrarlanan 15–49 yaş grubu kadınların çalışma kapsamına alındığı Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) sonuçları incelendiğinde de obezitenin kadın nüfusta giderek arttığı görülmektedir. Bu araştırma sonuçlarına göre, 15–49 yaş grubu kadınlarda fazla kiloluluk (VKİ=25.0–29.9 kg/m^2) sıklığı 1998, 2003 ve 2008 yılında sırasıyla %33.4, %34.2 ve %34.4, obezite (VKİ≥30 kg/m^2) sıklığı ise %18.8, %22.7 ve %23.9 olarak bulunmuştur. Görüldüğü gibi kadınlarda obezite sıklığında son 10 yılda %5,1 artış olmuştur (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010).

1.1.5. Obezitenin Etyolojisi

Alınan kalorinin gerek duyulan kaloriden fazla olması obezitenin tüm etyolojik nedenlerindeki ortak noktadır. Büyüme sürecinde, gebelik ve emzirme

döneminde ve bazı hastalıkların seyri esnasında enerji ihtiyacının artması akılda tutulması gereken önemli bir noktadır. Ayrıca yaşlanmayla birlikte metabolizma yavaşlamakta ve hareketlilik de azalmaktadır (Yılmaz 1999).

Aşırı ve yanlış beslenmeyle birlikte fiziksel aktivite yetersizliği, obeziteye neden olduğu bilinen çok sayıda faktör içinde en önemli nedenler olarak kabul edilmektedir. Bu faktörlerden başka genetik, çevresel, nörolojik, fizyolojik, biyokimyasal, sosyo-kültürel ve psikolojik pek çok faktör de birbiriyle ilişkili olarak obeziteye neden olmaktadır. Dünya genelinde özellikle çocukluk çağı obezitesindeki artışın sadece genetik yapıdaki değişikliklerle açıklanamayacak derecede fazla olması nedeniyle, obezitenin oluşumunda çevresel faktörlerin rolünün çok önemli bir yere sahip olduğu kabul edilmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010).

Obezitenin oluşmasında başlıca riskler ve riski etkileyen faktörler aşağıda sıralanmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010):

- Aşırı ve yanlış beslenme alışkanlıkları
- Yetersiz fiziksel aktivite
- Yaş
- Cinsiyet
- Eğitim düzeyi
- Sosyo - kültürel etmenler
- Gelir durumu
- Hormonal ve metabolik etmenler
- Genetik etmenler
- Psikolojik problemler
- Sık aralıklarla çok düşük enerjili diyetler uygulama
- Sigara- alkol kullanma durumu
- Kullanılan bazı ilaçlar (antidepresanlar vb.)
- Doğum sayısı ve doğumlar arası süre

Obezitenin etyolojik sınıflaması çizelge 1.4'te gösterilmiştir (Yılmaz 1999).

Çizelge 1.4. Obezitenin etyolojik sınıflandırılması

1) Genetik obezite
Doğmalık macrosomia adipositas
Laurence-Moon Biedl Sendromu
Hiperosteosis frontalis interna ile birlikte olan obezite
Von Gierke hastalığı ile birlikte olan obezite
Prader-Willi Sendromu
Ailevi hipoglisemi sendromu (alfa hücresi yokluğu)
Rothmund Sendromu
2) Hipotalamik obezite
Adiposo-genital distrofi (Fröhlich Sendromu)
Kleine-Levin Sendromu
3) Endokrin nedenli obezite
İnsulinoma
Cushing Sendromu
Hipotiroidi
Stein-Leventhal Sendromu
Erkek hipogonadizmi
Hipotalamo-hipofizer cücelik
Menopozdan sonra görülen obezite
4) Mutad obezite (Genetik ve çevresel faktörler)
Toplumsal ailevi gelenek ve görenekler
Psişik faktörler
Hareket azlığı
Besin bolluğu ve eğitim eksikliği
Gebelik ve doğumlar

Yaygın olarak kullanılan birçok ilacın sık fakat genellikle gözden kaçan bir yan etkisi kilo artışıdır. Duyarlı kişilerdeki kilo artışı klinik olarak anlamlı obeziteyle ve ilişkili komorbiditeleri ile sonuçlanabilir. Tedavisinde kullanıldıkları birçok hastada kortikosteroidler, trisiklik antidepresanlar ve psikotik bileşikler, kalıcı ve sorun oluşturan belirgin kilo artışına neden olurlar.

Çizelge 1.5'de obeziteye neden olan ilaçlar özetlenmiştir (Björntorp 2002).

Çizelge 1.5. Obeziteye neden olan ilaçlar

Antipsikotikler	Bütün alt grupları
Antidepresanlar	Trisiklik antidepresanlar, Lityum, MAO inhibitörleri
Antikonvülzanlar	Valproat, Karbamazepin
Antimigren ve antihistaminikler	Kriptoheptadin, Flunarizin, Pizotifen
Antidiyabetikler	Sulfonüreler, insülin preparatları
Glukortikoidler	Farmakolojik dozları
Beta blokerler	Non spesifik (örnek: Propranolol)
Seks hormonları	Östrojen (yüksek doz), megestrol asetat, tamoksifen
Diğer	Bazı antineoplastik ajanlar

1.1.6. Obezitenin Komplikasyonları

Obezite kardiyovasküler hastalık (KVH), tip 2 diyabet, hipertansiyon, bazı kanser ve uyku apnesi gibi çok sayıda komorbidite ile ilişkilidir. Obezite morbidite ve mortalitenin yanı sıra azalmış yaşam beklentisi riskindeki artışla da ilişkilidir. (Poirier ve ark 2006).

Obezite; vücut sistemleri (endokrin sistem, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, deri, genitoüriner sistem, kas-iskelet sistemi) ve psikososyal durum üzerinde meydana getirdiği olumsuz durumlardan dolayı pek çok sağlık sorunlarına neden olmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010). Obez hastalarda kanser ve KVH ölümün en büyük iki doğrudan nedenidir. Başta diyabet ve hipertansiyon olmak üzere birçok komorbidite başlıca KVH aracılığı ile erken ölüme sebep olur. Aslında, obezitenin KVH ve KVH riskleri için bağımsız bir risk faktörü olduğu obez çocuklarda ispatlanmıştır (Kopelman ve Dunitz 2003, Poirier ve ark 2006). Obezitenin neden olduğu sağlık sorunları ve risk faktörleri aşağıda verilmiştir.

Obezitenin neden olduğu sağlık sorunları/risk faktörleri (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010):

- İnsülin direnci-Hiperinsülinemi

- Tip 2 diyabet
- Hipertansiyon
- Koroner arter hastalığı
- Hiperlipidemi - Hipertrigliseridemi
- Metabolik sendrom
- Safra kesesi hastalıkları
- Bazı kanser türleri (kadınlarda safra kesesi, endometriyum, yumurtalık ve meme kanserleri, erkeklerde ise kolon ve prostat kanserleri).
- Osteoartrit
- Felç
- Uyku apnesi
- Karaciğer yağlanması
- Astım
- Solunum zorluğu
- Gebelik komplikasyonları
- Menstruasyon düzensizlikleri
- Aşırı kıllanma
- Ameliyat öncesi ve sonrası komplikasyon riskinin artması
- Ruhsal sorunlar: Anoreksiya nevroza (yemek yememe), Blumia nevroza (kusarak yediği besinlerden yararlanmama), Binge eating (tıkınırcasına yeme), gece yeme sendromu veya bir şeyi daha fazla yiyerek psikolojik doyum sağlamaya çalışma.
- Toplumsal uyumsuzluklar
- Özellikle sık aralıklarla ağırlık kaybetme ve kazanma sonucunda deri altı yağ dokusunun fazla olması nedeniyle deri enfeksiyonları, kasıklarda ve ayaklarda mantar enfeksiyonları
- Kas-iskelet sistemi problemleri.

Obezite ve Diabetes Mellitus

Aşırı kiloluluk tip 2 diyabet riskini insülin direncine yol açarak arttırır. Artmış tip 2 diyabet riski altında sadece aşırı kilolu erkekler ve kadınlar yoktur. VKİ ve risk arasındaki kuvvetli lineer ilişkiden dolayı sağlıklı ve kilo üst sınırlarına yakın olan erişkinler de risk altındadırlar. Üstelik kilonun verilmesinden sonra bile, kilo

alımının diyabet geliştirme riski ile kuvvetli ilişkisinin olduğu gözlenmiştir (Field ve ark. 2003).

Tip 2 diyabet tüm dünyada önde gelen bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Yaklaşık 200 milyon olan tip 2 diyabetli kişi sayısının 2025 yılında 300 milyona yükselmesi beklenmektedir. Bu artış tüm dünyada aşırı kiloluluk ve obezite artışından kaynaklanmaktadır (Yumuk ve ark. 2005).

Obezite ve Hipertansiyon

Yüksek kan basıncı olan hastaların çoğunluğu kiloludur. Hipertansiyon obezlerde zayıf erkeklerden ve kadınlardan yaklaşık 6 kat daha sık görülmektedir. Obez kişilerde normal kilolu kontrol grubuna göre hipertansiyon daha sık görülür. Ayrıca gençlerin kilo alımı hipertansiyonun sonraki gelişimi için güçlü bir risk faktörüdür. Buna ilaveten NHANES III sonuçları yaş ve VKİ grubunun yüksek kan basıncı prevalansı için daha spesifik tahminler ortaya koymuştur. Erkekler arasında 25 kg/m^2'den daha küçük VKİ'nin 30 kg/m^2 ve bunun üzerine çıkması yüksek kan basıncı prevalansını % 15'ten % 42'ye artırmaktadır. Kadınlarda da erkeklerdekine benzer bir durum ortaya çıkmıştır. Kadınların hipertansiyon görülme sıklığı 25 kg/m^2'den daha küçük VKİ'de %15 iken; VKİ'nin 30 kg/m^2 ve bunun üzerine çıkması durumunda % 38'e çıkmaktadır (Poirier ve ark. 2006).

Obezlerdeki hipertansiyonun nedeninin kalp debisinde, dolaşan kan volümünde, vasküler kontraksiyonda artış ve relaksasyonda azalma, aşırı tuz alımı ile nörohumoral faktörler olduğu ileri sürülmektedir (Van Gaal ve Mertens 2000, Çoban ve ark. 2003).

Çeşitli çalışmalar VKİ, bel-kalça oranı ve felç arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Obezite, inme için potansiyel değiştirilebilir bir risk faktörü olarak belirtilebilir. Bu ilişkinin kolesterol, hipertansiyon ve diyabetten bağımsız olduğu ancak son zamanlarda tespit edilmiştir (Poirier ve ark. 2006).

Obezite ve Kalp Hastalıkları

Obezite, kısmen kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki etkisi aracılığı ile KVH üzerindeki etkisini geliştirmektedir. Son 15 yıl içerisinde, obezite ve KVH ile

ilgili önemli yeni bilgiler ortaya konmuştur. Bu dönemde yapılan araştırmaların çoğu, vücut yağ dağılımının etkisi ve özellikle visseral yağın rolüne odaklanmıştır. KVH, obez bireylerde morbidite ve mortalitenin majör nedeni olarak gözükmektedir (Van Gaal ve Mertens 2000).

Orta yaştaki kadınlarda obezite, koroner kalp hastalığı (KKH) için güçlü bir risk faktörüdür. Kilo almak erişkinlerde riski ayrıca arttırır. 10 kg'lık bir vücut ağırlığı artışı 3,0 mm Hg daha yüksek sistolik ve 2,3 mm Hg daha yüksek diyastolik kan basıncı ile ilişkilidir. Bu artışlar, tahminen % 12 KKH riski artışına ve % 24 inme riski artışına neden olmaktadır. Riskin artışına neden olabilen önemli bir faktör hiperlipidemidir. Şişmanlığın değişik tiplerinin kardiyovasküler risk göstergeleri ile ilişkisini araştırmak amacıyla yapılan çalışmada, santral şişman grubunda risk gösterge düzeyleri çoğunlukla en yüksek düzeyde bulunmuştur. Risk gösterge düzeylerinin santral şişman grupta en yüksek bulunması şişmanlık kadar batın içi yağ toplanmasının da risk göstergeleri üzerinde etkili olduğunu göstermektedir (Hamulu 1999, Cıkım ve ark. 2003, Poirier ve ark. 2006**).**

Obezite ve Kanser

Aşırı vücut ağırlığı kardiyovasküler hastalık ve tip II diyabet riskinde bir artışa ek olarak doğrudan kolon, göğüs (menopoz sonrası kadınlarda), endometriyum, yemek borusu ve böbrek de dahil olmak üzere birçok organda kanser riski ortaya çıkarmaktadır (Bianchini ve ark. 2002).

Erkeklerde kolon, rektum, prostat neoplazmları, kadınlarda reprodüktif sistem ve safra kesesi kanserlerinin insidansı artar. Obez kadınlarda endometrial kanser görülme sıklığındaki artışın nedeni yağ dokusunda östrojen sentezinin artmasıdır. Bu artış yağ dokusunun miktarı ile doğru orantılıdır ve postmenopozal kadınlardaki ana östrojen kaynağıdır. Meme kanseri yalnızca yağ dokusu ile değil santral yağ ile de ilişkilidir (Hamulu 1999).

Obezite hormonlarla ilgili kanser riskini arttırmanın yanında özefagus, mide ve kolon kanseri gibi diğer tip kanserler ile de ilişkilidir. Obezitenin Özefagus adenokarsinomu için bir risk faktörü olan gastroözefajial reflü ile de ilişkisi bilinmektedir. Obez erişkinlerde bu tip kanserler zayıf erişkinlere göre 16 kat daha

sık görülür. Kilo alımının önlenmesi, böylece kanserin önlenmesi için önemli bir faktör olarak gözükmektedir (Bianchini ve ark. 2002, Field ve ark. 2003).

Obezlerde Kemik, Eklem, Kas, Bağ Dokusu ve Deri Bulguları

Osteoartrite obezlerde sık rastlanır. Doğrudan fazla kiloların sebep olduğu travmayla diz ve ayak bileklerinde osteoartrit gelişir (Bray 1996). Osteoartriti olan fazla kilolu kişilere ağırlık azaltılmasına yönelik tavsiyelerin uygun olduğu ekseriyyetle kabul edilmektedir. Zira, vücut ağırlığındaki artışın ağırlık taşıyan eklemlere ek bir travma getirmesi muhtemeldir. Morbid obez kişilerde (VKİ>35 kg/m^2) kilo kaybının eklem ağrısını hafifletici etkisi ile alakalı araştırmalarda cesaretlendirici sonuçlar elde edilmiştir. Bel, bilekler ve ayaklardaki ağrıda, orta dereceli (6–10 kg) kilo kaybı ile iyileşme görülmüştür. Obezlerin derilerinde de pek çok değişiklik olur, çizik ya da strialara (ince çizgi) sık rastlanır. Bunlar derinin yağ depolarının altında ezilmesi ile oluşur (Bray 1996, Lean ve Hankey 2000).

Obezite ve Psikolojik Fonksiyonlar

Obezitenin gelişimi ile ilgili kesin olarak belirli psikolojik ve davranışsal durumlar bulunmamakla birlikte, obez bireylerde obeziteye özgü psikolojik sorunlar bulunur. Bunlar; Gece yemek yeme veya kahvaltı etmeme, yemeyi durdurmakta güçlük ve çok miktarda yiyecek tüketmeye bağlı "Yeme atakları" , İleri derecede obez bireylerde bireyin kendi vücudunun kaba ve iğrenç olduğu şeklindeki inançla karakterize "Beden imajının aşağılanması" ve diğer psikolojik bozukluklara karşı eğilimdir. Oral karakter yapısı etiyolojik olarak önemli olup obezite ile güçlü bir ilişkisi vardır. Psikoanalitik teorilerde aşırı yemenin güçlü, motive edici özellikler taşıdığı kabul edilir. Aslında aşırı yeme, depresyon ve anksiyete ile kötü uyumlu bir baş etme tepkisi olarak görülmektedir (Bayraktar 1995).

Obezite ve Safra Kesesi Rahatsızlıkları

Safra kesesi hastalığı çok yaygın olup büyük bir ekonomik maliyete sebep olmaktadır. Safra kesesi hastalığı iç ve çevresel faktörlerle ilgili çok faktörlü bir süreçtir. Obezite, safra taşı hastalığı ile ilişkili en önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilir ve esas olarak tüm dünyada artan çok önemli bir prevalansa sahiptir (Méndez-Sánchez ve ark. 2004).

Obezite her iki cinsiyette de safra kesesi taşları için bir risk faktörü olmasına rağmen, kadınlara oranla erkeklerde obezite ile safra taşı hastalığı arasındaki ilişki daha az görülme eğilimindedir. Abdominal veya santral obezite, insülin direnci ve düşük plazma HDL kolesterol gibi metabolik anormalliklere güçlü bir katkıda bulunmanın yanı sıra safra taşı oluşumunda önemli bir rol oynayabilir.

Safra kesesi hastalığı, obezitenin iyi bilinen bir komplikasyonudur. Çeşitli çalışma sonuçlarına göre, morbid obez hastaların yaklaşık % 50'si ya safra kesesi taşı nedeni ile tedavi arayışı içindedir ya da bu hastalarda safra kesesi hastalığı öyküsü bulunmaktadır (Van Gaal 2000, Tsai ve ark. 2004).

Safra taşlarının oluşumundaki artışın nedenlerinden birisi artan vücut yağı ile kolesterol döngüsünün artmasıdır. Vücutta biriken her 1 kg yağ için yaklaşık 20mg kolesterol sentezlenir. Dolayısıyla 10 kg fazla yağ dokusu olan bir kişinin bir yumurta sarısındaki kadar fazla kolesterol sentezleyeceği hesaplanabilir. Artan kolesterol safra ile atılır. Safra asitlerine ve fosfolipitlerine oranla kolesterol yoğunluğunun fazla olması safra kesesinde taş çökelmesine neden olur. Kilo kaybı sırasında da safra yollarına verilen kolesterol artacağından safra taşı çökelmesi ihtimali artar. Yağ oranı çok düşük olmayan diyetler safra kontraksiyonlarını başlatıp kolesterol muhtevasını boşaltacağından riski azaltabilir (Hamulu 1999).

Obezite ve Solunum Sistemi Rahatsızlıkları

Obezitenin solunum fonksiyonları üzerindeki etkilerini genel etkiler ve obeziteye bağlı uyku apne sendromu olarak iki grupta incelemek mümkündür (Bayındır 1995).

Genel Etkiler: Göğüs duvarında ve karındaki aşırı yağ birikimi göğüsün solunum hareketlerini kısıtlayabilir. Solunum fonksiyonları altta yatan belirli bir akciğer hastalığı olmayan bireylerde o kadar bozulabilir ki solunum ve kalp yetmezliği ortaya çıkabilir. Deneysel olarak obez hale getirilen farelerin akciğerlerinde hücresel değişiklikler tespit edilmiştir. Yani obezitenin akciğerlerde morfolojik değişiklikler oluşturması söz konusudur. Morbid obezlerde vücut kütlesi oksijen tüketiminde artışa ve CO_2 birikimine yol açar. Bu hastalarda solunum işi artar, toraks uyumu azalır. Bu şekilde solunumun elastik işi artmakta ve vital

kapasite, total akciğer kapasitesi, fonksiyonel residüel kapasite ve ekspiratuar rezerv volüm azalmakta, solunum volümü küçülmektedir. Obez bireylerde birçok malignitenin yanı sıra akciğer kanseri riski de artar. Uzun yolculuklarda uzun süre oturur vaziyette kalmak obezlerde akciğer tromboembolizmi riskini arttırır (Hamulu 1999).

Uyku-Apne Sendromu: Birçok solunum komplikasyonları obezite ile ilişkilidir.

Obezite alveoler hipoventilasyonun klasik bir nedenidir. Daha önceleri, obezite-hipoventilasyon sendromu "pickwickian" sendromu olarak tarif edilmiş ve ağır obezite hastalarında ilk obstrüktif uyku apnesi gözlenmiştir. Buna göre obezite obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda solunum yetmezliği ve pulmoner hipertansiyonun önemli bir nedeni olarak görünmektedir. Obez kişilerde uyku solunum bozukluğu ve uyku bozukluklarının prevalansı önemli ölçüde yükselir ve obezite uykuda solunum bozukluğu için en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür (Poirier ve ark 2006).

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) , uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizotları ve sıklıkla arteriyel oksijen satürasyonunda azalma ile tanımlanan bir sendromdur. Toplumda prevalansı % 1–5 arasında değişmektedir. Üst solunum yolunun genişliğini azaltan ve daralmayı kolaylaştıran faktörler OUAS' ye eğilimi arttırmaktadır. OUAS için bilinen başlıca risk faktörleri; ileri yaş, erkek cinsiyeti, obezite, kısa ve kalın boyun yapısı ve sedatif kullanımıdır. Orta yaşlı OUAS'li hastaların 2/3' ü obezdir (Ursavaş 2004).

Çizelge 1.6. Obeziteye eşlik eden hastalıklar ve obezitenin komplikasyonları (Ersoy ve Çakır 2007).

Kardiyovasküler Sistem	Koroner kalp hastalığı Hipertansiyon ve inme Derin ven trombozu
Solunum Sistemi	Primer alveoler hipoventilasyon Obstrüktif uyku apnesi Dispne
Metabolik- Endokrin Sistem	Tip 2 diabetes mellitus Dislipidemi İnsüline direnç Polikistik over sendromu
Gastrointestinal Sistem	Hiatus hernisi ve reflü hastalığı Nonalkolik yağlı karaciğer Safra taşları Kolorektal kanser Hemoroit
Nörolojik	Sinir sıkışmaları Siyatalji
Artropatiler	Osteoartritis Düztabanlık
Ürogenital	Stres inkontinansı Fertilite azalması Cinsel ilişkide mekanik güçlük Gebelik komplikasyonları Üriner taşlar
Meme ile ilgili	Meme kanseri Jinekomasti
Psikososyal	Kendinden memnuniyetsizlik Depresyon Anksiyete

1.1.7. Obezitenin Tedavisi

Obeziteden korunma büyük bir öneme olup obeziteden korunma, çocukluk çağında başlamalıdır. Çocukluk ve adölesan döneminde oluşan obezite, yetişkinlik

dönemi obezitesine zemin hazırlamaktadır. Bu nedenle aile, okul ve yaşanılan çevre yeterli ve dengeli beslenmeyle birlikte, fiziksel aktivite konularında bilgilendirilmelidir. Obezite tedavisi, bireyin kararlılığını ve etkin olarak katılımını gerektiren, tedavisi zorunlu, uzun ve süreklilik arzeden bir süreçtir. Obezitenin etyolojisinde pek çok faktörün etkili olması, bu hastalığın önlenmesini ve tedavisini son derece güç ve karmaşık hale getirmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010). Obezitenin tedavisinde asıl önemli nokta; hangi hastanın tedaviye alınacağının ve hangi hastaya hangi tedavi yönteminin seçilmesinin gerekli olduğunun tespitidir. Obezite teşhisi almış ve tedaviye alınacak olan bir hastada uygulanacak tedavinin başarısı; hastanın tedaviye istekli bir şekilde katılması, tedavinin yalnızca o hastaya has nitelikler içermesi, hastanın bilinçli ve sabırlı olması, hekimiyle iletişimini sürdürmesi ile mümkündür (Yılmaz 1999).

Obezite tedavisinde amaç, gerçekçi bir vücut ağırlığı azalması hedeflenerek, obeziteyle ilişkili morbidite ve mortalite risklerini azaltmak, bireye yeterli ve dengeli beslenme alışkanlığı kazandırmak ve yaşam kalitesini yükseltmektir. Obezite tedavisinde vücut ağırlığının ilk 6 aylık dönemde %10 azalması, obezitenin sebep olduğu sağlık sorunlarının önlenmesinde önemli yarar sağlamaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010).

Obezite tedavisinde kullanılan yöntemler 5 grup altında toplanmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010):

1. Tıbbi beslenme (diyet) tedavisi
2. Egzersiz tedavisi
3. Davranış değişikliği tedavisi
4. İlaç tedavisi
5. Cerrahi tedavi

Obezite tedavisi hekim, diyetisyen, psikolog ve fizyoterapistten oluşan bir ekip tarafından düzenlenmelidir (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010).

Tıbbi Beslenme (Diyet) Tedavisi

Diyet atlanarak diğer tedavi yöntemlerine geçiş, obezite tedavisinde başarısızlığa neden olur. Diyet, obezite tedavisinin birinci basamağını oluşturur

(Çetinkalp ve Donduran 1999). Bu güne kadar obezite tedavisinde açlık, çok düşük kalorili diyetler ve içeriği değişik düşük kalorili diyetler önerilmiştir. Obezite tedavisinde prensip olarak 800 kcal/gün altındaki diyetler tercih edilmemelidir (Oranzo ve Scott 2004, Low ve ark. 2006).

Kişilerin diyeti uygulamamaları ve bırakmaları nedeniyle bütün diyetlerde, uzun dönem başarı oranları düşüktür. Diyet planı kişiye özel olmalıdır (Low ve ark. 2006). Obezite diyetinin özelliği, hastanın harcadığından daha az enerji alımını sağlamak şartıyla, enerjisi kısıtlı bir diyet olmasıdır. Kısıtlanacak miktar hastanın durumunun değerlendirilmesinden sonra belirlenir, ancak burada önemli olan, kısıtlamanın hastada bir komplikasyona neden olmayan, uygulanmasını zorlaştırmayan ve en önemlisi hızlı kilo verilmesini engelleyen düzeyde olmasıdır (Orhan ve Özbey 2002, Kutluay 2003). Uygulanacak zayıflama diyetleri yeterli ve dengeli beslenme ilkeleri ile uyumlu olmalıdır. Diyette amaç, bireye doğru beslenme alışkanlığı kazandırılması ve bu alışkanlığın sürdürülmesi olmalıdır. Vücut ağırlığı boya göre olması gereken düzeye geldiğinde tekrar kilo alımı engellenmeli ve erişilen ağırlık korunmalıdır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010).

Ege Tıp Endokrinoloji Bilim Dalı'nın benimseyip önerdiği, yıllarca sağlıklı bir şekilde ve rahatça tatbik edilebilir özelliğe sahip, günümüzde sıkça önerilen diyet şekli "Düşük yağ ve karbonhidrat içerikli diyet (800–1200 kcal/gün)" dir. Yeterli miktarda protein, vitamin ve elektrolit içeren; yağsız, rafine şekersiz, unlu gıdanın az olduğu, bol sebze/meyve dolayısıyla lif ve selüloz içermesi diyeti çekici kılan özellikleridir. Bol lif içeren diyetlerin etkili olmasının ardında yatan prensip kişinin yeterli meyve ve sebze, kepekli ekmek, pirinç ve baklagil (enerji yoğunluğu fazla olmayan besinler) tüketmesi halinde, enerji yoğunluğu fazla olan besinleri tüketmek için iştahının kalmamasına ve böylece hastanın düşük enerjili diyet ile beslenmesine dayanmaktadır. Lifler sindirim kanalında dolgunluk oluşturmasıyla bağırsaklardan emilimi yavaşlatırlar ve diyet tedavisinin ana sorunu olan konstipasyonu önlerler. Ayrıca, hastaların diyete uyumunu arttırırlar (Çetinkalp ve Donduran 1999, Kopelman 2000).

Egzersiz Tedavisi

Egzersiz tedavisinin ağırlık kaybına sağladığı etki halen tartışılmakla beraber, fiziksel aktivitenin yağ dokusunu ve karın bölgesindeki yağlanmayı azalttığı, diyet yapıldığında görülebilen kas kütle kayıplarını önlediği kesin olarak kabul edilmektedir. Egzersiz tedavisi ile bireylerin tıbbi beslenme tedavisini destekleyici nitelikte zayıflamalarını ve tekrar ağırlık kazanımlarının önlenmesini sağlamaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010). Diyet + egzersiz uygulayan gruplarda egzersiz sırasında yağ kitlesindeki kayıp, sadece diyet uygulayan gruplara göre daha fazla olmaktadır. Fakat yağsız vücut kitlesi korunmuştur. İstirahat metabolizma hızı ve egzersiz kapasitesi yağsız vücut kitlesi ile güçlü korelasyon göstermektedir. Bu nedenle obezite tedavisi sırasında kilo kaybederken, yağsız vücut kitlesinin korunması ya da yağsız vücut kitlesinden kaybın minimumda tutulması önemlidir. Egzersiz bu yönüyle obezite tedavisini kolaylaştırmaktadır. Bir çok çalışma, fiziksel aktivite seviyesi ile vücut kitlesi arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstermektedir (Rissanen ve ark. 1991, Williamson ve ark. 1993, Özbey 2002).

Davranış Değişikliği Tedavisi

Obezitenin davranış değişikliği tedavisi; obeziteye neden olan yemek yeme ve fiziksel aktivite ile ilgili istenmeyen davranışları, istenen davranışlarla değiştirmek veya istenmeyen davranışları azaltmak; ayrıca istenen davranışları pekiştirerek "yaşam tarzı" haline gelmesini sağlamak amacıyla uygulanan tedavi şeklidir (Aksakal ve Yılmaz 1999, Erge 2003).

Davranış Değişikliği Tedavisinin Basamakları

a) Kendi kendini gözlemleme: Bireyin, şişmanlığa neden olan davranışlarının farkına varması sağlanır. Yöntemin esası yemek yeme ve egzersizle ilgili davranışların kaydedilmesine dayanır.

b) Uyaran kontrolü: Sorun olan davranışa yol açan olaylar zincirini tanımlama ve zincirin erken aşamalarında müdahale için stratejiler geliştirme esasına dayanır. Amaç, yemek yemeyle ilgili dış uyaranlardan etkilenmeyi önlemek, uygun yemek yeme davranışı için uyaranları artırmaktır.

c) Alternatif davranış geliştirme: Bireyin belirli aktivitelere yönlendirilebilmesidir. Bu amaçla ara öğünlerde ve atıştırma isteğinin duyulduğu dönemlerde yapılmak üzere "yapmaktan hoşlanılan aktiviteler" listesi önceden belirlenir ve en uygunu seçilir.

d) Pekiştirme, kendi kendini ödüllendirme: Bu yöntem ağırlık kaybı ve korunmasına yönelik uygun davranışları ödüllendirerek, pekiştirmeyi amaçlar.

e) Bilişsel yeniden yapılandırma: Olumlu düşünme imkânı ve motivasyonu sürdürmek için uygun tutumların gelişmesini sağlar.

f) Sosyal destek: Birçok obez birey için aile üyelerinin desteğini artırmak ve yine aile üyelerinden gelen bilinçli veya bilinç dışı olumsuz etkileri azaltmak, zayıflama tedavisi programının başarısında önemli bir faktördür. Eş veya arkadaşların aktif desteğinin sağlanması kesinlikle olumlu etki göstermektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010).

İlaç Tedavisi

Obez hastalarda kendilerini zorlamadan ve kısa sürede kilo verecekleri düşüncesi ile ilaç tedavisine eğilim daha fazladır. Bununla birlikte günümüzde kullanılan ilaçların hiçbiri ‘ideal ilaç’ değildir. Yan etkileri vardır, etkinlikleri sınırlıdır ve maliyetleri yüksektir. Bu nedenle ilaç tedavisi uygulanacak hastanın seçimi çok önemlidir (Collazo-Clavell 1999). İlaç tedavisinin başlangıcında, obezitenin birlikte getirdiği riskler ve diyet tedavisine alınan yanıt değerlendirilir. Ciddi riskler taşıyor ise diyet ile birlikte ilaç tedavisi veya 3 aylık diyet ve egzersiz programından sonra hedeflenen kilo kaybı sağlanamamışsa ilaç tedavisi uygulanır. Obezite tedavisinde kullanılacak ilaçlardan beklenen, obezite oluşumuna neden olan etyolojiye uygun bir etki göstermesidir. Yani; enerji alımını azaltması veya besinlerin emilimini engellemesi, enerji tüketimini artırması veya enerji kaybı sağlaması, ideal kiloya inince o seviyeyi koruması gerekir. Enerji tüketiminin arttırılması ve besinlerin emiliminin engellenmesine yönelik ilaçlar konusunda araştırmalar devam etmektedir. Bu nedenle, günümüzde obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar iştahın azaltılmasına yöneliktir. Halen kullanılan zayıflama ilaçları en iyi etkilerini, besin alımını azaltmak ve fiziksel aktiviteyi arttırmak gibi özgün yaşam tarzı davranışlarını

değiştirme planıyla biraraya getirildiklerinde göstermektedir. Etyopatogenezdeki çeşitlilik nedeniyle günümüzde değişik farmakolojik tedavi hedefleri araştırılmaktadır (Yılmaz 1999, Wadden ve Foster 2000).

İlaçlar yalnız başına etki etmeleri için tasarlanmamıştır. Aksine, bu ilaçlar hastanın zayıflama çabalarını en üst düzeye çıkarmaktadır. Herhangi bir planlı çaba yoksa veya çabalar yetersizse, en üst düzeye çıkartılacak bir durum da yok demektir. Zayıflama ilaçları yaşam tarzı değişikliklerinin yerine değil; aksine, onlarla birlikte kullanıma göre reçetelendirilmelidir (Wyatt ve James 2005).

Obezite tedavisinde günümüzde Sibutramine ve Orlistat kullanılmaktadır. Ayrıca obezite tedavisinde geliştirilmekte olan medikal tedavi yöntemleri de; Topiramate, Recombinant Leptin, Rimonabant, PPAR-δ Agonistleri, Nöropeptit Y Antagonistleri, Kolesistokinin ve Glukagon Like Peptide–1'dir (Korugan ve ark. 2000, Orhan 2001).

Cerrahi Tedavi

Obezitede cerrahi yaklaşım temelde ikiye ayrılır. Bariyatrik cerrahi ve rekonstrüktif cerrahi. Bariyatrik cerrahi besinlerle alınan enerjinin azaltılmasına yönelik olup; hedef, besinlerin gastrointestinal sistemde emilimini azaltmaktır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010).

Rekonstrüktif cerrahide ise amaç; vücudun çeşitli bölgelerinde lokalize olmuş mevcut yağ dokularının uzaklaştırılmasıdır. Eğer hasta obezite tedavisinin gereklerini yerine getirmezse yağ birikimi tekrar gerçekleşmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010).

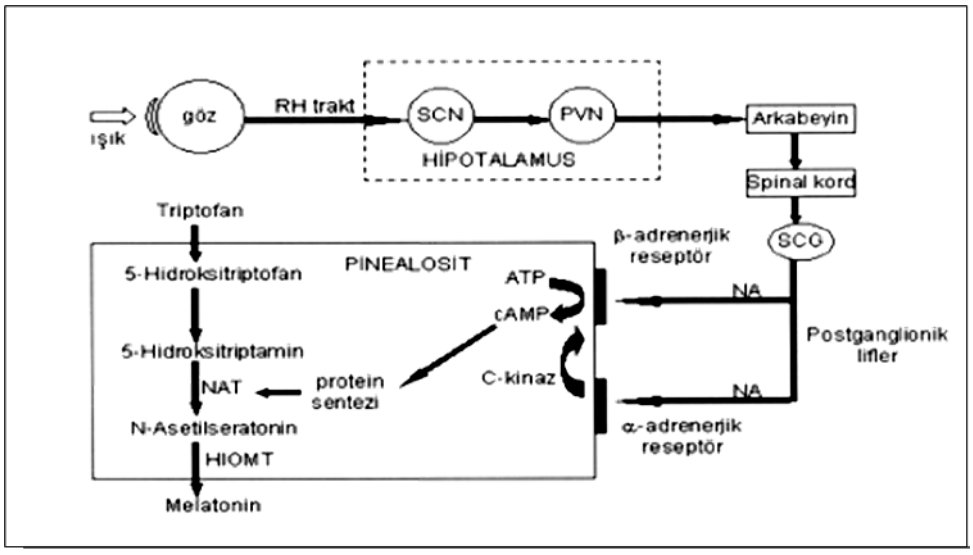
Obezitede cerrahi girişimlerin genel olarak VKİ 40 kg/m^2 üzerindeki hastalara uygulanması tavsiye edilmektedir. Bu yöntemler arasında intestinal bypass, parsiyel biliopankreatik bypass, gastroplasti, ayarlanabilir silikon mide bandı takılması, laparoskopik gastrik bant uygulaması, yine daha az invaziv olan ve endoskopik olarak uygulanan bir yöntem olarak gastrik balon uygulaması sayılabilir. Bu yöntemler ile midede oluşturulan 30–60 ml kapasitesindeki bir bölüm ile gastrointestinal sistemin devamlılığı sağlanır ve erken doyma hissi nedeniyle gıda

alımı kısıtlanır (Orhan 2001, Oranzo ve Scott 2004, Low ve ark. 2006, Lau ve ark. 2007).

1.2. Melatonin

Melatonin, epifiz bezinde triptofandan sentezlenir ve plazmada proteinlere bağlıdır. Karaciğerde metabolize olur ve başlıca metaboliti 6-Hidroksimelatoninsülfat (6-HMS)'tır (Çam ve Erdoğan 2003).

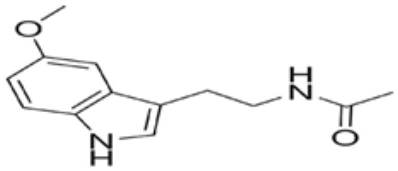
Kanda yarılanma süresi 20–40 dakika arasında olan melatoninin 2/3'ü albümine bağlı ve geri kalan 1/3'ü ise serbest olarak taşınmakta olup primer olarak karaciğerde ve sekonder olarak da böbrekte metabolize olmaktadır (Sener ve ark. 2003, Topal ve ark. 2009). Işık enerjisindeki değişiklikler retinadan hipotalamusdaki suprakiazmatik nükleusa (SCN) ve sempatik sinir sistemi aracılığı ile pineal beze ulaşır. Sempatik sinir uçlarından salınan norepinefrin, bezdeki α1 ve β1 adrenerjik reseptör sayısını arttırarak adenilat siklaz aktivitesini ve intrapinealosit cAMP düzeyini artırır, N-asetil transferaz (NAT) enzimi sentezlenir veya aktive edilir, melatonin sentezi ve salımı başlar. Pineal denervasyon ve ganglionektomi melatoninin ritmik sentezini bozar. Norepinefrin, melatonin sentezini alfa–1 stimülasyonun güçlendirdiği, beta–1 reseptör aracılığıyla sağlar. İkinci mesajcı olarak cAMP aracılığıyla NAT aktivitesini arttırır. Seratoninden, melatoninin sentezinde rol alan iki anahtar enzim NAT ve hidroksiindol-O-metil transferaz (HIOMT) büyük oranda pineal bezde bulunur (Şekil 1.1) (Çam ve Erdoğan 2003).



Şekil 1.1. Pineal bezde melatonin sentezinin kontrolü

1.2.1. Melatonin Sentezi ve Salgılanması

Kimyasal formülü N-asetil–5-metoksitriptamin olarak ifade edilen melatonin, küçük ve lipofilik bir moleküldür (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. Melatoninin yapısı

Melatonin, pineal bezin (epifiz) en önemli ürünüdür ve salgısı sirkadien bir ritim gösterir. Ortam ışıklanmasına duyarlı olan melatonin salınımı, geceleri gündüze göre 7–10 kat daha fazladır. Günün aydınlaması ile retinadaki reseptörler uyarılır, optik sinir aracılığıyla bu uyarılar SCN'deki hücrelere taşınır, bu hücrelerden kalkan baskılayıcı (inhibitör) uyaranlar ise üst servikal gangliyon (SCG) hücrelerinin uyarı üretmesini engeller. Dolayısıyla SCG'den pineal beze giden adrenerjik yolaklar aydınlık ortamda uyarı üretemez. Ancak gece ortamın kararmasıyla SCG üzerindeki inhibitör baskı kalkar ve pineal bezi hem α hem de β adrenerjik yolakları ile uyarır (Topal ve ark. 2009).

Gelen uyaranlar pineal bezin asıl hücreleri olan pinealositlerde, G proteinleri aracılığıyla NAT enziminin aktif hale geçmesini sağlar. Pinealositlerce gün boyu aktif transportla kandan alınıp işlenerek serotonine dönüştürülen triptofan aminoasidi, gece karanlığında aktive olan bu NAT enzimi ile tetiklenen zincirleme tepkimelerle melatonine dönüştürülür. Üretilmiş olan bu melatonin yüksek lipofilik özelliği sayesinde serbest difüzyonla hücre zarını kolayca geçer ve kanda % 60-70 oranında albümine bağlanarak taşınır (Topal ve ark. 2009).

Melatoninin çevresel, hormonal, yaş vb faktörlere bağlı olarak yaygınlığı değişmekle beraber birçok dokuda reseptörlerinin bulunduğu bilinmektedir. Özellikle santral sinir sisteminde melatonin reseptörleri çok yaygındır. Ayrıca melatonin, reseptör çeşitliliği yönüyle birçok molekülden farklı bir özelliğe sahiptir: Buna göre, melatoninin hücre zarı, sitoplazması ve çekirdeğinde bulunan üç farklı reseptör tipi tanımlanmıştır ve bunların da alt tipleri vardır. Hücre zarında G protein aracılı etki

gösteren yüksek afiniteli (MT1) ve düşük afiniteli (MT2) reseptörleri, sitoplâzmada Ca-kalmodulin reseptörleri, çekirdeğinde ise retinoid Z ve O reseptörleri ayırt edilmiştir (Topal ve ark. 2009).

1.2.2. Melatoninin Etki Mekanizması

Reseptör çeşitliliği sayesinde melatonin farklı dokularda farklı işlevler gösterebilen çok yönlü bir molekül olarak dikkat çeker. İşlev ve etkileri arasından şu ana kadar keşfedilmiş olanlardan ön plana çıkanları kronobiyolojik düzenleyici, uyku düzenleyici, antioksidan, immün destekleyici, anti-kanser, kan basıncı düzenleyici, üreme fonksiyonları düzenleyici şeklinde sıralayabiliriz (Topal ve ark. 2009).

Pineal bez ve onun asıl hormonu olan melatonin, endokrin ritmin düzenlenmesi, antigonadotropik etkiler, sinir sistemi üzerine koruyucu etkisi, immün sistemin uyarılması ve serbest radikal giderici gibi birçok fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde görev alır (Pekmez ve ark. 2004).

Melatonin günümüze kadar bilinen antioksidanların en güçlüsü olarak kabul edilmektedir. Melatonine gençlik aşısı da denir (Mehmetoğlu 2006).

Serbest oksijen radikalleri oluşturmak suretiyle kansere sebep olan maddelerin bu etkilerinin melatonin tarafından çok etkili bir şekilde inhibe edildiği gösterilmiştir (Mehmetoğlu 2006).

Melatoninin antioksidan olarak diğer bir önemli özelliği de hücrelerin hemen her tarafına ve hücre çekirdeğine ulaşabildiği gibi, beyin gibi diğer dokulara da geçebilmesidir. Böylece çok geniş bir dağılımda antioksidan aktivite gösterir (Mehmetoğlu 2006).

Melatonin çeşitli yönleriyle klasik antioksidanlardan (E vitamini, C vitamini, β-karoten vs.) farklıdır. Klasik antioksidanlar etkilerini gösterdikten sonra prooksidan maddelere dönüşürler. Yani bu maddeler süpürdükleri oksidan maddelerden sadece daha az zararlıdır. Ancak melatonin oksidan maddelere etki ettikten sonra ara kademelerde ve sonuçta oluşan ürünler yine antioksidan etkilidir. Bu özellik bir antioksidan ajan için çok değerlidir ve "suicidal veya terminal antioksidan" olarak nitelendirilir. Ayrıca melatonin kanser gibi kronik oksidatif stres

oluşturan hastalıklarda, birçok seviyede etki ederek ortaya çıkan kısır döngüyü engeller (Topal ve ark. 2009).

Melatoninin bir başka avantajı, diğer antioksidanların aksine çok yüksek dozlarda (300 mg/gün) ve uzun süre kullanımında (5 yıla kadar) bile toksik bir etkisinin olmamasıdır (Mehmetoğlu 2006).

Melatoninin hücre çekirdeğine girebilmesi onun DNA'yı oksidatif hasardan koruması bakımından diğer antioksidanlara göre çok daha üstün bir özelliğini teşkil eder (Mehmetoğlu 2006).

Normal insanlarda melatonin gece salgılanır. Postmortem çalışmalarda melatonin düzeyinin gece ölen kişilerde daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. Yetişkinlerde ortalama plazma melatonin seviyesi 60–70 pg/ml ve başlıca metaboliti olan 6- hidroksimelatoninsülfat'ın maksimum plazma konsantrasyonu 80–100 pg/ml arasındadır. Plazma melatonin konsantrasyonu gece saat 02.00 ile 04.00 arasında pik değerlerine ulaşır. Erişkinde sekresyon genelde saat 21.00–22.00 arası başlar, saat 07.00–09.00 arası sona erer. 6-HMS'nin ortaya çıkış ve pik düzeye ulaşma zamanı bu sürelerden 1–2 saat, sabah düşüşü ise 3–4 saat geç olur. İnsanda 6-HMS'ın %70-80'i gece idrarında (24.00–08.00) atılır. Normal insan melatonin ritminin en karakteristik özelliği normal bireylerde günlük ve haftalık olarak tekrarlanabilir olmasıdır (Çam ve Erdoğan 2003).

Doğumdan kısa süre sonra vücut sıvılarında çok az melatonin ya da 6-HMS bulunur. Melatonin ritmi hayatın 6–8. haftasında ortaya çıkar (Çam ve Erdoğan 2003).

Melatoninin plazma konsantrasyonu ilerleyen yaşla birlikte hızla artar ve ortalama 3–5 yaş civarında pike ulaşır. Artış gece daha yüksek olur ve puberteden önce bariz bir düşüş olur. 35–40 yaşlarına kadar bu değerler nisbeten değişmeden kalır ve ileri yaşlarda düşmeye başlar (Çam ve Erdoğan 2003). Erişkinde cinsiyet, boy ya da vücut ağırlığına göre sekresyonda önemli bir değişiklik bulunamamıştır.

Yaşları 3 gün ile 90 yıl arasında değişen 367 kişinin melatonin düzeyi araştırılmış ve nokturnal serum melatonin düzeyinin ömrün ilk 6 ayında düşük

olduğu, 1–3 yaşında zirve noktasına ulaştığı ve daha sonra hızlı bir düşüş gösterdiği, 15–20 yaşlarından sonra çok düşük seviyelerde seyrettiği gösterilmiştir.

Bir başka çalışmada 8 kız ve 8 erkek çocuğu Tanner ergenlik aşamasına göre sınıflandırılmış ve melatonin ritminin kronolojik yaştan ziyade ergenlik yaşı ile ilgili olduğu gösterilmiştir (Çam ve Erdoğan 2003).

Melatonin tüm türlerde gece sentezlenir ve salgılanır. Sirkadian bir ritme uyar. Memelilerde bu ritmi SCN belirler. SCN lezyonlarında, melatoninin salgısının sirkadian ritmi kaybolur. Sirkadian ritim temelde aydınlık-karanlık siklusunu izler (Çam ve Erdoğan 2003).

Birçok türde melatonin sekresyonu gecenin uzunluğu ile ilişkilidir. Gece ne kadar uzarsa melatonin salgılanması o kadar uzun sürer (Çam ve Erdoğan 2003). Işık, karanlık fazın başında ve/veya sonunda sekresyonu baskılar ve ritmi düzenler. Melatoninin salgılanması mevsimlik farklılık da gösterir. Yazın daha geç salınırken, kışın salınım daha erken başlar. Uzun süreli melatonin sekresyonu kısa günlerde, kısa süreli melatonin sekresyonu uzun günlerde görülür. Gün uzunluğu ve sinyalin yorumu söz konusu olan canlı türünün fizyolojisine bağlıdır (Çam ve Erdoğan 2003).

Gece ve uykudaki melatonin üretiminin belirgin korelasyonları vardır. Uykudan mahrum kalmak melatoninin ritmini değiştirmez ve loş ışık sekresyonu etkilemez. Çoğu çalışmada uykunun evrelerine göre detaylı melatonin profilleri çıkarılmaya çalışılmış, ancak bir ilişkiye rastlanılamamıştır (Çam ve Erdoğan 2003).

Fazda ilerlemelere ve gecikmelere yol açacak şekilde zamanı ayarlanmış melatonin tedavisi hem gerçek hayatta hem de reanimasyon şartlarındaki “jet lag (desynchronosis)” (uzun süreli uçak seyahati sonrası vücudun biyolojik saatinin, zaman dilimi farkına göre varılan yere uyum sağlayamaması, “eşzamanlama bozukluğu”) etkisinin hafifletilmesinde kullanılmaktadır. Saha çalışmaları göstermektedir ki uygun şekilde ayarlanmış tedaviyle hem doğu hem de batı yönündeki “jet lag” etkisi ortalama % 50 oranında azaltılabilir. Zaman birimlerinin sayısı arttıkça ilerlemenin daha da büyük olduğu görülmüştür. Melatoninin zaman noktaları arasındaki seyahatlerin neden olduğu stresi azalttığını göstermek için yapılan bir çalışmada parlak ışıktan faydalanarak altı zaman noktası boyunca doğuya

doğru katedilen mesafe taklit edilmiş ve deneklere beş gün boyunca 10 mg melatonin verilmiştir. Her gün yapılan ankette plasebo grubuna göre melatonin verilen grupta stresin (yorgunluk, asabiyet, şaşkınlık, depresyon ve gerginlik) daha az olduğu saptanmıştır. Vardiyalı işçilerde plasebo ile karşılaştırıldığında gece çalışılan hafta süresince arzulanan yatma vaktinde verilen melatoninin gece vardiyası işçilerinde, artan uyku ve gün içi uyanıklılığa neden olduğu gösterilmiştir. Arzulanan yatma vaktinde melatonin (5 mg) uyku sorunu çeken kör deneklerin üçte biri üzerinde fayda sağlamıştır. Başlıca etki uyku başlangıç zamanının sabitlenmesidir (Çam ve Erdoğan 2003).

Yaşam süresinin melatoninle uzatılabilmesinin, bağışıklık sisteminin olumlu yönde düzenlenmesinden veya beyin opioid sistem aracılığıyla melatoninin stres giderici özelliklerinden ileri geldiği gibi görüşler vardır. Melatoninin yaşlanma belirtilerini azaltacağını savunan başka bir görüşe göre; yaş ilerledikçe, melatoninin serum düzeyindeki azalma gibi, sirkadian spontan uyarı sistemi de azalan bir değişim kapasitesine sahiptir. Egzojen melatoninin sirkadian spontan uyarı sisteminin değişim kapasitesini yine bu sisteme geri besleme sağlamak suretiyle arttıracağı savunulmaktadır (Çam ve Erdoğan 2003).

1.2.3. Melatonin ve Obezite

Çocuklarda ve ergenlerde (1–20 yaş) görülen nokturnal melatonin düşüşünün vücut ağırlığıyla ve vücut yüzey alanı ile korelasyon içinde olduğu fakat daha ileri yaşlarda bu korelasyonun devam etmediği kaydedilmiştir. Çocuk ve ergenlerin serum melatonin düzeyleri ile vücut ağırlıkları arasındaki bu negatif korelasyon, bu periyotta serum melatonin seviyesinde gözlenen düşüşün vücut ebatlarının artmasından kaynaklandığını düşündürmüştür (Çam ve Erdoğan 2003).

1.2.4. Melatonin ve Kanser

Melatoninin kanser hücreleri üzerine olan saf anti-kanser etkinliği de gösterilmiştir. Ca-kalmodulin aktivasyonu hücre siklusunda G0 fazından bölünme aşamasına geçişte ve S ve M fazlarının başlamasında önemli görevler üstlenmektedir. Melatonin ise kalmodülini kalsiyumdan uzaklaştırarak hücre siklusunu yavaşlatır. Bu etkisini kanser hücreleri üzerinde de göstererek tümörün büyümesini yavaşlatıp

(antimitojenik) adeta kanser hücrelerini uyutur. Yeni gelişen bir araştırma konusu olan epigenetik düzenlemelerin kronik hastalıklar ve kanserle ilişkisi ayrıntılı olarak incelenmiş ve bozulmuş epigenetik mekanizmaların kanser patogenezinde önemli rol oynadığı ortaya koymuştur. DNA dizisinde kodlanmayan, nesilden nesile aktarılabilen ve gen ekspresyonunu doğrudan etkileyen epigenetik mekanizmaların, kanser oluşum sürecinde TSG (Tumor Supressor Gene, Tümör Baskılayıcı Gen) suskunlaşmasına neden olduğu ve hücrelerdeki protoonkogen/TSG dengesini bozduğu açıkça gösterilmiştir. Son yıllarda artan çalışmalar melatoninin önemli bir epigenetik düzenleyici olduğunu ortaya koymuştur (Topal ve ark. 2009).

Günümüzde ise melatonin ve kanser çalışmalarının büyük çoğunluğu meme kanseri modelleri üzerinde yapılmaktadır. Mevcut çalışmalar melatoninin gece uygulamalarının kanserde daha başarılı sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur. Kanser gelişiminde melatoninin gece salgısının bozulmasının önemli olduğunu düşündüren veriler elde edilmiştir. Özellikle gece ışık altında çalışan kadınlarda kanser insidansının arttığı ortaya konmuştur. Hatta ışık yoğunluğunun derecesiyle tümör büyüme hızı arasında doğru orantının varlığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Topal ve ark. 2009).

1.2.5. Melatonin ve İmmün Sistem

Melatoninin bağışıklık sistemini güçlendirici etkisi sadece kansere karşı değil, başka birçok hastalığa karşı da organizma savunmasına katkı sağlar. Yapılan araştırmalarda melatoninin, interlökin–2, interferon-gama gibi sitokinlerin salgısını artırarak immün sistemin en önemli komponentlerinden olan T yardımcı lenfositlerin aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında özellikle kansere karşı savunmada önemli bir immün sistem hücresi olan doğal öldürücü hücrelerin de artışına yol açtığı bildirilmiştir. Ayrıca granülosit-monosit koloni uyarıcı faktörün salgısını artırdığı, interlökin–1 (IL-1), tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF-α), dönüştürücü büyüme faktörü-beta (transforming growth factor), kök hücre faktörü gibi sitokinlerin gen ekspresyonlarını kontrol ettiği ve immun hücrelerin apoptozisinin güçlü bir inhibitörü olduğu ortaya konmuştur (Topal ve ark. 2009).

1.3. İnsülin Direnci (İnsülin Rezistansı, IR)

İnsüline normalde cevap veren yağ, karaciğer, iskelet kası, kalp kası gibi hedef organlarda insülinin sinyal yolunda yetersizlik olması ve biyolojik yanıtın alınması için daha fazla insülin gereksinimi olma hali, insülin direnci olarak tanımlanmıştır (Henry 1996).

İnsülin direnci (IR), metabolik sendromun temelindeki esas patolojik olaydır (Davis 1996). Prospektif çalışmalar hiperinsülinemi ve IR'nin, bozulmuş glukoz toleransı geliştirdiğini ve bu glukoz tolerans bozukluğunun da tip 2 diabetes mellitusun öncüsü olduğunu göstermiştir (Yorgancı-Koyuer 2005). Yüksek risk gruplarında yapılan çalışmalar insülinin etkisindeki kalıtımsal defektin, glikojen sentez yolunda veya muhtemelen glukoz transportundaki bir anormallikten kaynaklandığını göstermektedir (Yorgancı-Koyuer 2005).

İnsülin, hepatik glukoz yapımını inhibe ederek ve iskelet kasında glukoz kullanımını stimüle ederek kan glukozunu düşürür. İnsülinin her iki etkisi de glukoz tolerans bozukluğu olanlarda ve tip 2 diabetes mellituslu kişilerde bozulmuştur (Yorgancı-Koyuer 2005). IR nedeniyle kasta glukoz kullanımı belirgin olarak bozulur ve postprandial plazma glukoz konsantrasyonlarında önemli yükselmeler görülür. Mevcut hiperinsülinemi ise açlık glukoz konsantrasyonlarını ve hepatik glukoz yapımını normal sınırlar içinde tutabilir. Ancak IR'nin yeterince ağırlaşmasıyla kompansatuar hiperinsülinemi açlık glukoz düzeylerini normal sınırlar içinde tutmak için yeterli olmaz. Açlık ve postprandial hipergliseminin gelişmesi β-hücre sekresyonunu daha da stimüle eder ve ortaya çıkan hiperinsülinemi insülin reseptör sayısını azaltarak (dovn regülasyon) ve postreseptör olaylarda insülinin etkilerini bozarak IR'yi daha da artırır. Bazı kişilerde daha çok insülin salgılanması için β-hücresinin devamlı uyarılması, beta-hücre fonksiyonunda bozukluğa yol açar. Çalışmalar, kronik hipergliseminin, insülin sekresyonundaki edinilmiş defektten sorumlu olabileceğini göstermiştir. Hipergliseminin insülin sekresyonunda progresif bozukluğa yol açtığı kişilerde, muhtemelen beta-hücre fonksiyonunda altta yatan bir genetik bozukluk vardır ve sürekli hiperglisemi bunun açığa çıkmasına neden olmaktadır. İnsülin eksikliğinin ortaya çıkması, insülin etkilerindeki postreseptör defektlerin ağırlaşmasıyla birliktedir. Glukoz metabolizmasındaki pek çok intrasellüler olay (glukoz transportu, glikojen sentetaz, privat dehidrogenaz)

dolaşımdaki insüline bağlıdır. İnsülin cevabı yetersiz hale gelirse, glukoz-transport sistem aktivitesi ciddi derecede bozulur ve glukoz metabolizmasındaki bazı önemli enzimatik basamaklar baskılanır. Ek olarak, insülinin lipoliz üzerindeki engelleyici etkisi ortadan kalkar. Bu noktada plazma serbest yağ asitleri yükselir, serbest yağ asidi oksidasyonu artar. Serbest yağ asitlerinin oksidasyonu intrasellüler glukoz kullanımını bozar (Yorgancı-Koyuer 2005).

Hem diyabetik hem de diyabetik olmayan obez kişilerde, obezite ile insülin direnci arasında güçlü bir ilişki vardır. Obezite, yağ dokusunun artmasını gösterir. Obezite ile ilişkili IR'nin bir açıklaması, bazı kişileri diğerlerine göre daha çok insülin dirençli hale getiren faktörlerin yağ dokusunca salınmasıdır. Bu adipozit ürünleri TNF-α, CRP, IL-6, IL-2, leptin, ghrelin, resistin ve adiponektin'dir (Yorgancı-Koyuer 2005).

Yağ kitlesi arttıkça insülin direncininin ortaya çıkması ile ilişkin en olası aday faktörler arasında, serbet yağ asitleri (SYA), TNF-α, leptin yer almaktadır (Yorgancı-Koyuer 2005). İnsülin direnci ile ilişkili olan viseral obeziteli hastalarda, sialik asit, CRP, IL-2 ve IL-6 gibi akut faz proteinlerinde bir artış olur (Yorgancı-Koyuer 2005).

Obezitede başta gelen değişiklik, adipositlerde triaçilgliserol birikimi olarak kabul edilmekte ve artmış adipoz doku kitlesi ile ilişkili bir faktörün diğer dokularda insülin direnci gelişmesine yol açtığı düşünülmektedir. En belirgin aday, uygunsuz olarak artan SYA konsantrasyonlarıdır. Dolaşıma SYA dağıtımının artmasının insülin direncini başlatabileceği gösterilmiştir. Adipositlerden lipoliz ile serbestleşen SYA'nın dolaşımdaki düzeyleri obezitede artar (Yorgancı-Koyuer 2005).

IR, çeşitli tekniklerle belirlenebilmektedir. Öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği, IR'nin tespitinde altın standart kabul edilir; ancak karmaşık ve uygulaması pratikte güç bir işlem olduğu için, IR yüksek olan populasyonlarda yaygın kullanım için uygun değildir. İnsülin direnci için homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment-IR) diyabetik olan ve olmayan kişilerde, kişide ölçülen glukoz ve insülin değerleri kullanılarak beta hücre fonksiyonunu ve insülin direncini pratik bir sekilde inceleme imkânı sağlayan bir modeldir (Laakso 1993). Türk toplumunda HOMA'nın 2,4-2,7'nin üzerindeki değerlerinin insülin direncini gösterdiği de bazı yayınlarda bildirilmiştir (Hatun 2003). HOMA'ya benzer şekilde

normoglisemik ve hiperglisemik kişilerde uygulanabilen diğer bir ölçüm tekniğide kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksidir (QUICKI). QUICKI= 1/[log(AI)+log(AG)] olarak hesaplanır. Birçok araştırmacı QUICKI'nın insülin duyarlılığını tanımlamada HOMA'dan daha üstün olduğunu düşünmesine rağmen her iki sonuç birbirleri ile iyi bir şekilde koreledir (Kauffman Castracane 2003). Klinik uygulamada, IR genellikle abdominal obezitenin varlığı ile kendini gösterebilir. Bu direncin en önemli nedenlerinden birisi dokulardaki aşırı yağ birikimidir. İnsülin direnci vücut yağı arttıkça yükselmektedir. VKİ 30 kg/m^2 ve üzerinde olan bireylerde postprandiyal hiperinsülinemi ve düşük insülin duyarlılıkları görülmektedir. Ancak VKİ 25-29 kg/m^2 arasında olan fazla kilolu kişilerde de insülin direnci gelişebilmektedir (Grundy 2004).

1.4. Dehidroepiandrosteron (DHEA)

1.4.1. DHEA'nın Biyokimyası ve Fizyolojisi

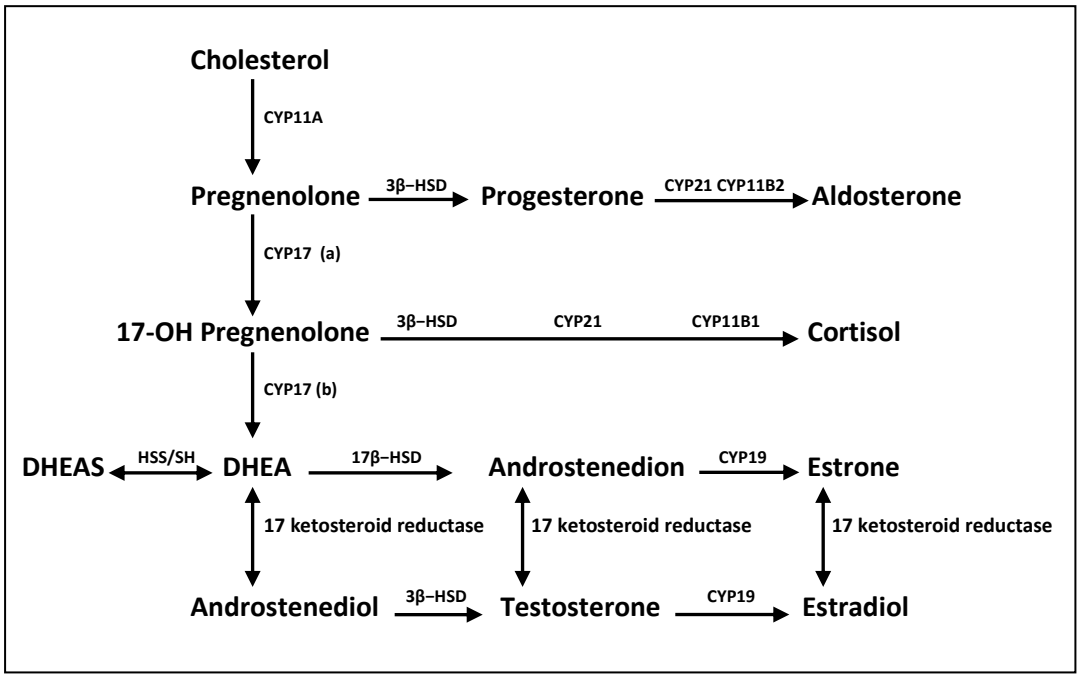
DHEA ve DHEA-Sulphate (DHEA-S) sürrenalin zona retikülarisinden salgılanan 19 karbonlu (C19) iki steroid hormondurlar. Bu hormonlar tüm C19 steroidlerinde olduğu gibi kolesterol metabolizması ürünü olup adrenal korteksin mitokondri iç zarı üzerinde bulunan ve son derece aktif olan CYP11A (sitokrom P-450) tarafından üretilirler. İnsanlarda; DHEA ve DHEA-S dolaşımda (kanda) en bol bulunan steroid hormonlardır (Perrini ve ark. 2005).

Rolleri tam olarak aydınlatılamamıştır. DHEA-S her dokuda kolayca DHEA'ya dönüştürülür. Dolayısı ile muhtemelen DHEA-S, DHEA için bir rezervuar (öncül) olarak hizmet etmektedir.

DHEA, testosteron ve östrojenlerin öncül maddeleri 17-hidroksipregnenolondur.

Sit. P-450 tarafından katalize edilen bir reaksiyon ile 17α-hidroksiprogesteron aldolaz enzimi etkisiyle 17-hidroksipregnenolondan bu hormonlar üretilmektedir (Şekil 1.3). Araştırmacılar; bu enzimin aktivitesindeki azalmanın, DHEA ve testosteron düzeylerinde azalmaya yol açtığını öne sürmüşlerdir. Genellikle DHEA ve DHEA-S zayıf androjenler olarak adlandırılırlar. Ancak, androjen reseptörüne bağlanmaları ile ilgili hiçbir kanıt yoktur. Bu nedenle DHEA ve DHEA-S'nin

intrinsik androjenik aktivitesi çok azdır veya hiç yoktur. Ancak, bu iki hormon androstenedion'a dönüşürler ve karaciğer ve diğer hedef dokulara östrojen ve androjenlerden daha güçlü etki yaparlar.



Şekil 1.3. Basitleştirilmiş steroid sentezyolu. CYP11A = 20,22 hidroksilaz, 20,22-desmolaz;CYP11B1 = 11β hidroksilaz; CYP11B2 = 11β hidroksilaz, 18-hidroksilazve 18-oksidaz; CYP17(a) = 17α hidroksilaz (P-450c17 tarafından katalize edilir); CYP17 (b) = 17α-hidroksiprogesteron aldolaz (P-450c17 tarafından katalize edilir); CYP19 = aromataz; CYP21 = 21 hidroksilaz; DHEA = dehidroepiandrosteron; DHEA-S = DHEA sulfat; 3β-HSD = 3β-hidroksisteroid dehidrogenaz; 17β-HSD = 17β-hidroksisteroid dehidrogenaz; HSS = 3β-hidroksisteroid sülfotransferaz; SH = sülfohidrolaz. (Dhatariya ve Nair 2003)

Bu dönüşümler 3-hidroksisteroid dehidrogenaz/5-4 izomeraz, 17-hidroksisteroid dehidrogenaz, 5α-redüktaz ve aromataz gibi steroidojenik metabolik enzimlerin doku aktivitelerine bağlıdır (Dhatariya ve Nair 2003, Traish ve ark. 2011).

DHEA ve DHEA-S büyük miktarlarda üretilen seks steroidlerinin adrenal öncülleridirler. Aktif form olan DHEA periferal dokularda intrakrin(hormonun salınmadan aynı hücre içinde etkisini gösterme tarzı) bir etki oluşturur. Hem DHEA hem de DHEA-S plazmada albümine bağlı olmalarına rağmen DHEA-S daha sıkıca bağlanır. DHEA-S, SHBG (sex hormone-binding globülin)'ye bağlı değildir.

DHEA'nın yarılanma ömrü 1-3 saat arası iken ve dolaşımdan hızla temizlenirken DHEA-S'nin 10-20 saatlik bir yarılanma ömrü vardır ve daha yavaş bir hızda plazmadan temizlenir (Dhatariya ve Nair 2003).

Aşırı kilo ve santral obezite ile plazma DHEA ve DHEA-S düzeyleri arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır.

Nitekim çeşitli klinik çalışmalar DHEA tedavisinin vücut yağını azalttığını ve yağsız vücut kitlesini artırdığını göstermiştir (Hernandez-Morante ve ark. 2006).

DHEA sirkadiyen ritmi kortikotropin sekresyonuna bağlıdır.

DHEA'nın kardiyovasküler koruyucu etkileri olduğu bilinmektedir. Bu etkilerini plazma membranında bulunan G-protein reseptörleri aracılığıyla artan endotelyal NO sentezi ile yaptığı bilinmektedir.

Plazma DHEA seviyesi primatlarda uzun yaşamla da ilişkilidir. Özellikle erkeklerde DHEA-S düzeyi ile herhangi bir hastalıktan ölüm arasında negatif bir ilişki bulunduğu kaydedilmiştir.

Bu güne kadar yapılan çalışmalarda, yaşlılık, immün yetmezlik, obezite, sistemik lupus erythematosus, demans, romatoid artrit, diyabet ve kanser gibi çeşitli hastalıkların DHEA düzeyinde değişikliğe yol açtığı bulunmuştur (Legrain 2003, Perrini ve ark. 2005).

DHEA ve DHEA-S'nin ikisi de bağımsız olarak beyinde üretilmekte olup, bu sentez adrenal DHEA sekresyonunu kontrol eden faktörlerden etkilenmemektedir (Perrini ve ark. 2005).

Pregnenolon ve onun sülfatlı esterinin DHEA'nın prekürsörü olduğu bilinmektedir. Fakat pregnenolonun nöral dokuda nasıl üretildiği hala bilinmemektedir. Yine, DHEA'nın beyindeki fonksiyonu da halen bilinmemektedir (Perrini ve ark. 2005).

DHEA, major inhibitör nörotransmitter olan γ-aminobütirik asit reseptörleri üzerinde antagonist rol oynamaktadır (Perrini ve ark. 2005).

DHEA'nın ratlara verildiğinde hipotalamik serotonin düzeyini artırdığı bulunmuştur (Perrini ve ark. 2005).

Erkeklerde testisten üretilen endojen androjenler DHEA'nın azalan etkilerini kompanze etmektedirler (Perrini ve ark. 2005).

Cinsiyet hormonlarının her iki cinste de ruhsal durum ve esenlik üzerinde önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir. Bu hormonların seviyesinin yaşlanmayla birlikte azalmasından ve buna paralel olarak da zihinsel fonksiyonlarda bozulma meydana gelmesinden dolayı DHEA replasman tedavisinin yararlı olacağı düşünülmektedir (Dhatariya ve Nair 2003).

DHEA tedavisinin endojen opioid olan β endorfin düzeyini artırdığı ve bununla beraber iyilik halinde de bir artış olduğu bulunmuştur (Perrini ve ark. 2005).

İnsanlarda yapılan uzun süreli epidemiyolojik çalışmalarda yaşlı kadınlardaki duygu-durum halinin DHEA ile korelasyon gösterdiği ve depresyonda DHEA düzeyinin düşük olduğu bulunmuştur (Perrini ve ark. 2005).

DHEA, periferal hedef dokulardaki etkilerini ya dolaylı olarak androjen, östrojen veya her ikisine birden dönüşerek, ya da direkt bir steroid hormon olarak nükleer veya membran reseptörünü etkileyerek gösterir. İnsanlarda DHEA sekresyonu yaşam boyu karakteristik bir değişiklik gösterir (Perrini ve ark. 2005). DHEA düzeyi doğumda yüksektir, ancak birkaç ay içinde hızla düşer. Düzeyleri 8-10 yaşındaki çocuklarda artmaya başlar. 2.dekadın (10-20 yaş arası) ortasında veya sonunda pik yapar. 80 yaşından sonra her dakatta DHEA seviyesi %10 oranında azalır (Hernandez-Morante 2006). Serum DHEA konsantrasyonu cinsiyet, etnik köken ve çevresel faktörlerle de değişiklik gösterir.

DHEA'nın sıçan ve farelerdeki uygulaması visseral yağ birikimini azaltır ve deneysel diyetle indüklenen obezite ve/veya Tip II diyabet modelinde insülin direncini iyileştirir. Buna ilave olarak, son invitro çalışmalar, DHEA'nın NO sentezini arttırarak endotel fonksiyonu iyileştirme kapasitesine sahip olduğunu göstermiştir (Perrini ve ark. 2005).

DHEA-S'nin üç etki mekanizması olduğu gösterilmiştir. Bunlar; DHEA ve DHEA-S'nin testosteron ve estradiolün öncülü olması, DHEA-S'nin nörotransmitter reseptörleri ile spesifik etkileşim üzerinden nöronal eksitabilite yapan bir nörosteroid olması ve DHEA'nın bir Ca-K kanal aktivatörü olmasıdır (Legrain 2003).

DHEA'nın insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür (Hernandez-Morante 2006).

Abdominal yağ birikimi yaşla birlikte artar ve abdominal obezite artışının insülin rezistansı, diyabet ve ateroskleroz gelişiminde risk artışına sebep olduğunu gösteren birçok kanıt vardır. Yetersiz egzersiz ve aşırı beslenmeye ek olarak, hormonal/metabolik değişiklikler genellikle orta ve ileri yaşta ortaya çıkan abdominal yağlanma artışına katkıda bulunmaktadır. Böyle bir değişiklik adrenal hormon (DHEA) üretimini de düşürür (Villareal ve Holloszy 2004).

Ratlarda DHEA hem yüksek yağlı diyetle indüklenen insülin rezistansında, hem de artan yaşla ortaya çıkan insülin yanıtındaki azalmada koruyucu etkiye sahiptir. Bu bulguların muhtemel anlamı DHEA'nın, steroid hormon nükleer reseptör ailesine ait bir transkripsiyon faktörü olan PPAR aktivatörü olmasıdır.

PPAR'ın aktivasyonu yağ asit transport proteinlerin transkripsiyonel upregulasyonunu indükler. Bu da yağ asitlerinin hücre içine girişini ve yağ asitlerinin oksidasyonu ile ilgili enzimleri uyarır. PPAR aktivasyonu yağ asit sentezinin ve asetil koenzim A karboksilaz ekspresyonunun azalması ile sonuçlanır. Bu adaptasyonlar yağ oksidasyonunu artırır ve yağ depolanmasını azaltır. PPAR yokluğunda ve PPAR(-/-) farelerde, geç başlangıçlı obezite ile meydana gelir. DHEA reçetesiz yaygın bir besin takviyesi olarak kullanılabilir. Ancak insanlardaki abdominal obezitede DHEA azalması olup olmadığı bilinmemektedir (Villareal ve Holloszy 2004).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

Bu çalışma 18–65 (ortalama 40,03±8,47) yaşları arasında toplam 33 obez birey (16 erkek, 17 kadın) ile 18–65 (ortalama 28,76±6,22) yaşları arasında hiçbir şikâyeti ve bulgusu olmayan toplam 33 obez olmayan kontrol (15 erkek, 18 kadın) grubu üzerinde gerçekleştirildi. Obezler, şerit mezura ve baskül kullanılarak VKİ>35 kg/m^2 olan kişilerden seçildi. Obez olmayan normal kilolu kontrol grubu da yine şerit mezura ve baskül kullanılarak VKİ<25 kg/m^2 olan kişilerden seçildi. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, hipertansiyon, diyabet, heredite ve sigara kullanımları sorgulandı.

Çalışma için Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dekanlığı'nın 27.10.2010 tarih ve 2010-141 sayılı kararı ile Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyon Kararı alındı.

Obez ve obez olmayan normal kilolu grubuna ait yaş, boy, kilo, VKİ, bel ve kalça ölçüm sonuçları Çizelge 2.1'de verilmiştir.

Çizelge 2.1. Obez ve Normal kilolu grubuna ait yaş, boy, kilo, VKİ, bel ve kalça değerleri.

Parametre	**Grup**	**n**	**$\bar{X}$**	**±SD**	**p**
YAŞ	Obez	33	40,03	8,47	<0.05
	Normal kilolu	33	28,76	6,22	
BOY	Obez	33	1,65	0,09	<0.05
	Normal kilolu	33	1,70	0,08	
KİLO	Obez	33	100,36	12,36	<0.001
	Normal kilolu	33	61,12	9,09	
VKİ	Obez	33	36,68	2,49	<0.001
	Normal kilolu	33	21,18	2,30	
BEL	Obez	33	113,12	9,83	<0.001
	Normal kilolu	33	80,52	7,67	
KALÇA	Obez	33	121,73	8,29	<0.001
	Normal kilolu	33	96,03	7,01	

Obez kişilerin seçiminde obeziteden başka şikâyeti olanlar; obez olmayan normal kilolu grubunun seçiminde de herhangi bir şikâyeti olanlar çalışmaya alınmadı.

2.2. Yöntem

2.2.1. Kan Örneklerinin Alınması

Obez ve normal kilolu kişilerden bir gece açlığından sonra sabah aç karnına kan örnekleri alındı ve oda sıcaklığında pıhtılaşmaya bırakıldı. Kan oda sıcaklığında pıhtılaştıktan sonra bekletilmeden sanrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Bu serum örneklerinden glukoz ve lipid parametreleri aynı gün çalışıldı. Diğer parametreler için ayrılan serum örnekleri -80^{0}C de çalışma gününe kadar saklandı.

2.2.2. Melatonin (Melatonin Sülfat) Çalışılması

Çalışma Prensibi: Melatonin sülfat, eliza yöntemiyle çalışan TSZ ELISA marka kit kullanılarak (Kat no: HU9342) ölçüldü. Test prensibi kısaca şu şekildedir: Standartlar ve ansan serum numuneleri insan melatonin sülfat antikorları ile kaplanmış kuyucuklarda inkübe edilir. İnkübasyon ve yıkamanın ardından HRP konjugatı eklenir. İkinci bir inkübasyon ve yıkamanın ardından kuyucuklara substrat solüsyonları (sırasıyla Kromojen Substrat A ve Kromojen Substrat B) eklenerek konjugat substrat reaksiyonu oluşması sağlanır. Daha sonra reaksiyon asidik solüsyon (stop solüsyonu) eklenerek durdurulur. Meydana gelen sarı renk 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Absorbanslar melatonin sülfatkonsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Standart melatonin sülfatkonsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart eğrisi çizilir. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin melatonin sülfatkonsantrasyonları ng/ ml cinsinden hesaplanır.

2.2.3. Dehidroepiandrosteron (DHEA) Çalışılması

DHEA, eliza yöntemiyle çalışan DRG marka kit kullanılarak (Kat no: EIA-3415) ölçüldü. Test prensibi kısaca şu şekildedir: Standartlar, kontrol örnekleri ve insan serum numuneleri poliklonal anti-DHEA antikorları ile kaplanmış kuyucuklara eklenir. Ardından her kuyucuğa Enzim Konjugat eklenerek inkübe edilir. Yıkamanın

ardından her kuyucuğa substrat solüsyonu (TMB) eklenerek reaksiyon oluşması sağlanır. Reaksiyon asidik solüsyon (stop solüsyonu) eklenerek durdurulur. Meydana gelen sarı rengin absorbansı 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Absorbanslar DHEA konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Standart DHEA konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart eğrisi çizilir. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin DHEA konsantrasyonları ng/ml cinsinden hesaplanır.

2.2.4. İnsülin Direnci (IR)'nin Bulunması

İnsülin kemilüminans yöntemle ölçüm yapan, Beckman Coulter DXI 800 cihazında kantitatif olarak ölçüldü. Daha sonra açlık glukoz ve insülin değerlerine göre HOMA hesaplama yönteminden faydalanılarak IR hesaplandı (Yorgancı-Koyuer 2005).

$$\text{HOMA-IR indeksi} = \frac{\text{Açlık insülin (μU/ml) X Açlık glukozu (mmol/L)}}{22,5}$$

2.2.5. Glukoz, High Density Lipoprotein (HDL), Low Density Lipoprotein (LDL), Total Kolesterol, Trigliserit Çalışılması

Glukoz, HDL, LDL, Total kolesterol ve trigliserit; spektrofotometrik yöntemle enzimatik metot ile ölçüm yapan orijinal Beckman ticari kitleri kullanılarak Beckman Coulter DXC 800 cihazında kantitatif olarak ölçüldü.

2.2.6. İstatistiki Analiz

İstatistiki analiz "SPSS 15.0" paket programı kullanılarak yapıldı (SPSS 15.0). Çalışmamızda gruplara ait sonuçlar X±SD olarak verildi. Anlamlılık seviyesi $p<0.05$ olarak kabul edildi. Öncelikle obez ve kontrol gruplarına ait verilerin normal dağılıma uygunluk analizleri Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile yapıldı. Normal dağılım gösteren (yaş, bel çevresi, kalça çevresi, kilo, boy) için bağımsız t testi yapıldı. Normal dağılım göstermeyen parametreler (VKİ ve DHEA) için ise nonparametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametreler arası korelasyon için "Pearson korelasyon testi" kullanıldı.

3. BULGULAR

Obez ve obez olmayan normal kilolu grubuna ait glukoz, trigliserit, total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterol değerleri çizelge 3.1'de verilmştir.

Çizelge 3.1. Obez ve normal kilolu grubuna ait glukoz, trigliserit, total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterol değerleri.

Parametre	Grup	n	$\bar{X}$	±SD	p
Glukoz	Obez	33	116,97	18,01	<0.001
	Normal kilolu	33	101,33	9,33	
Trigliserit	Obez	33	168,81	11,06	<0.001
	Normal kilolu	33	107,52	7,19	
T. kolesterol	Obez	33	244,91	48,00	<0.001
	Normal kilolu	33	206,48	31,93	
HDL kolesterol	Obez	33	51,03	11,93	<0.05
	Normal kilolu	33	57,61	14,11	
LDL kolesterol	Obez	33	159,67	39,11	<0.001
	Normal kilolu	33	126,88	28,41	

Obez ve normal kilolu gruplarına ait DHEA, melatonin, insülin ve IR parametrelerinin sonuçları çizelge 3.2'de verilmiştir. DHEA ve melatonin düzeyleri için yaş düzeltmesi yapılmıştır.

Çizelge 3.2. Obez ve normal kilolu gruplarına ait DHEA, melatonin, insülin ve IR değerleri

Parametre	**Grup**	**n**	**$\bar{X}$**	**±SD**	**p**
DHEA	Obez	33	11,77	1,18	>0.05
	Normal kilolu	33	12,48	1,18	
Melatonin	Obez	33	115,52	9,00	>0.05
	Normal kilolu	33	129,47	9,00	
İnsülin	Obez	33	8,88	4,75	<0.001
	Normal kilolu	33	3,77	1,74	
IR	Obez	33	2,61	1,54	<0.001
	Normal kilolu	33	0,93	0,42	

Çizelge 3.2'de görüldüğü gibi her iki gruba ait DHEA ve melatonin düzeyleri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çizelgede verilen DHEA düzeyleri yaşa göre yapılan düzeltme sonucu bulunan değerlerdir. Yaşa göre düzeltme yapmadan önce obez gruba ait DHEA düzeyleri normal kilolularınkinden anlamlı oranda düşük bulundu. Ancak, DHEA düzeyi yaşla önemli değişiklik gösterdiğinden ve vaka bulmanın zorluğundan dolayı çalışmamızda obez grupla obez olmayan normal kilolu grup arasında anlamlı yaş farkı olduğu için sonuçlar yaşa göre düzeltilerek verildi.

Obez kişilere ait T. kolesterol ve trigliserit düzeyleri normal kilolulara göre daha yüksek HDL kolesterol düzeyleri ise daha düşük bulunmuştur.

Obez kişilere ait insülin düzeyleri ve insülin rezistansı normal kilolu kontrol grubuna göre istatistiki açıdan önemli derecede yüksek bulunmuştur.

Obez gruba ait parametreler arasındaki korelasyonlar çizelge 3.3'de ve normal kilolu grubuna ait parametreler arasındaki korelasyonlar çizelge 3.4'de verilmiştir.

Çizelge 3.3'de görüldüğü gibi obez grupta LDL kolesterol-total kolesterol, glukoz-insülin direnci, trigliserit-total kolesterol, HDL kolesterol-total kolesterol, DHEA-kalça, insülin-insülin direnci, melatonin-kalça, bel-VKİ, kilo-VKİ, boy-bel, kilo-bel, kilo-boy arasında anlamlı pozitif korelasyon; HDL kolesterol-bel, HDL kolesterol-kilo, DHEA-trigliserit, DHEA-yaş, melatonin-bel, yaş-kalça arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur.

Çizelge 3.4'de görüldüğü gibi normal kilolu grubuna ait total kolesterol-LDL kolesterol, boy-LDL kolesterol, kilo-LDL kolesterol, glukoz-trigliserit, bel-trigliserit, kilo-trigliserit, insülin-insülin direnci, bel-VKİ, kalça-VKİ, kilo-VKİ, bel-kalça, bel-kilo, kalça-kilo, boy-kilo arasında anlamlı pozitif korelasyon; HDL kolesterol-trigliserit arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur.

Her iki grupta diğer parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

Çizelge 3.3. Obez gruba ait parametreler arasındaki korelasyonlar

	LDL	GLUKOZ	HDL	TRİGLİSERİT	TKOL	DHEA	INSULIN	MELATONİN	VKİ	BEL	KALÇA	BOY	KİLO	IR	YAŞ
LDL	1 33														
GLUKOZ		1 33													
HDL			1 33												
TRİGLİSERİT				1 33											
T.KOLESTEROL	.942** .000		.427* .013	.474** .005	1 33										
DHEA				-.342* .049		1 33									
INSULIN							1 33								
MELATONİN								1 33							
VKİ									1 33						
BEL			-.406* .019					-.390* .025	.435* .011	1 33					
KALÇA						371* .034		.439* .011			1 33				
BOY										.671** .000		1 33			
KİLO			-.407* ,019						.501** ,003	.818** ,000		.846** ,000	1 33		
IR		.454** .008					,970** .000							1 33	
YAŞ						-.600** ,000					-.400* ,021				1 33

Çizelge 3.4. Normal kilolu kontrol grubuna ait parametreler arasındaki korelasyonlar

	LDL	GLUKOZ	HDL	TRİGLİSERİT	TKOL	DHEA	INSULIN	MELATONİN	VKİ	BEL	KALÇA	BOY	KİLO	IR	YAŞ
LDL	1 33														
GLUKOZ		1 33													
HDL			1 33												
TRİGLİSERİT		**.353*** **.044**	**-.417*** **.016**	1 33											
T.KOLESTEROL	**.913**** **.000**				1 33										
DHEA						1 33									
INSULIN							1 33								
MELATONİN								1 33							
VKİ									1 33						
BEL				**.419*** **.015**					**.786**** **.000**	1 33					
KALÇA									**.669**** **.000**	**.656**** **.000**	1 33				
BOY	**.373*** **.032**											1 33			
KİLO	**.353*** **.044**			**.351*** **.045**					**.781**** **.000**	**.729**** **.000**	**.608**** **.000**	.698** .000	1 33		
IR							**.978**** **.000**							1 33	
YAŞ															1 33

4. TARTIŞMA

4.1. DHEA Bulgularının Tartışılması

Çizelge 3.2'de görüldüğü gibi, çalışmamızda obez kişilere ait DHEA düzeyleri normal kilolu kişilerinkinden biraz düşük bulunmuş ancak aradaki fark istatistiki açıdan anlamlı değildir.

Çalışmamızda obezlerde DHEA düzeyi ile VKİ arasında herhangi bir korelasyon da bulunamadı. Ancak, obezlerde DHEA ile trigliserit düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu. Bu bulgu, DHEA'nın trigliserit sentezi üzerinde negatif etki göstermesi açısından önemli bir bulgudur ki bu bulgu literatür bulgularına da uymaktadır (İşbilen ve ark. 2007).

Literatürde, DHEA'nın vücut yağ oranı ve vücut bileşimi üzerine etkilerini araştıran çeşitli çalışmalar bulunmakla beraber doğrudan obez kişilerde DHEA düzeyini ölçen herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Ancak, deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar DHEA kullanımının kilo alımını engellediği hatta kilo kaybını sağladığını göstermiştir (Gansler ve ark. 1985, Kurzman ve ark. 1990). Bununla beraber bazı çalışmalarda böyle bir ilişki bulunmadığı kaydedilmiştir (Herranz ve ark. 1995, Abbasi ve ark. 1998, Maccario ve ark. 1999, Kostka ve ark. 2000, Hunt ve ark. 2000).

Nestler ve ark. (1988), 28 gün süreyle sağlıklı erkeklere günde 1600 mg DHEA verdiklerinde vücut yağ oranının ve serum LDL kolesterol düzeyinin azaldığını bulmuşlardır.

Tagliaferro ve ark. (1986), DHEA asetat tedavisinin yağ asiti sentezini bozarak ve yağsız doku birikimini artırarak vücut ağırlığı, vücut bileşimi ve enerji kullanımını etkilediğini göstermişlerdir.

Villareal ve Holloszy (2004), 6 ay süre ile günde 50 mg DHEA tedavisinin yaşlı erkek ve kadınlarda yağ miktarını azalttığını, yağsız doku miktarını arttırdığını, abdominal obeziteden kaynaklanan metabolik sendromu önlediğini ve tedavisinde etkili olduğunu göstermişlerdir.

Diamond ve ark. (1996), postmenapozal kadınlarda 12 aylık DHEA tedavisinin yağ miktarında azalma dâhil çeşitli metabolik etkiler gösterdiğini kaydetmişlerdir. Aynı araştırmacılar % 10 DHEA içeren bir kremin bir yıl süre ile topikal uygulanması sonucu femoral yağda önemli oranda azalma olduğunu göstermişlerdir.

Cleary ve Zisk (1986), orta yaşlı dişi Zucker ratlarda DHEA tedavisinin önemli antiobezite etki gösterdiğini bulmuşlardır.

Barret-Conner ve Ferrara (1996), DHEA düzeyinin VKİ ile zayıf ve ters korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir.

Tagawa ve ark. (2011), DHEA'nın anti-obezite etkisinin 11β hydroxysteroid dehydrogenase type 1(11β-HSD1) inhibisyonu ile gerçekleştiğini bulmuşlardır. Sato ve ark. (2011) diyetle indüklenen obezitede ve hiperglisemide DHEA tedavisinin açlık glukoz düzeyinin düzenlenmesine katkıda bulunduğunu göstermişlerdir. Balazs ve ark. (2008) DHEA tedavisinin antiglukokortikoid (antiobezite) etkisinin 11β-HSD1'i 11β-HSD2'ye dönüştürerek gösterdiğini böylece aktif glukokortikoidleri inaktif hale dönüştürdüğünü bulmuşlardır.

Villareal ve ark. (2000), DHEA tedavisinin yaşlı kadın ve erkeklerde visseral deri altı yağ miktarını önemli oranda azalttığını böylece DHEA tedavisinin abdominal obezite ile bağlantılı metabolik sendromu önleyebildiğini bulmuşlardır.

Hernandez-Morante ve ark. (2006), DHEA-Sulphate (DHEA-S) tedavisinin adiponektin gen ifadesini arttırdığını ve obezitenin önlenmesinde bu mekanizmanın etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Aynı araştırmacılar DHEA-S tedavisinin kadınlarda supkutan yağ dokusunda erkeklerde ise visseral yağ dokusunda lipolizi arttırdığını bulmuşlardır.

Bütün bu çalışmaların aksine Nair ve ark. (2006), yaşlı erkek ve kadınlarda DHEA tedavisinin genç kişilerde beklenenin aksine çok belirgin faydalı bir etki (vücut bileşimi, fiziksel performans, insülin etkisi ve hayat kalitesi) göstermediğini bulmuşlardır. Jankowski ve ark. (2011), DHEA-S eksikliği olan yaşlı erkeklerde günde 50 mg DHEA tedavisinin santral obezite üzerine herhangi bir fayda sağlamadığını göstermişlerdir.

Morales ve ark. (1998), günde 100 mg DHEA uygulamasının yaşlı erkeklerde kilo kaybını sağladığını fakat kadınlarda etkili olmadığını göstermişlerdir.

Usiskin ve ark. (1990) ise genç obez erkeklerde kısa süreli DHEA tedavisinin (13,4-19,7 mg/kg/gün) vücut ağırlığı, vücut yağ kitlesi, yağ dağılımı, insülin sensivitesi ve lipit profili üzerine herhangi bir etkisi olmadığını göstermişlerdir.

Sonuç olarak; gerek bizim çalışmamızda gerekse yukarıdaki literatür bilgilerinden anlaşıldığı gibi obez kişilerle normal kilolu kontrollere ait DHEA düzeyleri arasında önemli bir fark bulunmasa bile çoğunlukla DHEA tedavisinin vücut yağ miktarı üzerine faydalı etki gösterdiği söylenebilir. Bununla beraber, çeşitli araştırmacıların birbirine uymayan bulguları, şahısların hormonal durumları arasındaki farklılıktan kaynaklanmış olabilir. Bu yüzden daha tatminkâr sonuçların elde edilebilmesi için daha geniş populasyonlar üzerinde çalışma yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

4.2. Melatonin Bulgularının Tartışılması

Çalışmamızda obez ve normal kilolu kişilere ait melatonin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Yine, melatonin düzeyi ile DHEA, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, total kolesterol parametreleri, IR, kilo ve VKİ arasında da herhangi bir korelasyon bulunamadı.

Literatürde obez kişilerde melatonin düzeyini ölçen ve obezlerde melatonin düzeyi ile yukarıdaki parametreler arasındaki ilişkiyi araştıran başka herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Ancak, Prunet-Marcasus ve ark. (2003), melatonin verilen ratlarda diyetle indüklenen obezitenin önemli oranda azaldığını göstermişlerdir.

Rasmussen ve ark. (1999) ve Wolden-Hanson ve ark. (2000), melatoninin verilmesi sonucu erişkin erkek ratlarda vücut ağırlığı, visseral yağ oranı, intraabdominal adiposite ve plazma leptin düzeyinin önemli oranda azaldığını göstermişlerdir.

Mitra ve Bhattacharya (2008), melatonin tedavisinin hafif diyabetlilerde serum T. kolesterol ve LDL kolesterol düzeyini azalttığını HDL kolesterol düzeyini ise artırdığını göstermişlerdir.

Literatürde melatonin ile karbonhidrat metabolizması, kan glukoz düzeyi regülasyonu ve IR arasındaki korelasyonu araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Mühlbauer ve ark. 2009, Sartori ve ark. 2009, Lyssenko ve ark. 2009, Bouatia-Naji ve ark. 2009). Örneğin, Bertuglia ve Reiter (2009), melatoninin hamsterlerde kronik intermittant hipoksiden kaynaklanan mikrovasküler hasarı ve insülin rezistansını azalttığını kaydetmişlerdir.

Nogueira ve ark. (2011), melatonin eksikliğinin gece vakti hepatik insülin rezistansını artırdığını göstermişlerdir.

Contreras-Alcantara ve ark. (2010), melatonin reseptör tip-I eksikliği oluşturulan ratlarda insülin direncinin arttığını ve glukoz toleransının bozulduğunu göstermişlerdir.

DHEA ve melatoninin her ikisinin de plazma düzeyleri yaşla birlikte çok önemli azalma göstermektedir. Dolayısı ile bu azalmanın çok önemli metabolik sonuçlarının olması normaldir.

Literatürde DHEA ile melatonin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışmaya da rastlayamadık. Bu her iki hormonun da obezite ile ilişkileri ayrı ayrı araştırıldığı halde her ikisi arasındaki ilişkinin daha detaylı araştırılmasının gerektiği kanaatindeyiz.

4.3. İnsülin Direnci (IR) Bulgularının Tartışılması

Çalışmamızda obez kişilere ait IR düzeyi kontrollere göre önemli oranda yüksek bulundu. Obezlerde IR düzeyinin yüksek olduğu bilinmektedir. Dolayısı ile bu bulgumuz literatür bulgularına uymaktadır (Korugan ve ark. 2000, Ergün 2003). Ancak, çalışmamızda DHEA düzeyi ile IR ve melatonin düzeyi ile IR arasında herhangi bir korelasyon bulunamadı.

DHEA'nın IR üzerindeki etkileri hakkında literatürde çeşitli çalışmalar yapılmış ve birbirine uymayan sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin, Usiskin ve ark. (1990) obez erkeklerde, Nestler ve ark. (1988) ise DHEA tedavisinin sağlıklı erkeklerde insülin direnci üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir.

Jankowski ve ark. (2011), DHEA tedavisinin IR üzerine herhangi bir iyileşme sağlamadığını göstermişlerdir.

Çalışmamızda obez kişilerde DHEA ile IR arasında herhangi bir korelasyonun bulunmaması bu araştırmacıların bulguları ile uyumludur. Öte yandan Villareal ve Holoszy (2004), DHEA tedavisinin yaşlı erkek ve kadınlarda önemli iyileşme sağladığını bulmuşlardır. Buffington ve ark. (1993), DHEA tedavisinin insülin rezistansının bazı türlerinde faydalı olduğunu kaydetmişlerdir.

Yaptığımız literatür taramasına göre obezlerde melatonin ile IR ve diğer parametreler arasındaki korelasyon ilk olarak bu çalışmada araştırılmıştır. Dolayısı ile bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, çalışmamızda obez kişilerle obez olmayan normal kilolu kontrollere ait DHEA ve melatonin düzeyleri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunmadı. Her iki grupta DHEA ile melatonin düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon bulunamadı. Böylece, bu iki hormonun obezitede sinerjik etki göstermediği söylenebilir. Öte yandan, DHEA ile trigliserit düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon bulunması, bu konunun geniş vakalar üzerinde daha detaylı araştırılmasının gerektiği sonucuna vardık.

6. ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Obez ve Sağlıklı Kişilerde

Kan DHEA, İnsülin Rezistansı, Melatonin ve Lipit Düzeyinin Araştırılması.

Seyit Gökçe

Biyokimya (Tıp) Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA-2012

Bu çalışma 18-65 yaşları arasında 33 obez (16 E, 17 K) ile 18-65 yaşları arasında 33 (15 E, 18 K) normal kilolu sağlıklı kontrol vakası üzerinde gerçekleştirildi. Her iki grupta DHEA, melatonin, insülin, insulin direnci(IR), lipid parametreleri ve aralarındaki korelasyonlar araştırıldı. DHEA, melatonin, insulin düzeyleri ve lipid parametreleri ticari kitler kullanılarak ölçüldü, IR değeri ise hesapla bulundu.

Her iki gruba ait DHEA ve melatonin düzeyleri arasında önemli bir fark bulunmazken, DHEA ile trigliserit düzeyleri arasında önemli negatif korelasyon bulundu. Obez gruba ait insülin düzeyi ve IR değeri normal kilolu kontrollere göre önemli oranda yüksek bulundu. Her iki grupta DHEA ile melatonin, DHEA ile IR ve melatonin ile IR arasında herhangi bir korelasyon bulunamadı.

Sonuç olarak, obezlerde DHEA ile melatonin düzeylerinin sinerjik etki göstermediği, insülin rezistansı üzerine herhangi bir etkilerinin olmadığı ancak DHEA ile trigliserit düzeyleri arasındaki negatif ilişkinin, DHEA'nın yağ dokusu ve obezite üzerindeki etkileri açısından daha detaylı araştırılması gerektiği sonucuna vardık.

Anahtar Sözcükler: DHEA, İnsülin Direnci, Kan Lipitleri, Melatonin, Obezite.

7. SUMMARY

Investigation of Blood DHEA, Insulin Resistance, Melatonin and Lipid Levels of Obese and Nonobese Subjects.

This study was performed on 33(16 M, 17 F) obese subjects aged 18-65 years and 33 (15 M, 18 F) normal weight healty controls aged 18-65 years. In both groups, DHEA, melatonin, insulin, insulin resistance(IR), lipid parameters and correlations between them were determined. DHEA, melatonin and insulin levels were determined by commercially available kits whereas insulin resistance was calculated using a formula.

There was no significant differences between DHEA and melatonin levels of the groups whereas there was a significant negative correlaton between DHEA and triglyceride levels in the obese group. Insulin levels and IR values of the obese group were significantly higher then those of the normal weight control group. There were no correlations between DHEA and melatonin, between DHEA and IR and between melatonin and IR levels in both groups.

Our results show that DHEA and melatonin have no sinergic effect in obesity and these two hormones have no effect on IR in obese subjects. However there was a significant negative correlation between DHEA and triglyceride levels in obese subjects a finding which needs to be more investigated in respect to the effect of DHEA on adipose tissue and obesity.

Key Words: DHEA, Insulin Resistance, Lipid Levels, Melatonin, Obesity.

8. KAYNAKLAR

Abbasi A, Duthie EH Jr, Sheldahl L, et al. Association of dehydroepiandrosterone sulfate, body composition, and physical fitness in independent community-dwelling older men and women. J Am Geriatr Soc. 1998;46:263-273.

Aksakal EÇ, Yılmaz C. Obezitede Davranış TedavsiIn "Obezite ve Tedavisi"Ed. by Candeğer Yılmaz, Mart matbacılık sanatları ltd.1999,Birinci basım, İstanbul,71-77.

Albrink MJ. Overnutrition and the fat cell. Ed: Bondy PK, Rosenberg LE, Duncan's Disease of Metabolism volume 1,Genetics and Metabolism, WB Saunders Company, Philadelphia, 1974:417-425.

Alikaşifoğlu S, Yordam N. Obezitenin tanımı ve prevelansı. Katkı Pediatri Dergisi 2000;21:475-81.

Altunkaynak BZ, Özbek E. Obezite Nedenleri ve Tedavi Seçenekleri. Van Tıp Dergisi 2006;13(4):138-149

Armellini F, Zamboni M, Rigo L, et al. Sonography detection of small intra-abdominal fat variations. Int J Obes 1991;15(12):847-52.

Armellini F, Zamboni M, Robbi R, et al. Total and intraabdominal fat measurements by ultrasound and computerized tomography. Int J Obes 1993;17:209-14

Balazs Z, Schweizer RAS, Frey FJ, Rohner-Jeanrenaud F, Odermatt A. DHEA Induces 11β-HSD2 by Acting on CCAAT/Enhancer-Binding Proteins. J Am Soc Nephrol. 2008;19(1):92-101.

Barrett-Connor E, Ferrara A. Dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, obesity, waist-hip ratio, and noninsulindependent diabetes in postmenopausal women: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:59-64.

Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Impedance for body composition. Exerc Sport Sci Rev 1990;18(1):193-224.

Bayındır Ü. Obezitenin Solunum sistemi Komplikasyonları, Obezite ed: CYılmaz Nobel Tıp Kitabevleri.1995;5:65-92.

Bayraktar E. Obezitenin Psikolojik Yönleri In "Obezite ve Tedavisi"Ed. by Candeğer Yılmaz, Mart matbacılık sanatları ltd. 1995, Birinci basım, İstanbul,112,113,118,119,120.

Bertuglia S, Reiter RJ. Melatonin reduces microvascular damage and insulin resistance in hamsters due to chronic intermittent hypoxia. J Pineal Res. 2009;46(3):307-13.

Bianchini F, Kaaks R, Vainio H. Overweight, obesity, and cancer risk. Lancet Oncol. 2002;3(9):565-74.

Black D, James WPI, Besser GM. Obesity J R Coll Physicians London. 1983;17(1):5-65.

Bouatia-Naji N, Bonnefond A, Cavalcanti-Proença C et al. A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk. Nat Genet 2009;41:89–94.

Bozbora A, Özarmağan S. Obezitenin Tanımı ve Temel Bilgiler In "Obezite ve Tedavisi" Ed.by Alp Bozbora, 2002;Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 1,4-7.

Bray GA. Health Hazards of Obesity, Endocrinal Metab Clin North Am.1996; 25:907-919.

Buffington CK, Pourmotabbed G, Kitabchi AE. Case report: amelioration of insulin resistance in diabetes with dehydroepiandrosterone. *Am J Med Sci.* 1993;306:320-324.

Cıkım AS, Mantar F, Özbey N, Orhan Y. Fazla Kilolu ve Şişman Kadınlarda Şişmanlık Tipleri ile Kardiyovasküler Risk Göstergeleri Arasındaki İlişki, Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism. 2003, Volume 7, Number 1,1-2.

Cleary MP, Zisk JF. Anti-obesity effect of two different levels of dehydroepiandrosterone in lean and obese middle-aged female Zucker rats., Int J Obes. 1986;10(3):193-204.

Collazo- Clavell ML. Safe and effective management of the obese patient. Mayo Clin Proc 1999;74:1255-9.

Contreras-Alcantara S, Baba K, Tosini G et al. Removal of Melatonin Receptor Type 1 Induces Insulin Resistance in the Mouse. Obesity, 2010;18(9):1861–1863.

Çam A, Erdoğan MF. Melatonin. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 2003;56(2):103-112.

Çetinkalp Ş, Donduran S. Obezitede Diyetin Yeri In "Obezite ve Tedavisi"Ed. by Candeğer Yılmaz, Mart matbacılık sanatları ltd. 1999, Birinci basım, İstanbul,85-91.

Çoban E, Aykut A, Erbasan F, Mutlu H. Obez Hastalarımızdaki Hipertansiyon Sıklığı ve Bunun Obezite Derecesi ile İlişkisi, Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism, 2003; Volume 7, Number 2, 045-046.

Davis S. Insulin, oral hypoglycemic agents, and the pharmacology of the endocrine pancreas. In: Hardman J, Limbard L, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill Publishing Co. 1996; 1487-1517.

Dhatariya KK, Nair KS. Dehydroepiandrosterone: Is There a Role for Replacement? Mayo Clin Proc. 2003;78:1257-1273.

Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Labrie F. Metabolic effects of 12-month percutaneous dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women. J Endocrinol. 1996;150(suppl):S43-S50.

Ellis K, Shypailo R, Pratt J,Pond W. Accuracy of dual X-ray absorptiometry for body composition measurement in children. Am J Clin Nutr. 1994;60:660-5.

Enzi G, Ingelman EM, Caretto F, Grello P, Barithussia A. Adipose tissue development in utero. Diabetologia 1980;18:135-140.

Erge S. Obezitede Diyet Tedavisini Destekleyen Davranışsal Tedavi, Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism, 2003; Volume 7, Number 2, 075-082.

Ergün A. Yağ Hücresinden Salgılanan Maddeler,Rezistin ve İnsülin Direnci, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 2003; cilt 56, sayı 1: 25-30.

Ersoy R, Çakır B. Obezite. Turk Medical Journal 2007;1:107-116

Field AE, Bornoya J, Colditz GA. Obezitenin Epidemiyolojisi, Sağlık ve Ekonomi Üzerine Etkileri In "Obezite Tedavis El Kitabı" Ed. by Wadden TA, Stunkard AJ, 2003;1.cilt ,9-10.

Gansler TS, Muller S, Cleary MP. Chronic administration of dehydroepiandrosterone reduces pancreatic beta-cell hyperplasia and hyperinsulinemia in genetically obese Zucker rats. Proc Soc Exp Biol Med. 1985;180:155-162.

Garrow JS, Webster J. Qutelet's index (W/H2) as a measure of fatness. Int J Obes 1985;9:147-153

Grundy SM. What is the Contribution of Obesity to the Metabolic Syndrom. Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. 2004;33: 267–282.

Güzeş EA. Çocukluk Çağı Obezitesinde Hiperinsülineminin Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi. 2004;2,8-18.

Hamulu F. Obezite Komplikasyonları In "Obezite ve Tedavisi"Ed. by Candeğer Yılmaz, Mart matbacılık sanatları ltd. 1999,Birinci basım, İstanbul,43-52.

Harsha DW, Bray GA. Body composition and childhood obesity. Endocrinol Metab Clin North Am 1996;25(4):871-885.

Hatemi H. Obezite ve Metabolik Sendrom, Bayer, Istanbul, 2003.

Hatun Ş. Çocukluk çağında obezite ve insülin rezistansı. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism. 2003; 7(2): 023-026.

Henry RR. Glucose control and insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Ann Intern Med. 1996; 124: 97-103.

Hernandez-Morante J J, Milagro F, Gabaldon J A, Martinez JA, Zamora S, Garaulet M. Effect of DHEA-sulfate on adiponectin gene expression in adipose tissue from different fat depots in morbidly obese humans. European Journal of Endocrinology 2006;155:593-94.

Herranz L, Megia A, Grande C, Gonzalez-Gancedo P, Pallardo F. Dehydroepiandrosterone sulphate, body fat distribution and insülin in obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995;19:57-60.

Heymsfield SB, Wang J, Kehayias J, et al. Chemical determination of human body density in vivo:relavence to hyrodensitometry. Am J Clin Nutr 1989;50(6):1282-9.

Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA, et al. Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:4650-4656.

İşbilen B, Arı Z, Var A, Onur E, Uyanık BS. Yüksek Yağ İçeren Diyet İle Beslenen Ratlarda DHEAS'ın Leptin, Lipid Profili Ve Endotel Fonksiyonu Üzerine Etkileri. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi, 2007; 21(3): 109-116.

Jankowski CM, Gozansky WS, Van Pelt RE, Wolfe P, Schwartz RS, Kohrt WM. Oral dehydroepiandrosterone replacement in older adults: effects on central adiposity, glucose metabolism and blood lipids. Clin Endocrinol (Oxf). 2011 Oct;75(4):456-63.

Jebb SA. Vücut Bileşiminin Ölçülmesi: Laboratuardan Kliniğe In "Klinik Obezite" Ed.by Kopelman PG & Stock MJ 2000; 20,21,26.

Kauffman PR, Castracane DV. Assessing insulin sensitivity. Contemporary OB/GYN. 2003;48(1):30-48.

Klish WJ. Childhoodobesity, Pathopsiology and treatment, Acta Peadiatr Jpn. 1995;37:1-6

Kopelman PG, Dunitz M. Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 2003.

Kopelman PG. Obezitenin Yağ Topografisi Üzerindeki Etkileri: Metabolik ve Endokrin Belirleyiciler, In "Klinik Obezite" Ed.by Kopelman PG & Stock MJ 2000; 163-169.

Kopelman PG. Stock JM. Klinik Obezite. 1. Baskı, İstanbul: And Yayıncılık, 2000;18-49

Korugan Ü, Damcı T, Özbey N, Özer EM. Klinik Obezite. Obezite Çalışma Grubu. 1. Baskı. 2000; 15-35.

Korugan Ü, Orhan Y, Yılmaz C. Klinik Obezite. Obezite Çalışma Grubu. 1. Baskı. 2000;1-15:49-73

Kostka T, Arsac LM, Patricot MC, Berthouze SE, Lacour JR, Bonnefoy M. Leg extensor power and dehydroepiandrosterone sulfate, insulin-like growth factor-I and testosterone in healthy active elderly people. Eur J Appl Physiol. 2000;82:83-90.

Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight amog US adults. JAMA 1994;272:205-211.

Kurzman ID, MacEwen EG, Haffa AL. Reduction in body weight and cholesterol in spontaneously obese dogs by dehydroepiandrosterone. Int J Obes. 1990;14:95-104.

Kutluay Merdol T. Obezitede Diyet Tedavisi Temel İlkeleri ve Eğitim, Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism, 2003 Volume 7, Number 2, 033-038.

Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance. Am J Epidemiol. 1993;37:959-65.

Lau DCW, Douketis JD, Morrison KM, Hramiak IM, Sharma AM. Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children. CMAJ 2007;176(8 Supll):1-13.

Lean MEJ, Hankey CR. Ağırlık Kaybının Faydaları ve Riskleri: Obezite ve ağırlık döngüsü, In "Klinik Obezite" Ed.by Peter GK&Mıchael JS, 2000;595.

Legrain S, Girard L. Pharmacology and therapeutic effect of dehydroepiandrosterone in older subjects. Drugs Aging 2003;20(13):949-67.

Lentner C. Geigy Scientific Tables, volume 3,Ciba-Geigy,1984, Basle.

Lohman TG. Skinfolds and body density and their relation to body fatness: a review. Hum Biol 1981;53:181-225.

Low AK, Bauldin MJ, Sumrall CD, Loustalot FV, Land KK. A Clinician's Approach to medical management of obesity. Am J Med Sci 2006;331:175-82

Lukaski HC. Methods for the assesment of human body composition: Traditional and new. Am J Clin Nutr 1987;46:537-556.

Lyssenko V, Nagorny CL, Erdos MR et al. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. Nat Genet 2009;41:82–88.

Maccario M, Mazza E, Ramunni J, et al. Relationships between dehydroepiandrosterone-sulphate and anthropometric, metabolic and hormonal variables in a large cohort of obese women. Clin Endocrinol (Oxf). 1999;50:595-600.

Mahan LK. Krause's food, nutrition and diet therapy, 9th Edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 1996.

Martorell R, Ketle K, Hugles ML, Grummer-Stawn ML. Overweight and obesity in preschool childiren from developing countries. International Journal of Obesity. 2000;24:959-67.

Mehmetoğlu İ. Bilimsel Gerçekler Işığında Gıdalar ve Sağlıklı Beslenme. Yelken Basım Yayım Dağıtım. Konya, 2006;182-183.

Méndez-Sánchez N, Chávez-Tapia NC, Uribe M. Gallbladder disease and obesity. Gac Med Mex. 2004;140(2):59-66.

Mitra A, Bhattacharya D. Effects of Melatonin in Mild diabetics with Dyslipidaemia. J Hum. Ecol., 2008;23(2):109-114.

Morales AJ, Haubrich RH, Hwang JY, Asakura H, Yen SS. The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49:421-432.

Mühlbauer E, Gross E, Labucay K, Wolgast S, Peschke E. Loss of melatonin signalling and its impact on circadian rhythms in mouse organs regulating blood glucose. Eur J Pharmacol 2009;606:61–71.

Nair KS, Rizza RA et al. DHEA in Elderly Women and DHEA or Testosterone in Elderly Men. N Engl J Med 2006;355(16):1647-59.

Nestel P, Galdrick B. Obesity, changes in lipid metabolism and the role of insulin. Clin Endocrinol Metab 1976;5:313-336.

Nestler JE, Barlascini CO, Clore JN, Blackard WG. Dehydroepiandrosterone reduces serum low density lipoprotein levels and body fat but does not alter insulin sensitivity in normal men. J Clin Endocrinol Metab. 1988;66:57-61.

Nogueira TC, Lellis-Santos C, Jesus DS et al. Absence of melatonin induces night-time hepatic insulin resistance and increased gluconeogenesis due to stimulation of nocturnal unfolded protein response. Endocrinology. 2011;152(4):1253-63.

Oranzo JA, Scott JG. Diagnosis and treatment of obesity in Adults: An Applied Evidence-Based Review. J Am Board Fam Pract 2004;17:359-69

Orhan Y. Şişmanlık. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. 2001;716-733.

Orhan Y, Özbey N. Obezitede Diyet Tedavisi, Obezitede İlaç Tedavisi In "Obezite ve Tedavisi" Ed.by Alp Bozbora, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul,2002;143,185,186,192.

Özbey N. Obezitede İlaç Tedavisi, Obezite ve Egzersiz, In "Obezite ve Tedavisi" Ed.by Alp Bozbora, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul,2002;177-179.

Pekmez H, Kuş İ, Ögetürk M, Kutlu S, Zararsız İ, Sarsılmaz M. Sıçanlarda oksitosinle indüklenmiş myometrium kasılmaları üzerine melatonin hormonunun etkisi. Fırat Tıp Dergisi. 2004;9(1):1-5.

Perrini S, Laviola L, Natalicchio A, Giorgino F. Associated hormonal declines in aging: DHEA-S. J. Endocrinol Invest 2005;28(3suppl):85-93.

Pietrobelli A, Faith MS, Allison DB, Gallagher D, Chiumello G, Heymsfield SB. Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: A validation study. J Pediatr 1998;132:204-10.

Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, F. Pi-Sunyer X, Eckel RH. Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss. Circulation, 2006; 113:898-918

Prunet-Marcassus B, Desbazeille M, Bros A, Louche K, Delagrange P, Renard P, Casteilla L, Pénicaud L. Melatonin Reduces Body Weight Gain in Sprague Dawley Rats with Diet-Induced Obesity, Endocrinology 2003;144(12):5347-5352.

Rasmussen DD, Boldt BM, Wilkinson CW, Yellon SM, Matsumoto AM. Daily melatonin administration at middle age suppresses male rat visceral fat, plasma leptin, and plasma insulin to youthful levels. Endocrinology 1999;140:1009–1012

Rissanen AM, Heliövaara M, Knekt P, Reunanen A, Aroma A. Determinants of weight gain and overweight in adult Finns, European Journal of Clinical Nutrition 1991;45, 419-430.

Sartori C, Dessen P, Mathieu C et al. Melatonin improves glucose homeostasis and endothelial vascular function in high-fat diet-fed insulin resistant mice. Endocrinology 2009;150:5311–7.

Sato K, Iemitsu M, Aizawa K, Mesaki N, Fujita S. Increased muscular dehydroepiandrosterone levels are associated with improved hyperglycemia in obese rats. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2011;301(2):274-80.

Saunders NH, Al-Zeibak S, Ryde SJS et al. The composition of weight loss in dieting obese females by electrical methods. Int J Obes 1993;17(6):317-22.

Schlemmer A, Hassager C, Haarbo J et al. Direct measurement of abdominal fat by dual photon absorptiometry. Int J Obes 1990;14(7):603-11.

Seidell JC, Deurenberg P, Hautvast JG. Obesity and fat distribution, in relatin to health--current insights and recommendations. World Rev Nutr Diet. 1987;50:57-91.

Sener G, Tosun O, Şehirli AÖ, Kaçmaz A, Arpak S, Ersoy Y, Dülger-Ayanoğlu G. Melatonin and N-acetylcysteine have beneficial effects during hepatic ischemia and reperfusion. Life Sciences. 2003;72:2707-18.

Sloan AW, Weir JB. Nomograms for prediction of body density and total body fat from skinfold measurements. J Appl Phsiol 1970;28:221-222.

Tagawa N, Minamitani E, Yamaguchi Y, Kobayashi Y. Alternative mechanism for anti-obesity effect of dehydroepiandrosterone: Possible contribution of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibition in rodent adipose tissue. Steroids, 2011;76(14):1546-53.

Tagliaferro AR, Davis JR, Truchon S, Van Hamont N. Effects of dehydroepiandrosterone acetate on metabolism, body weight and composition of male and female rats. J Nutr. 1986;116:1977-1983.

Tagliaferri M, Berselli ME, Calò G, et al. Subclinical hypothyroidism in obese patients: Relation to resting energy expenditure, serum leptin, body composition and lipid profile. Obesity Research 2001;9(3):196-201.

Topal T, Öter Ş, Korkmaz A. Melatonin ve Kanserle İlişkisi. Genel Tıp Derg 2009;19(3):137-143

Traish AM, Kang HP, Saad F, Guay AT. Dehydroepiandrosterone (DHEA)--a precursor steroid or an active hormone in human physiology. J Sex Med. 2011;8(11):2960-82

Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in US men. Am J Clin Nutr 2004; 80: 38–44.

Türkiye Obezite (Şişmanlık) İle Mücadele ve Kontrol Programı. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Kuban Matbaacılık Yayıncılık. 1. Baskı. Şubat 2010;773:17-112.
http://www.beslenme.saglik.gov.tr/content/files/home/turkiye_obezite_sismanlik_ile_mucadele_ve_kontrolprogrami_2010_2014.pdf

Tüzün M. Obezitenin Genel Özellikleri In "Obezite ve Tedavisi"Ed. by Candeğer Yılmaz, Mart matbaacılık sanatları ltd. 1999, Birinci basım, İstanbul,11-12.

Tüzün M. Obezite In "Obezite ve Tedavisi"Ed. by Candeğer Yılmaz, Mart matbacılık sanatları ltd. 1995,Birinci basım, İstanbul,4-12.

Ursavaş A, Göktaş K, Sütçigil L,Özgen F. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu olan Hastalarda Obezite ve Kardiyovasküler Hastalıkların Değerlendirilmesi, Toraks dergisi. cilt 5,sayı 2,Ağustos 79-80. 2004.

Usiskin KS, Butterworth S, Clore JN, et al. Lack of effect of dehydroepiandrosterone in obese men. *Int J Obes.* 1990;14:457-463.

Van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurement of visceral fat:a practical guide. Int J Obes Relat Metab Disord. 1993;17(4):187-96.

Van Gaal LF, Mertens IL. Obezitenin Kardiyovasküler Sistem ve Kan Basıncı Kontrolü, Sindirim Sistemi Hastalıkları ve kanser Üzerindeki etkileri, In "Klinik Obezite" Ed.by Kopelman PG & Stock MJ, 206-207,212,216. 2000.

Van Itallie TB. Health implicationsof overweight and obesity in the United States. Ann Intern Med 1985;103:983-988.

Van Itallie TB. Prevalence ofobesity. Endocrinol Metab Clin North Am 1996;25:887-905.

Villareal DT, Holloszy JO. Effect of DHEA on Abdominal Fat and Insulin Action in Elderly Women and Men. JAMA 2004;292:2243-44.

Villareal DT, Holloszy JO, Kohrt WM. Effects of DHEA replacement on bone mineral density and body composition in elderly women and men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;53:561-568.

Wadden TA,Foster GD. Behavioral treatment of obesity, Med Clin North Am 2000;84(2):441-61.

Wellens R, Chumlea WC, Guo S, et al. Body composition in white adults by dual x ray absorptiometry, densitometry and total body water. Am J Clin Nutr 1994;59:547-555.

WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 3-5 June 1997.(Geneva: World Health Organisation, 1998 WHO/NUT/NCD/98:1

Wilson DJ, Foster DW, Kronenberg MH, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology 9th Edition, WB. Saunders Company, Philadelphia, 1998.

Williamson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Kahn HS, Byers T. Recreational physical activity and ten-year weight change in a US national cohort. Int J Obes Relat Metab Disord 1993;17(5):279-286.

Wolden-Hanson T, Mitton DR, McCants RL, Yellon SM, Wilkinson CW, Matsumoto AM, Rasmussen DD. Daily melatonin administration to middle-aged male rats suppresses body weight, intraabdominal adiposity, and plasma leptin and insulin independent of food intake and total body fat. Endocrinology 2000;141:487–497.

World Health Organization. Obesity and Overweight. Fact Sheet No:311, Geneva, WHO. 2011. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/

Wyatt HR, James OH. Zayıflama ilaçlarının rolü nedir? Sendrom, 2005, Ocak 1016-5134,18-27.

Yılmaz C. Obezite ve Tedavisi. 1. Baskı, İzmir: Mart Matbaacılık 1999;11-29

Yılmaz C. Obezite Tedavisine Giriş, Obezitenin İlaçla Tedavisi In "Obezite ve Tedavisi"Ed. by Candeğer Yılmaz, Mart matbaacılık sanatları ltd.1999, Birinci basım, İstanbul,66,124,125,198.

Yorgancı-Koyuer E. Obez, Tip-II Diyabetli Hastalarda İnsülin Direnci ile IL-6, CRP ve Fibrinojen ilişkisi, Uzmanlık Tezi 2005;2-27.

Yumuk VD., Hatemi H, Tarakci T, Uyar N, Turan N, Bagrıacik N, Ipbuker A. High prevalence of obesity and diabetes mellitus in Konya, a central Anatolian city in Turkey. Diabetes Research and Clinical Practice, 2005; 70:151–158.

10. ÖZGEÇMİŞ

16.07.1971 yılında Adana Saimbeyli'de doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Saimbeyli'de yaptı. 1991 yılında Erzurum Atatürk Üniversitesi Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi Biyoloji Öğretmenliği'ni kazandı. 1995 yılında mezun oldu ve aynı yıl Milli Eğitim Bakanlığı personeli olarak öğretmenlik mesleğine başladı. Halen bu görevine devam etmektedir. Evli ve dört çocuk babasıdır.