T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

UCP2 Ala55Val ve -866G>A POLİMORFİZMLERİNİN BARİATRİK CERRAHİ SONRASI KİLO VERME İLE İLİŞKİSİ

DOKTORA TEZİ

Sevgi ÖZTAŞ
Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Sema KAPTANOĞLU
İkinci Danışman: Doç. Dr. Gökhan GÖRGİŞEN

VAN – 2023

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

UCP2 Ala55Val ve -866G>A POLİMORFİZMLERİNİN BARİATRİK CERRAHİ SONRASI KİLO VERME İLE İLİŞKİSİ

DOKTORA TEZİ

Sevgi ÖZTAŞ

Bu çalışma Van YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından FDK-2022-10053 No'lu proje ile desteklenmiştir.

VAN – 2023

KABUL VE ONAY SAYFASI

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda Dr. Öğr Üyesi Sema Kaptanoğlu danışmanlığında, Sevgi ÖZTAŞ tarafından sunulan **"*UCP2* Ala55Val ve -866G>A Polimorfizmlerinin Bariatrik Cerrahi Sonrası Kilo Verme ile İlişkisi"** başlıklı bu çalışma Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince…. /..... /..... tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile başarılı bulunmuş ve doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Dr. Öğr Üyesi Sema Kaptanoğlu İmza:

Üye: Prof. Dr. Gökhan OTO İmza:

Üye: Dr. Öğr Üyesi Hamdullah SEÇKİN İmza:

Üye: Doç. Dr. Çiğdem AYDIN ACAR İmza:

Üye: Doç.Dr. Suray PEHLİVANOĞLU İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun …./..../…... tarih ve ..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

İmza

Prof. Dr. Harun AKKUŞ

Enstitü Müdürü

ETİK BEYAN

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Sevgi ÖZTAŞ

ÖZET

UCP2 Ala55Val ve -866G>A POLİMORFİZMLERİNİN BARİATRİK CERRAHİ SONRASI KİLO VERME İLE İLİŞKİSİ

ÖZTAŞ, Sevgi
Doktora Tezi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı
Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Sema KAPTANOĞLU
II. Danışman: Doç. Dr. Gökhan GÖRGİŞEN
Ağustos 2023, 58 sayfa

Dünyada artan prevalansı sonucunda obezite, birçok kronik hastalığı beraberinde getirmekte olup, tedavisinde en etkili yaklaşımın bariatrik cerrahi olduğu belirtilmektedir. Son dönemde yapılan araştırmalar, ameliyatın tipine ek olarak kilo vermeyi etkileyen temel faktörlerden birinin de genetik faktörler olduğunu ortaya koymaktadır. *UCP* proteinleri, mitokondriyal iç zarda lokalize olan anyon taşıyıcılardır. Bu sayede hücrede enerji homeostazını sağlar ve fazla enerjinin ısı yoluyla atılmasını sağlarlar. Böylece vücut ağırlığında bir azalma gözlenir. Bu bilgiler doğrultusunda çalışma kapsamında obezite cerrahisi geçirmiş hastalarda *UCP2* geni Ala55Val, -866G>A varyantlarının postoperatif kilo kaybı ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık. Çalışmamıza 89 obez ve 148 sağlıklı birey dahil edildi. Periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu yapıldı. Tek nükleotid polimorfizmleri gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile belirlendi. Çalışma kapsamında elde edilen verilere bakıldığında, *UCP2* -866G>A polimorfizminin obez ve kontrol grupları arasındaki dağılımına bakıldığında, AA alelinin obez gruplarda yaygın olduğu belirlendi. Obez bireylerde, *UCP2* -866G>A polimorfizminin kilo verme ile ilişkisine bakıldığında, en fazla kilo kaybının 4. ay kontrollerinde GG aleline sahip bireylerde ortalama, 24.17 kg ve *UCP2* Ala55Val polimorfizminde ise ortalama, 24.14 kg ile en fazla kilo kaybının CC aleline sahip bireylerde olduğu belirlenirken; homozigot GG-CC genotip kombinasyonunun kilo verme eğiliminin diğerlerine göre en fazla olduğu belirlendi. Genetik faktörlerin çevre ile etkileşimlerinin daha net anlaşılabilmesi için farklı etnik kökenlerde *UCP2* polimorfizmleri ve etkilediği fenotipler ile alakalı daha fazla çalışma yapılması tavsiye edilmektedir.

Anahtar kelimeler: Ala55Val, -866G>A, Bariatrik cerrahi, Obezite, *UCP2*

ABSTRACT

ASSOCIATION OF *UCP2* Ala55Val AND -866G>A POLYMORPHISMS WITH WEIGHT LOSS AFTER BARIATRIC SURGERY

ÖZTAŞ, Sevgi
PhD Thesis, Department of Molecular Biology and Genetics
Supervisor: Asst. Prof. Dr. Sema KAPTANOĞLU
Co-Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Gökhan GÖRGİŞEN
August 2023, 58 pages

As a result of its increasing prevalence in the world, obesity brings with it many chronic diseases, and it is stated that the most effective approach in the treatment of obesity is bariatric surgery. Recent studies reveal that one of the main factors affecting weight loss, in addition to the type of surgery, is genetics. UCP proteins are anion transporters localized in the mitochondrial inner membrane. In this way, they provide energy homeostasis in the cell and provide the removal of excess energy through heat. Thus, a decrease in body weight is observed. In line with this information, we aimed to reveal the relationship of *UCP2* gene Ala55Val, -866G>A variants with postoperative weight loss in patients who have undergone bariatric surgery. Our study included 89 obese and 148 healthy individuals. DNA isolation was performed from peripheral blood samples. Single nucleotide polymorphisms were determined by real-time polymerase chain reaction. When the distribution of the *UCP2* -866G>A polymorphism between the obese and control groups was examined, it was determined that the AA allele was ey common in the obese groups. When the relationship of *UCP2* -866G>A polymorphism with weight loss in obese individuals is examined, it is observed that the highest weight loss was observed in individuals with the GG allele in the 4nd month controls 24.17 and in the *UCP2* Ala55Val polymorphism 24.14, the highest weight loss was observed, while it was determined that the loss was in individuals with the CC allele, It was determined that the homozygous GG-CC genotype combination had the highest tendency to lose weight compared to the others. In order to better understand the interactions of genetic factors with the environment, it is recommended to conduct further studies related to *UCP2* polymorphisms and the phenotypes it affects in different ethnic backgrounds.

Keywords: Ala55Val, -866G>A, Bariatric surgery, Obesity, *UCP2*

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasında, her türlü ilgi ve yardımlarını esirgemeyen danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Sema KAPTANOĞLU'na teşekkür ederim. Ayrıca tecrübeleri ile çalışmamda bana destek sunan ikinci danışmanım, Doç. Dr. Gökhan GÖRGİŞEN'e; tez izleme komitesinde bulunarak, çalışmalarıma katkıda bulunan Sayın Prof. Dr. Gökhan OTO ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hamdullah SEÇKİN'e; tez aşamasında yardımlarını esirgemeyen maddi destekleri ile çalışmayı mümkün kılan Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı'na; beni yetiştiren kıymetli Aileme, ayrıca çalışmalarım sürecince sonsuz sabrı, sevgisi ve desteği için sevgili eşim İsmail ÖZTAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

2023

Sevgi ÖZTAŞ

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET i
ABSTRACT iii
TEŞEKKÜR v
İÇİNDEKİLER vii
ÇİZELGELER LİSTESİ ix
ŞEKİLLER LİSTESİ xi
SİMGELER VE KISALTMALAR xiii
1. GİRİŞ 1
2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ 5
2.1 Obezite 5
2.1.1 Obezite Prevalansı 6
2.1.2 Obezite Etiyolojisi 9
2.1.3 Obezite Tedavisi 10
2.1.4 Obezitenin Cerrahi Tedavisi (Bariatrik Cerrahi) 11
2.2.5 Obezite Genetiği 12
2.2 Eşleşme Bozucu Proteinler (*UCP*) Ailesi 14
2.2.1 Eşleşme Bozucu Protein 2 (*UCP 2*) 15
2.2.1.1 -866G>A Polimorfizmi 17
2.2.1.2 Ala55Val Polimorfizmi 17
2.2.2 *UCP 2* ve Obezite 18
2.3 Tek Nükleotit Polimorfizmi (SNP) 20
3. MATERYAL VE YÖNTEM 23
3.1 Materyal 23
3.1.1 Çalışmada Kullanılacak Örneklerin ve Grupların Belirlenmesi 23
3.1.2 Deneyde Kullanılacak Kimyasallar Sölüsyonlar 23
3.1.3 Deneyde Kullanılan Araç ve Gereçler 23
3.1.4 Periferik Kan Örneklerinin Toplanması ve Saklanması 24
3.2 Yöntem 24
3.2.1 DNA İzolasyonu 24
3.2.1.1 Kit İçindeki Kimyasallar 24
3.2.1.2 DNA İzolasyon Basamakları 24
3.2.2 DNA Miktar ve Kalitesinin Belirlenmesi 25
3.2.3 İlgili Gen Bölgelerinin Çoğaltılması ve Profillenmesi 25
3.3 İstatistik Analizler 27
4. BULGULAR 29

4.1 Obez ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri 29
4.2 *UCP2* -866G>A (rs659366) Polimorfizminin Genotip Frekansları..... 31
4.3 *UCP2* Ala55Val (rs660339) Polimorfizminin Genotip Frekansları..... 33
4.4 *UCP2* Ala55Val (rs660339) ve *UCP2* -866G>A (rs659366) Polimorfizmlerinin Birleşik Genotip Frekansları 35
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 39
KAYNAKLAR 47
ÖZ GEÇMİŞ 60

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge 2.1 Beden kitle indeksine göre sınıflandırma 5
Çizelge 3.1 SNP genotipleme için kullanılan primer dizileri 26
Çizelge 3.2 SNP genotipleme reaksiyon içeriği 26
Çizelge 3.3 PCR'ın gerçekleştirme değerleri 27
Çizelge 4.1 Cinsiyetin obez grubu ve kontrol grubuna göre dağılım tablosu 29
Çizelge 4.2 Cinsiyete bağlı tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları tablosu. 29
Çizelge 4.3 Cinsiyetin genotipten bağımsız olarak kilo verme eğilim tablosu 30
Çizelge 4.4 *UCP2* -866G>A (rs659366) genotipinin obez ve kontrol gruplarına göre dağılım tablosu 31
Çizelge 4.5 *UCP2* -866G>A (rs659366) genotipine sahip obez bireylerin kilo verme eğilim tablosu 32
Çizelge 4.6 *UCP2* Ala55Val (rs660339) genotipinin obez ve kontrol gruplarına göre dağılım tablosu 33
Çizelge 4.7 *UCP2* Ala55Val (rs660339) genotipine sahip obez bireylerin kilo verme eğilim tablosu 34
Çizelge 4.8 *UCP2* -866G>A (rs659366) genotipinin *UCP2* Ala55Val (rs660339) genotipine göre dağılım tablosu 35
Çizelge 4.9 *UCP2* Ala55Val (rs660339) ve *UCP2* -866G>A (rs659366) genotip kombinasyonlarının kilo verme eğilim tablosu 36

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1 *UCP2* geninin şematik yapısı 16
Şekil 2.2 *UCP2* geninin üç boyutlu yapısı 16
Şekil 2.3 *UCP* geninin mitokondriyal enerji düzenlemesindeki rolü..... 19

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı kısaltmalar, açıklamalarıyla aşağıda sunulmuştur.

Kısaltmalar	Açıklama
BKİ	Beden kitle İndeksi
CDC	Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi
DNA	Deoksiribo nükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
mRNA	Mesajcı Ribo nükleik Asit
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SNP	Tek Nükleotid Polimorfizmi
UCP1	Eşleşme Bozucu Protein 1
UCP2	Eşleşme Bozucu Protein 2
UCP3	Eşleşme Bozucu Protein 3
UCP4	Eşleşme Bozucu Protein 4
UCP5	Eşleşme Bozucu Protein 5
VKİ	Vücut kitle indeksi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2016 verilerine göre gelişen ve gelişmesini sürdüren ülkelerin sağlık sorunlarının ilk başlarında yer almaktadır. Bu verilere bakıldığında; 18 yaşın üzerinde 1,9 milyar yetişkinin normalden daha fazla kilolu olduğu ve bunların 650 milyonunun obezite kategorisinde olduğu belirtilmektedir, 2019 verilerine bakıldığında ise 5 yaşın altında 38,3 milyon çocuğun aşırı kilolu veya obez olduğu belirtilmektedir (Anonim, 2022a). Son zamanlarda obezitenin görülme sıklığının artmasıyla tüm dünyada önemi de artmaktadır. Obezitenin, diyet ve egzersizle birlikte tedavisinde en önemli tedavi yaklaşımının bariatrik cerrahi olduğu belirtilmektedir (Scozzari vd., 2012).

Bariatrik sözcüğü Yunancadan köken almış olup "bar" ve "iatrik" kelimelerinden oluşmaktadır ve anlam olarak kilo tedavisini ifade etmektedir. Bariatrik cerrahinin amacı mide hacmini küçültmek ve enerjiyi sınırlamaktır. Bariatrik cerrahi sonrası yapılan ameliyatın tekniğine bağlı olarak toplam vücut ağırlığında büyük oranda azalma görülmektedir (Güçlü vd., 2018). Obezite cerrahisinin başarısı hastanın yaşı, diyete adaptasyonu, egzersiz yapıp yapmaması gibi etkilerle ilişkiliyken, erken kilo kaybından cerrahinin türü sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca son yıllarda yapılan araştırmalar, erken kilo vermeyi etkileyen en önemli faktörlerden birinin de ameliyat tipinin yanı sıra genetik faktörler olduğunu ortaya koymaktadır (Campos vd., 2008; Still vd., 2014; Cadena-Obando vd., 2020).

Multifaktöriyel bir rahatsızlık olan obezitede genetiğin rolünü destekleyen en temel bulgular, monozigotik ikizlerde vücut kitle indeksi (VKİ) ile yapılan çalışmalarda elde edilmiştir. Bu çalışmalarda monozigotik ikizlerde bulunan adaptasyonun dizigotik ikizlere kıyasla daha yüksek olması genetiğin etkisine işaret etmektedir. Bununla birlikte, obezitede kalıtımsal faktörlerin rolü karmaşıktır. Birçok küçük etkili yatkınlık gen varyasyonları çevresel faktörlerin (gıda alımı, fiziksel aktivite, sigara içme) yanı sıra birbirleriyle kombinasyon halinde çalışmaktadırlar. Çoklu genetik faktörlerin ve çeşitli çevresel faktörlerin birbirleriyle uyumlu etkileşimi, karmaşık özellikleri ortaya çıkarmaktadır (Bougnères vd., 2002; Clement vd., 2002). Moleküler genetik araştırmaları, en son genom teknolojileri kullanılarak vücut ağırlığının düzenlenmesini

etkileyen yaygın DNA varyasyonlarını tanımlanmasını esas almaktadır (Hinney vd., 2010).

Enerji homeostazından sorumlu genler biyolojik etkilerinden dolayı obezite gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bu alanda ilk çalışmalar yağ dokusunda yapılmıştır. Kahverengi yağ dokusunda, b3-Adrenoseptörler (b3-AR'ler), sempatik sinir sistemi aracılığıyla termogenezin düzenlenmesinde rol oynamaktadırlar (Bouchard, 2001). İnsanlarda, b3-AR'ler, gastrointestinal sistem boyunca yağ dokusunda ve adipositlerde eksprese edilir. Finliler, Fransızlar ve Pima Kızılderililerinde, reseptörün transmembran alanında lokalize olan Trp64-Arg mutasyonunun, insülin direnci, vücut ağırlığının artışı, obezite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Widén vd., 1995).

Olgun kahverengi adiposit hücrelerinde, b3-AR'nin norepinefrin ile uyarılması, siklik adenozin monofosfat metabolik yolak yoluyla uncoupling protein 1'i (*UCP-1*) aktive etmektedirler. *UCP*'ler, mitokondriyal iç zarda lokalize olan anyon taşıyıcı proteinlerdir ve bu sayede hücrede enerji homeostazını düzenleyerek fazla enerjinin ısı yoluyla atılmasını sağlamaktadırlar. Böylece vücut ağırlığında bir azalma gözlenmektedir. Quebecli bir aile üzerinde yapılan çalışmada, *UCP1*'de -3826 (-3826 A/G) konumundaki A-G varyasyonu, artan yağ kütlesi neticesinde bulunmuştur. Asya popülasyonunda yapılan çalışmada ise, sempatik sinir sistemi aktivitesinin düşmesinde b3-AR polimorfizminin ve *UCP1*'in sinerjik bir etkisi gözlemlenmiştir (Proenza vd., 2000; Clément vd., 1996). Pima Kızılderili'lerinde, tüm vücut yağını da içeren enerji metabolizmasındaki değişikliklerle birlikte, "uncoupling" gen ailesinin diğer elemanları olan *UCP2* ve *UCP3* genlerindeki polimorfizmler de gözlenmiştir. Beyaz ırkta, *UCP2* gen polimorfizmleri, artan mRNA ekspresyonu ve düşük obezite riski ile ilişkilendirilirken, diğer genetik varyasyonların etkisi tanımlanamamıştır. *UCP2* "knockout" farelerindeki son çalışmaları, vücut ağırlığı üzerinde hiçbir etki etmediğini; ancak bu farelerde hiperinsülinemi gösterdiği belirlenmiştir. Daha sonraki çalışmalar, *UCP2*'nin güçlü bir insülin sekresyonu inhibitörü olduğunu ortaya koymuştur (Bouchard, 2001; Clément vd., 1996; Clement vd., 2002). *UCP2* geninin obezite ile ilişkisine yönelik çalışmalar arasında çelişkiler olsa da *UCP2* geninin obeziteye yatkınlık oluşturduğunu belirten çalışmaların daha fazla olduğu belirtilmiştir.

İnsan ve hayvan araştırmalarında, *UCP2* mRNA seviyeleri ile plazma serbest yağ asidi konsantrasyonları arasında korelasyonlar bulunmuştur (Argyropoulos ve Harper,

2002). *UCP2* ekspresyonunun obeziteye duyarlı farelere kıyasla obeziteye dirençli farelerde 2 kat arttığı tespit edilmiştir (Fleury vd., 1997). Bağımsız araştırmalar, farelerde obezite ve vücut yağı nicel özellik lokuslarının *UCP2* geninin bulunduğu genomik bölgeyle çakıştığını bulmuştur (York vd., 1999; Taylor ve Phillips, 1996).

Japon popülasyonunda obezite üzerine yapılan bir araştırmada; *UCP2* -866G/A polimorfizmi obezite ile alakalı bulunmamasına rağmen; hipertansiyon ile önemli ölçüde ilişkili olması, bu polimorfizmin obezite ile ilişkili fenotipleri popülasyona özel bir şekilde etkileyebileceğini de göstermektedir (Ji vd., 2004). *UCP2* varyantları ile ilgili farklı çalışmalarda Ala55Val polimorfizmi ile ilgili olarak farklı popülasyonlarda değişen genotiplerin sıklığının %16.5 ile %63.1 arasında değişebildiği bildirilmiştir (Chen vd., 2007; Yu vd., 2005; Rosmond vd., 2002). Birkaç farklı çalışmada homozigot TT genotipli bireylerin Ala55Val polimorfizminde enerjiyi daha etkin kullandıkları belirtilirken, CC bireylerinde reaktif oksijen türlerinin arttığı ve yağ oksidasyonunun azaldığı gözlenmiştir (Kimm vd., 2002; Walder vd.,1998).

Son yıllarda obezite cerrahisi sonrası kilo vermede etkili olabilecek gen varyantları üzerine yapılan çalışmalar *UCP2* Ala55Val ve -866G>A polimorfizmlerinin ön plana çıktığını göstermiştir. Brezilya popülasyonunda yapılan bir çalışmada, cerrahi müdahaleden sonraki 1 yıllık kilo kaybı takibinde Ala55Val polimorfizmi için T aleli ve -866G>A polimorfizmi için A aleli için biyobelirteçlere sahip olabileceği öne sürülmüştür. Benzer şekilde, aynı grubun farklı bir çalışmasında, *UCP2* Ala55Val ve -866G>A değişiklikleri, bariatrik cerrahi ve kilo kaybı arasındaki ilişki için aday bölgeler olarak gösterilmiştir (Nicoletti vd., 2016; Nicoletti vd., 2017).

Bu bilgiler doğrultusunda yapacağımız çalışma kapsamında obezite cerrahisi geçirmiş hastalarda *UCP2* geni Ala55Val, -866G>A varyantlarının postoperatif kilo kaybı ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ

2.1. Obezite

Obezite, bireyin kilo, boy, cinsiyet ve ırk özelliklerine göre belirlenen ideal değerlerin üzerinde olması durumudur (Yılmaz vd., 2002). Obezite, enerji alımı ile fiziksel aktivite ve enerji harcaması arasında dengesizlik neticesinde görülen, vücut yağ kütlesinin olması gereken değerlerden yüksek olması ile belirlenen, çevresel, genetik faktörler, psikolojik, kültürel ve fizyolojik etkilerle karmaşık bir etkileşim içinde olan enerji metabolizmasında bir bozukluk ile karakterizedir. Dünya Sağlık Örgütü obeziteyi; "Sağlığı bozacak ölçüde yağ dokularında anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesidir" şeklinde tanımlamaktadır (Anonim, 2022a). Özellikle az ve orta düzeyde kazanç elde eden ülkelerde kentleşme, obezitenin ana sebebi olarak belirtilmektedir. Obezite esas olarak bir enerji dengesizliğini yansıtır. Fiziksel aktivite ve beslenmedeki değişiklikler artan obezite tehdidinin azaltılmasında önemli bir role sahiptir (Drewnowski ve Darmon, 2005).

Beden kütle indeksi (BKİ) genellikle obeziteyi tanımlamada bir ölçüt olarak kullanılmaktadır. BKİ, vücut ağırlığının, metre türünden boyun karesine bölünmesiyle elde edilmektedir (Campbell, 2010).

Çizelge 2.1 Beden kütle indeksine göre sınıflandırma

Beden kütle indeksi (kg/m^2)	Sınıflandırma
<18.5	Zayıf
18.5-24.9	Normal (sağlıklı)
25.0-29.9	Fazla kilolu
30.0-39.9	Obez
+40	Morbid obez

Beden kütle indeksinin, vücuttaki yağ dağılımını (bel-kalça oranını veya deri altı yağ dokusu ölçümleri gibi) göstermemesi bir eksiklik olsa da kolay, ucuz, güvenilir ve

tekrarlanabilir olarak ölçülmesi epidemiyolojik çalışmalarda obeziteyi değerlendirmek için en fazla tercih edilen parametre olmuştur (Özata, 2003; Campbell, 2010). Normal aralık 18-25 kg/m^2, 25-30 kg/m^2 fazla kilolu, 30 kg/m^2'nin üzerinde obez ve 40 kg/m^2'nin üzerinde morbid obez olarak tanımlanmaktadır. Vücut kitle indeksi ile bel çevresi ölçümü ve bölgesel dağılıma göre toplam vücut yağı tahmin edilirken; erkeklerde bel çevresi 102 cm'den ve kadınlarda 88 cm'den fazla olması, karın yağını gösterir ve bu da birçok hastalık riskini artırır (Campfield ve Smith, 1999). Bunlara hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, kanser ve osteoartrit gibi diğer patolojilerin yanı sıra solunum yetmezliği ile ilişkili hastalıkların görülme sıklığının artması örnek verilebilir (Campbell, 2010).

2.1.1 Obezite Prevalansı

21. yüzyılın en büyük problemlerinden biri olan obezitenin, 1980'lerden bu yana DSÖ verilerine göre, Avrupa Bölgesi'nin birçok ülkesinde yaygınlığı üç katına çıkmıştır ve etkilenenlerin sayısı, özellikle çocuklar arasında endişe verici bir şekilde artmaya devam etmektedir (Jansen vd., 2005). Çeşitli fiziksel engellere ve psikolojik sorunlara neden olmasının yanı sıra, aşırı kilo, kişinin kardiyovasküler hastalık, kanser ve diyabet dahil olmak üzere bir dizi bulaşıcı olmayan hastalığa yakalanma riskini önemli ölçüde artırmaktadır (Bassett vd., 2008). Bu hastalıklardan birden fazlasını geliştirme (ko-morbidite) riski de artan vücut ağırlığı ile artar. DSÖ obezitenin Avrupa Bölgesi'nin farklı yerlerinde sağlık maliyetlerinin %2-8'inden ve ölümlerin %10-13'ünden zaten sorumlu olduğunu belirtmektedir (Anonim, 2022b). Ulusal politikalar, daha fazla fiziksel aktivite için fırsatlar sağlamalı ve teşvik etmeli ve sağlıklı gıdaların satın alınabilirliğini, bulunabilirliğini ve erişilebilirliğini iyileştirmelidir. Ayrıca farklı hükümet sektörlerinin, sivil toplumun, özel sektörün ve diğer paydaşların katılımını teşvik etmelidirler (Krebs vd., 2003).

Avrupa çapında üye devletler tarafından, 2015–2020 Eylem Planı'nı bölgesel bir besin profili modeli, kullanım veya uyarlama için ortak bir araç olarak geliştirilmiş ve o zamandan beri DSÖ bu planı Avrupa gıda ve beslenmede kilit bir faaliyet olarak tanımlamış olup; obezite salgınını durdurmak için çocuklara sağlıksız gıdaların pazarlanmasını kısıtlamak amacıyla özel olarak tasarlanmıştır (WHO, 2012).

Temmuz 2013'te DSÖ Avrupa Üye Devletlerinin sağlık bakanları, Sağlık 2020 Bağlamında Beslenme ve Bulaşıcı Olmayan Hastalıklara İlişkin Viyana Deklarasyonu'nu kabul etmiştir. Bu Bildirge, Avrupa Bölgesi'nin birçok ülkesinde sağlıksız beslenmenin neden olduğu yüksek hastalık yükünü kabul etmiş ve özellikle çocuklar arasında aşırı kilo ve obezitenin artmasıyla ilgili endişeler şeklinde ifade etmiştir (Barsbay, 2021). Kardiyovasküler hastalık, diyabet ve kanser için başlıca risk faktörlerinden biri olan obezite, aynı zamanda artan bulaşıcı olmayan bulaşıcı olmayan hastalıklar salgınıyla mücadele için dünya çapındaki mevcut çabaların da birincil odak noktası olmuştur (Tek ve Ermumcu, 2019).

DSÖ Avrupa Bölgesi genelinde eylemi kolaylaştırmak için, 15-17 Kasım 2006 tarihlerinde İstanbul'da Türkiye'de Obezite ile Mücadele konulu DSÖ Avrupa Bakanlar Konferansı'nı düzenledi. Konferansta Üye Devletler, Obezite ile Mücadeleye İlişkin Avrupa Şartı'nı kabul etmişlerdir (Çeri, 2018). DSÖ tarafından Asya, Afrika ve Avrupa'nın 6 farklı bölgesinde gerçekleştirilen ve 12 yıl süren MONICA (Multinational Monitoring of Determinant and Trends in Cardiovasküler Disease) çalışmasında, 10 yılda obezite prevalansında %10-30 oranında artış olduğu bildirilmiştir (Silventoinen vd., 2004). Otuz dört ülkede yapılan kapsamlı bir çalışmada, ergenlerde 14-17 yaş arası, obez olma prevalansı, Slovenya'da %8, Yunanistan'da %23 gibi oranlar görülürken; kuzey ve güney Avrupa ülkelerinde genç insanlarda obeziteye eğilimin yüksek olduğu belirtilmiştir. (Janssen vd., 2005).

Obezitenin Amerika Birleşik Devletleri'nde yaygın olduğu belirtilmiş ve bu amaçla Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) tarafından birçok çalışma yürütülmüştür. NHANES (ABD-Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması) çalışmasına göre 2003-2004 yıllarında obezite prevalansı (Vücut Kitle İndeksi=VKİ≥30) yılında erkeklerde %31.1, kadınlarda %33.2 iken; 2005-2006 ve erkeklerde %33.3 kadınlarda %35.3 olarak bulunmuştur (Flegal vd., 2012). Verilere göre, 1980'den sonra obezite prevalansında hızlı bir artış olduğu belirtilmiş ve 1960 - 1980 arasında, obez yetişkinlerin yüzdesi sadece %13.4'ten %14.4'e yükselmiştir. Sonraki 20 yılda bu oran %30.4'e artmıştır. Bu artış son on yılda da devam etmiştir. 2008 yılında bu oran %33.8'e yükselmiş ve 2010-2020 yılları tahmini sırasıyla %37.4 ve %44.2 olmuştur. Şu anda, Amerika Birleşik Devletleri'nde yetmiş yedi milyondan fazla yetişkin obez birey olduğu belirtilmektedir. Avustralya'daki bu büyümeye benzer bir oranda, mevcut prevalans

yaklaşık 2.9 milyon yetişkin olarak belirlenmiştir (Ayvalı, 2020). Avrupa'da yetişkinler üzerinde yapılan çeşitli araştırmalara göre fazla kilolu olma prevalansı erkeklerde %32-79, kadınlarda %28-78; obezite prevalansı erkeklerde %5-23, kadınlarda %7-36 arasında seyretmektedir (Bassett vd., 2008; Seidell, 1995; Krebs, 2003).

Türkiye'de obezite prevalansını araştıran ilk epidemiyolojik çalışma TEKHARF çalışmasıdır (Onat vd., 1999). TEKHARF çalışmasında aynı bireylerin yıllar içindeki değişimleri takip edildiğinden, yaşla birlikte kilo alma ve kilo almanın kardiyo metabolik etkileri incelenebilmiş ve abdominal obezite ile ilişkili kardiyo metabolik risk faktörlerinden bazıları belirlenebilmiştir. Özellikle 2000 yılından sonra daha kapsamlı ve standardize epidemiyolojik çalışmalar hız kazanmıştır. Bu çalışmalarda aşırı kilo ve obezite ile alakalı incelenen parametreler farklılıklar gösterse de genel olarak bildirilen oranlar %24.9 ile %36 arasında değişmektedir (Altun vd., 2005; Gündoğan vd., 2013). DSÖ' nün 2008 yılının Türkiye verilerine göre ülkemizde obezite prevalansı genel nüfusta %27.8, kadınlarda %34.0 ve erkeklerde %21.7'dir (Ural, 2018). Yakın zamanda açıklanan Avrupa Kardiyovasküler Hastalık İstatistikleri (ATLAS çalışmasında), Türk erkek ve kadınları için bildirilen oranlar sırasıyla %22.9 ve %35.8 olarak belirlenmiştir (Timmis vd., 2018).

Ural ve arkadaşları (2018), yaptığı çalışmada; ülkemizde özellikle 2000 sonrası dönemde VKİ, obezite ve abdominal obezite prevalansının değerlendirilmesi ve erişkinlerde obezite prevalansı için daha güvenilir bir kaynak oluşturulması amaçlanmış; çalışma verilerine bakıldığında, erişkin Türk nüfusunda her üç kadından biri ve her beş erkekten birinin obez olduğu ortaya konulmuştur. Abdominal obezite oranı kadınlarda daha da yüksek olduğu ve her iki kadından birinde tespit edildiği şeklinde yorumlanmıştır (Ural, 2018).

Yapılan araştırmalara göre, tüm dünya da geçmiş yılların kayıtlarında VKİ değerlerinin son 300 yıldır sürekli arttığı belirtilmektedir (Fogel ve Grotte, 2011; Caballero, 2019). Günümüzde gözlemlenen yüksek BKİ değerlerinin geriye dönük olarak incelenmesi önemlidir. Bu sayede toplumda BKİ artışına sebep olan temel sosyal ve ekonomik faktörlerin aydınlatılması sağlanmaktadır. Bunlar, küresel obezite prevalansında devam eden artışı engellemek veya tersine çevirmek için kontrol edilmesi gereken faktörlerdir (Caballero, 2019).

2.1.2 Obezite Etiyolojisi

Obezite çok faktörlü bir hastalık olduğu belirtilmiş ve genetik, psikolojik, fiziksel, çevresel ve sosyoekonomik faktörlerin kendi içlerin de etkileşimi sonucu ortaya çıktığı bilinmektedir (Mechanick vd., 2012). Çoklu etiyolojik faktörler sebebiyle obezite tedavisinde kullanılan diyet ve yaşam tarzı farklılıkları her hastada fayda sağlayamayabilir. Hastaların uzun vadeli başarıyı görebilmeleri için hayat tarzlarında kalıcı farklılıklar oluşturmaları mecburi olmaktadır (Kayar ve Utku, 2013). Obezite etiyolojisine göre monogenik, sendromik, oligojenik ve poligenik (genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu) şeklinde sınıflandırılmaktadır (Herrera ve Lindgren, 2010; Pigeyre vd., 2016). Monogenik ve sendromik obezitede, çevresel faktörlerden bağımsız olarak tek bir gen mutasyonu ciddi obezite ile sonuçlanabilir. Oligojenik ve poligenik obezitede, bireylerin kilo almaya genetik yatkınlığı varsa, çevresel faktörler obezitenin ilerlemesini sürdürebilmektedir (Pigeyre vd., 2016).

Monogenik obezite, tek bir gen mutasyonundan kaynaklanan aşırı derecede şiddetli obezite ile karakterizedir (O'Rahilly, 2009). Periferdeki enerji depolama bilgisinin tokluk merkezinin bulunduğu hipotalamusa iletildiği ve besin alımının düzenlendiği yolaktaki tek gen mutasyonları neticesinde görülmektedir. Leptin, leptin reseptörü, proopio melanokortin, prohormon konvertaz-1, melanokortin 3 reseptörü ve melanokortin 4 reseptörü, genlerindeki mutasyonlar monogenik obeziteye neden olmaktadır. Bu mutasyonlar, bütün vücutta enerji homeostazının düzenlenmesinde önemli yer tutan merkezi sinir sisteminde leptin/melanokortin yolağı konumundadır ve bu durumlarda iştah artışı ve tokluğun azalması sonucu obezite oluşmaktadır (Coll vd., 2004).

Sendromik obezite, farklı genlerdeki çeşitli genetik kusurlardan veya kromozomal anormalliklerden köken alır ve otozomal veya X'e bağlı olabilmektedir. Obez bireyler dismorfik özellikler ve organa özgü gelişimsel anormallikler ile belirlenebilmektedir. Prader-Willi sendromu, Laurence Moon Bardet Biedl sendromu ve Alström sendromu sendromik obezitenin en bilinen örnekleri olmaktadır (Herrera ve Lindgren, 2010; Mutch ve Cle´ment, 2006). Oligojenik obezite, leptin-melanokortin yolağında monogenik obezite genlerinde homozigot/kombine heterozigot işlev kaybı mutasyonları neticesinde meydana gelir, fakat insanlarda ortaya çıkması son derece nadirdir (Pigeyre vd., 2016).

Poligenik obezite, tüm toplumları etkileyen en çok görülen obezite şeklidir ve uzun vadeli pozitif enerji dengesinden kaynaklanmaktadır. Fazla enerji yağ dokusunda depolanır ve bu durumun devam etmesi obeziteye neden olmaktadır. Enerji alımı ve harcaması arasındaki denge, genetik, çevresel ve sosyal durumlardan etkilenmektedir (Achike vd., 2011). Sistemik bozukluklara sekonder olarak pozitif enerji dengesi veya obezite gelişebilir: hipotiroidizm enerji ihtiyacını azaltır, insülinoma tekrarlayan hipoglisemi nedeniyle enerji alımını artırır ve Obezitenin başka etiyolojik faktörlerine bakıldığında tıkınırcasına yeme anomalisi, yüksek glisemik indeksli besin alımı, hareketsiz bir hayat şekli ve psikotrop ilaçlar gibi bazı ilaçların alınması şeklinde sıralanmaktadır (Martínez vd., 2002).

2.1.3 Obezitenin Tedavisi

Obezite tedavisi birkaç aşamaya ayrılabilir, bunlar diyet, fiziksel aktivite, tıbbi tedavi ve cerrahi tedavi şeklinde sıralanabilmektedir. Diyet tedavisi veya fiziksel aktivite eşliğinde medikal tedaviden herhangi bir etki alınmadığı durumlarında bariatrik cerrahi düşünülmektedir (İlhan, 2018; Baltacı vd., 2015). Morbid obezite cerrahisinde bilinen tedavi şekli ile bariatrik cerrahi tedaviyi kıyaslayan ilk ve en geniş çalışma olarak bilinen İsveç Obez Konu Çalışması/SOS sonuçlarına göre (n=4000); Obezite cerrahisi olan kişilerde ilk iki senede görülen kilo kaybı 15-28 kg iken geleneksel tedavi gören hastalarda kilo kaybı 0.5-8.9 kg olarak görülmektedir. Sekiz yılın sonunda obezite cerrahisi hastalarının 16-20 kg verdiği, kontrol grubunun ise 0.7-12 kg aldığı bildirildi. İki yılın sonunda diyabet vakaları; obezite cerrahisi geçiren hastalarda kontrol grubuna kıyasla 32 kat azaldığı, sekiz yılın sonunda bu oranın kontrol grubuna kıyasla ise; 5 kat daha az olduğu belirtilmiştir. Aynı şekilde iki yılın sonunda obezite cerrahisi grubunda hipertansiyon görülme oranı kontrol grubuna göre 2.6 kat daha az; Sekiz sene sonrasında iki grupta görülme oranlarının hemen hemen eşit olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada bariatrik cerrahinin morbid obez hastalarda ölüm oranını düşürdüğü belirtilmiştir (Torgerson ve Sjöström, 2001). Benzer kıyaslamanın yapıldığı farklı bir çalışmanın verilerine bakıldığında bariatrik cerrahi uygulanan kişiler kontrol grubuna kıyasla yaklaşık olarak 26 kg daha fazla kilo vermektedir. Ayrıca bariatrik cerrahi gerçekleştirilen grubunun diğer gruba kıyasla daha yüksek diyabet remisyon oranı olduğu, yaşam

kalitesinde artış ve diğer gruba göre ilaç kullanımında azalma olduğu bildirilmektedir (Gloy vd., 2013). Obezite cerrahisinin güvenilirliği ile ilgili bir derlemede; Bariatrik cerrahinin 46 kg'dan fazla kilo kaybı olduğu, diyabetin remisyon oranının %80 olduğu ve eşlik eden farklı hastalıkarın remisyon oranlarının da dikkat çekici olduğu bildirilmiştir (Pories, 2008).

Bariatrik cerrahinin mikrobiyota üzerindeki etkilerini araştıran bir derlemede; ameliyat sonrası bağırsaklarda kısa zincirli yağ asitlerinin emilimine ve üretimine katkıda bulunan Firmicutes bakterisinde azalma, birçok patojen bakteriyi içeren Proteo bacteria filumunda ise belirgin bir artış gözlemlenmiştir (Uzdil ve Saka, 2018). Farklı bir çalışmada ise Laparoskopik Sleeve Gastrektomi yapılan 72 hastanın 2'sinde periferik nöropati geliştiği ve bunu önlemek amacıyla ameliyat sonrasında serum parametrelerinin sürekli takip edilmesi gerektiği belirtilmiştir (Erol vd., 2016).

2.1.4 Obezitenin Cerrahi Tedavisi (Bariatrik Cerrahi)

Bariatri kelimesi Yunanca ağırlık anlamına gelen '-bar' ile tedavi anlamına gelen '-iatriya' kelimelerinin birleşmesinden meydana gelmiştir (Güçlü vd., 2018). Bariatrik cerrahiyi tarihte ilk defa 1950'lerde Dr. Richard Varco uygulamıştır. Kilo kaybı için muhtemelen Jejunoileal Bypass (JIB) olarak uygulanan bu işlemin 1954 yılında Kremen ve Linner tarafından rapor halinde yayınlandığı belirtilmektedir (Deveci, 2013; Buchwald, 2011). Laparoskopi ve endoskopi benzeri yöntemler son 15-20 yıl içinde geliştirelerek ameliyatlar daha da çeşitlendirilmiştir (Buchwald, 2002; O'Brien, 2010). Bariatrik cerrahi yöntemleri; besinlerin emilimini engelleyen malabsorbtif yöntemler ve besin alımını kısıtlayan kısıtlayıcı yöntemler olarak ikiye ayrılır. Hem besin emilimini önleyen hem de besin alımını sınırlayan kombine teknikler de vardır (Aydın ve Bulut, 2014). Sınırlayıcı teknikler; İntragastrik Balon, Mide Pili, Dikey Bant Gastroplasti, Laparoskopik Ayarlanabilir Mide Bandı, Laparoskopik Sleeve Gastrektomi'dir. Malabsorbtif teknikler; Biliopankreatik Diversiyon, Jejunoileal Bypass kombine teknikler iken; Biliopankreatik Diversiyon-Duedonal Switch, Roux-en-Y Gastrik Bypass ve Mini Gastrik Bypass şeklinde bilinmektedirler (Aydın ve Bulut, 2014; Anonim, 2018; Işık, 2019; Sağlam ve Güven, 2014).

Bariatrik cerrahi için hasta seçiminde, Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin (NIH) 1991 ilkeleri bu temelde kabul edilir ve bu temel üstünden veriler güncellenmektedir (Anonim, 1992).

Bariatrik cerrahide görülen endikasyonlar;

• VKİ> 40 kg/m^2 veya VKİ> 35 kg/m^2 ile; Tip 2 diyabet, hipertansiyon, uyku apnesi, hiperlipidemi, reflü benzeri eşlik eden hastalıkların varlığı,

• Cerrahi tedaviler öncesi uygulanan medikal tedavilerde başarısızlık,

• Psikolojik durumun istikrarı,

• Aile ve yakın çevre desteğinin olması,

• Alkol ve uyuşturucu madde bağımlılığı olmaması,

• Cerrahi uygulanacak kişinin yapılacaklar hakkında tam ve doğru bilgilendirilmesi şeklindedir (Sağlam ve Güven, 2014).

Bariatrik cerrahinin kontrendikasyonları şunlardır;

• 18 yaşından büyük ve 65 yaşından küçük olmamak,

• Anestezi ya da cerrahi operasyonu engelleyecek ciddi bir durumun olması,

• Tedavisi olmayan endokrinolojik herhangi bir hastalığın varlığı,

• Anormal kan basıncının olması durumu ya da ciddi kardiyovasküler hastalık varlığı,

• Kontrol dışı bulimia nervoza ya da başka yeme problemlerinin olması,

• Hamilelik,

• Hastaların işlemi anlamasını engelleyen zihinsel engellilik,

• Ameliyat sonrası hastaların yaşam tarzını değiştirmek istememeleri,

• Psikolojik rahatsızlık,

• Hastanın cerrahi operasyonu 'sihirli bir değnek' olarak görmesi,

• Hastaya destek vermeyen çevre veya aile,

• Uyumsuz hareketler olarak sıralanabilmektedir (Schırmer ve Schauer, 2010; Sabuncu vd., 2017).

2.1.5 Obezite Genetiği

Obezite multifaktöriyel kompleks bir hastalıktır. Bu nedenle, genetiğin obeziteyi etkilediğine dair son kanıtlara rağmen, biyolojik ve psikososyal faktörlerin karmaşık bir şekilde etkileşime girdiğini düşünmek gerekir. Çevresel etkilerle birlikte, genler vücut

ağırlığının %70'inden sorumludur (Shuldiner ve Munir, 2003). Bilimsel çalışmalar obezitede genetiğin rol aldığını göstermektedir (Sözen, 2006). Bardet-Biedl ve Prader-Willi sendromu benzeri rahatsızlıklarda genler doğrudan obeziteye sebep olmaktadır (Farooqi ve O'Rahilly, 2004). Ancak genler her zaman geleceği tahmin edememektedir. Birinin fazla kilolu olması için genlerin ve davranışların el ele gitmesi gerekmektedir. Bazen, birçok gen, kişinin obeziteye yatkınlığını artırabilir ve çok fazla yemek ve daha az hareketli yaşam benzeri çevresel etkileri de gerektirmektedir. Bunlara ek olarak, katkıda bulunan başka etkiler arasında Cushing hastalığı, polikistik over sendromu gibi belirli hastalıklar ile steroidler ve antidepresanlar benzeri ilaçların alımı da sebep olmaktadır (Kopelman, 1994). Diğer risk faktörleri arasında yüksek kalorili besinler, yetersiz veya az fiziksel aktivite, yaş, sosyal ve ekonomik durum, ırk, kötü alışkanlıklar ve ailevi problemler sayılabilmektedir.

İnsanlarda nadir görülen monogenik obezite formları vakaların çoğundan sorumlu değil gibi görünsede; obezitenin yaygın biçimlerinin, genler ve çevre arasındaki karmaşık etkileşimden kaynaklandığı düşünülmektedir (Mutch ve Cle´ment, 2006). Ayrıca, genlerin obeziteyi etkileyebileceği mekanizmalar arasında vücut yağ düzeni, iştah düzenlemesi ve başka metabolik ve sinyal yolları bulunmaktadır. Ailesel kümelenmelerde ve ikiz çalışmalarında, çift yumurta ikizlerinde tek yumurta ikizlerine kıyasla daha az uyum, obezitenin insanlardaki kalıtsal etkisini destekleyen kanıtlar arasında bulunmaktadır (Stunkard vd., 1986).

Aşağıdaki genlerin bazılarındaki mutasyonların, insan obezitesinin monogenik şekillerine sebep olduğu belirtilmektedir. Bunlardan bazıları ise: *LEP* (7q31.3), *LEPR* (lp31), *POMC* (2p23.3), *PCSKI* (5qI5-q21), *MC4R* (l 8q22), *MC3R* (20qI3.2- qI3.3), *GPR24* (22qI3 .2), *SIMI* (6qI6.3-q21), *NROB2*. İnsanlarda obezitenin monogenik formlarının en çarpıcı örneklerinden biri LEP genindeki mutasyonlardır. Bu nedenle leptin eksikliğine ve dolayısıyla obeziteye neden olan mutasyonun leptin hormon tedavisi ile geri döndürülebileceği gösterilmiştir (Murphy vd., 1997; Farooqi ve O'Rahilly, 2004; Gibson vd., 2004). Ek olarak, birçok genin DNA dizisinin kromozom üzerinde düşünüldüğü yer ve birçok obezite ile ilgili olduğundan şüphelenilen gen ve buradaki mutasyonların, poligenik, çok faktörlü bir aktarım paterni ile aşırı kilo veya obezite arasında bir ilişki gösterdiği bulunmuştur. Bu genin DNA dizisinin kromozom üzerinde düşünüldüğü yerler*; LEPR, POMC, PPARG, UCPI, UCP2, UCP3, PCI, TNF, MC4R,*

LEP, LIPE, LDL ve *SIMI*'yi içermektedir (Rankinen vd., 2006). Bu genlerin bir kısmını içeren melanokortin sinyal yolu ön plana çıkmakta ve birçok gendeki mutasyonların ve bu sinyal yolunda rol oynayan ilgili genlerin obezite ve ilişkili fenotiplerle alakalı olduğunu ortaya koyan çalışmalar halen devam etmektedir.

"İnsan obezite gen haritasının" 2005 güncellemesine göre son durum; farede bir transgen olarak uyarıldığında veya eksprese edildiğinde, vücut ağırlığını ve şişmanlığı etkileyen fenotiplerle sonuçlanan 244 gen bulunduğu ve ek olarak, 61 genomik taramadan kaynaklanan insan obezitesi nicel özellik lokuslarının sayısı = 253 olarak belirtilmiştir (Rankinen vd., 2006). Bu lokusları içeren toplam 52 genomik bölge, birçok araştırma ile desteklenmiştir (Rankinen vd., 2006). Ayrıca belli genlerdeki DNA dizi varyasyonunu obezite ile ilişkilendirme araştırmalarında 127 aday gende 426 pozitif bulguya rastlanmıştır. Bu bulgularda birçok çalışma ile desteklenmiştir (Rankinen vd., 2006).

2.2 *UCP* (Eşleşme Bozucu Proteinler) Ailesi

Mitokondriyal taşıyıcı proteinler ailesine ait olan *UCP*'ler, mitokondrinin iç zarında sentezlenmektedir (Rousset vd., 2004). Moleküler ağırlıkları 31-34 kDa arasında değişmektedir. Bu proteinler mitokondriyal membran fonksiyonu ve hücresel enerji regülasyonu ile ilgili olarak görev alırlar (Krauss, 2005; Liu vd., 2013). Aktivitesi yağ asitleri ve glikoz tarafından arttırılan *UCP*'ler, pürin nükleotidleri aracılığıyla inhibe edilmektedirler (Brand ve Esteves, 2005; Modriansk ý vd., 1997). *UCP*'ler, mitokondrinin zarlar arası boşluğundaki protonları iç mitokondriyal zara taşıyarak mitokondriyal proton gradyanını düşürür ve bunun neticesinde oksidatif fosforilasyon yoluyla ATP üretimini engellemektedir (Garlid vd., 2001). Ayrıca *UCP'* ler kemirgenlerde alfa ve beta hücre kütlesinin kontrolünde olduğu kadar insülin ve glukagon salgısının kontrolünde de rol oynar (Broche vd., 2018). *UCP1*'in kahverengi yağ dokusunda bir proton taşıyıcısı olarak kabul edilen rolüne rağmen, *UCP2*'nin çok az mitokondriyal ayrılma fonksiyonuna sahip olduğu ya da hiç olmadığı ve bir metabolit taşıyıcısı olduğu belirtilmiştir (Vozza vd., 2014). *UCP2* pankreas, akciğer, dalak, mide ve yağ dokusunda eksprese edilir (Pecqueur vd., 2001; Robson-Doucette vd., 2011). Ek olarak, çeşitli çalışmalar *UCP2*'nin farklı hücre tiplerinde ROS üretiminin baskılayıcı olduğunu göstermektedir (Arsenijevic vd., 2000; Pecqueur vd., 2008). *UCP2* ayrıca kemirgen embriyonik fibroblastlarında

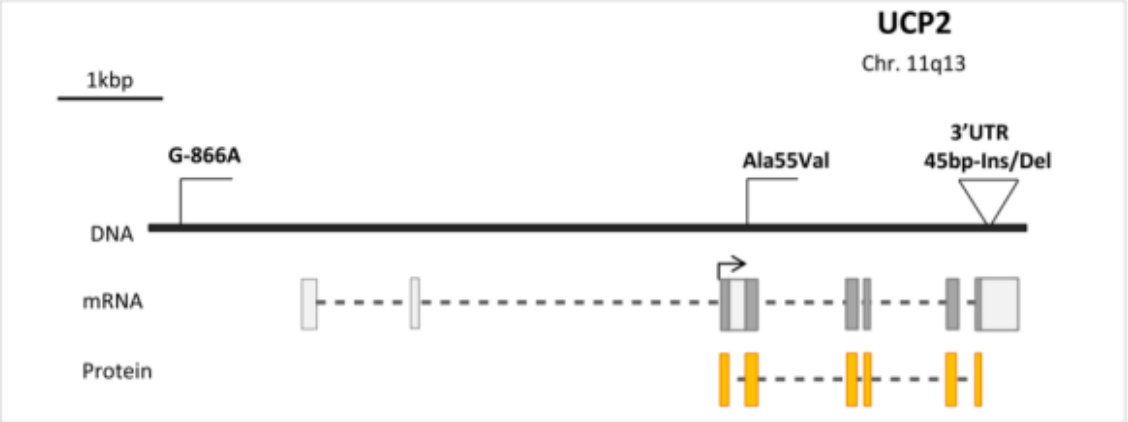
(Pecqueur vd., 2008); çeşitli kanser hücre tiplerinde glikoliz ve oksidatif fosforilasyon düzenleyicisi olarak görev alabilmektedir (Esteves vd., 2014).

Son dönemlerde insanlarda *UCP2* mutasyonları keşfedilmiş ve bu mutasyonlar doğuştan hiperinsülinemi ile alakalı olduğu bulunmuştur (González-Barroso vd., 2008). Farelerde *UCP2*'nin eksikliği, insülin sekresyonunun artmasına neden olmaktadır (Zhang vd., 2001). *UCP2*'nin inaktivasyonu, endokrin hücrelerinin sayısında bir artışa yol açmaktadır (Joseph vd., 2002; Lee vd., 2009).

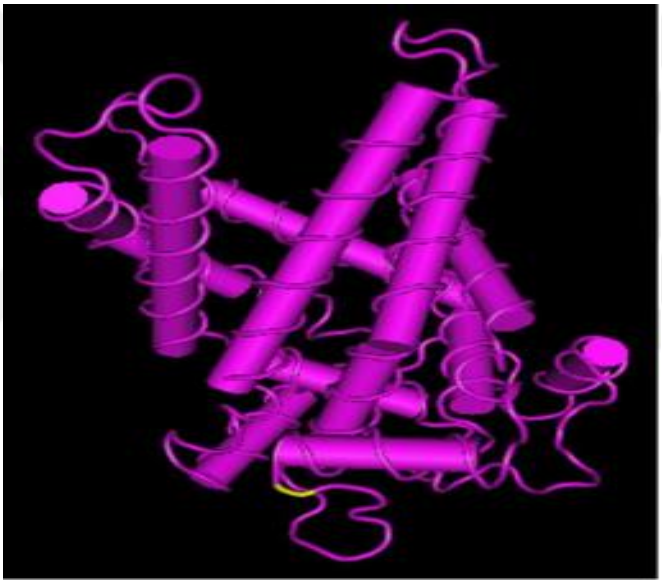
UCP'ler, insan nükleer genomunda 53 gen kapsayan SLC25 taşıyıcı ailesine aittir (Bouillaud vd., 2016). *UCP1, SLC25A7, UCP2, SLC25A8 ve UCP3, SLC25A9* olarak bilinmektedir (Bouillaud vd., 2016). Bu proteinler mitokondriyal membranın işlevinde ve hücresel enerjinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Farklı vücut dokularına dağılmış olan bu protein ailesinin 5 elemanı bulunmaktadır. Kahverengi yağ dokusuna özgü *UCP1*, vücut sıcaklığının korunmasında ve yağ dokusunda depolanan enerjinin kullanımında rol oynamaktadır (Erden vd., 2015). *UCP2*; tüm vücutta, özellikle dalak, pankreas adacık hücreleri, akciğer, mide, beyaz yağ dokusu, beyin ve periferik nöronların dorsal kök ganglionlarında eksprese edilmektedir (Erden vd., 2015; Zhang vd., 2010). *UCP3*, başta iskelet kası olmak üzere az miktarda sinir hücresinde tespit edilmiştir. Çalışmalar, *UCP4* ve *UCP5*'in (beyin mitokondriyal taşıyıcı protein-1 olarak da bilinir) merkezi sinir sisteminde yüksek seviyelerde bulunduğunu ve testis dokusunda *UCP5*'in varlığını göstermiştir (Erden vd., 2015). Ayrıca bu proteinler, insanlarda metabolik hastalıkların ve obezitenin patogenezi ile ilişkilendirilmiştir (Zhang vd., 2010).

2.2.1 *UCP2* (Eşleşme Bozucu Protein 2)

UCP2 geni insanlarda 11. kromozomun q kol 13.4 bölgesinde yer almaktadır. Kromozom dizilimi 5'-*UCP3*-*UCP2*-3'tür ve *UCP2*'nin 8 ekzonu vardır ve bu genin bilinen diğer isimleri *UCPH, BMIQ4* ve *SLC25A8*'dir (Ulukütük, 2018). *UCP2*, mitokondriyal membran potansiyelini ve oksidatif fosforilasyon seviyesini düşürerek mitokondriyal ATP üretimini azaltmaktadır (Garlid vd., 2000). Ayrıca, trikarboksilik asit döngüsü için piruvatın mitokondriye girmesini önleyerek mitokondriyal substrat kullanımını düzenlemektedir (Diano vd., 2012; Bouillaud, 2009).



Şekil 2.1 *UCP2* geninin şematik yapısı **(**Pravednikova vd., 2020)



Şekil 2.2 *UCP2* geninin üç boyutlu yapısı (Hughes ve Criscuolo, 2008)

UCP2 geninin promotör bölgesinde -866 konumunda bulunan yaygın bir polimorfizmin (rs659366), farklı popülasyonlarda ve etnik sınıflarda obezite üstünde çelişkili etkileri olduğu gösterilmiştir (Esterbauer vd., 2001; Zhang vd., 2004). Bu tek nükleotit polimorfizmini Avusturya popülasyonunda, Esterbauer ve arkadaşları çalışmış ve sonuç olarak vahşi tip ortak G alelinin in vivo azalmış yağ dokusu mRNA ekspresyonu, laboratuvar ortamında azalmış transkripsiyonel aktivite ve orta yaşlı insanlarda obezite riskinin artması ile ilişkili olduğunu bulunmuştur (Esterbauer vd., 2001). Avusturya popülasyonundaki orta yaşlı obez insanlar arasında, G alelinin Tip 2 Diabet riskinin azalmasıyla da ilişkili olduğu belirlenmiştir (Esterbauer vd., 2001). Bu veri daha sonra

UCP2 -866G/A polimorfizminin İtalyan popülasyonundaki glukoza toleranslı deneklerde insülin salgılama değişkenliğine katkıda bulunduğunu göstererek desteklenmiştir (Sesti vd., 2003). Bununla birlikte, Schauble ve arkadaşları *UCP2* -866G/A polimorfizminin genç Alman deneklerde erken başlangıçlı obezite ile ilişkili olmadığını göstermiştir (Schauble vd., 2003).

2.2.1.1 -866G>A Polimorfizmi

−866G>A, *UCP2* geninin proksimal promotör bölgesinde yer alan ve farazi olarak bir veya daha fazla transkripsiyon faktörü bağlama bölgesini değiştiren fonksiyonel bir polimorfizmdir **(**Dalgaard vd., 2003). Birçok çalışmada, G alelinin daha düşük *UCP2* mRNA ekspresyon seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiş, bu da ROS üretimine karşı daha düşük bir koruma olduğunu düşündürmektedir (Lapice vd.,2010).

Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, β_3-adrenerjik reseptörde Trp64Arg mutasyonu ile ilişkili −866G>A polimorfizminin, Çinli Tip-2 diyabetli hastalarda insülin duyarlılığını arttıran antidiabetik ilaç olan rosiglitazonun terapötik etkinliği ile bağlantılı olduğu belirlenmiştir (Yang vd., 2009).

Öte yandan, *UCP2* −866G>A polimorfizminin obezite ve ilgili metabolik bozuklukların gelişiminde rol oynadığını destekleyen kanıtlar olduğundan, Andersen ve arkadaşları 17.636 Danimarkalı denek kullanarak bu varyant hakkında şimdiye kadarki en büyük meta-analiz çalışmasını gerçekleştirmiş ve −866G>A alelinin obezite ve azalmış insülin seviyeleri ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir (Andersen vd., 2012).

2.2.1.2 Ala55Val polimorfizmi

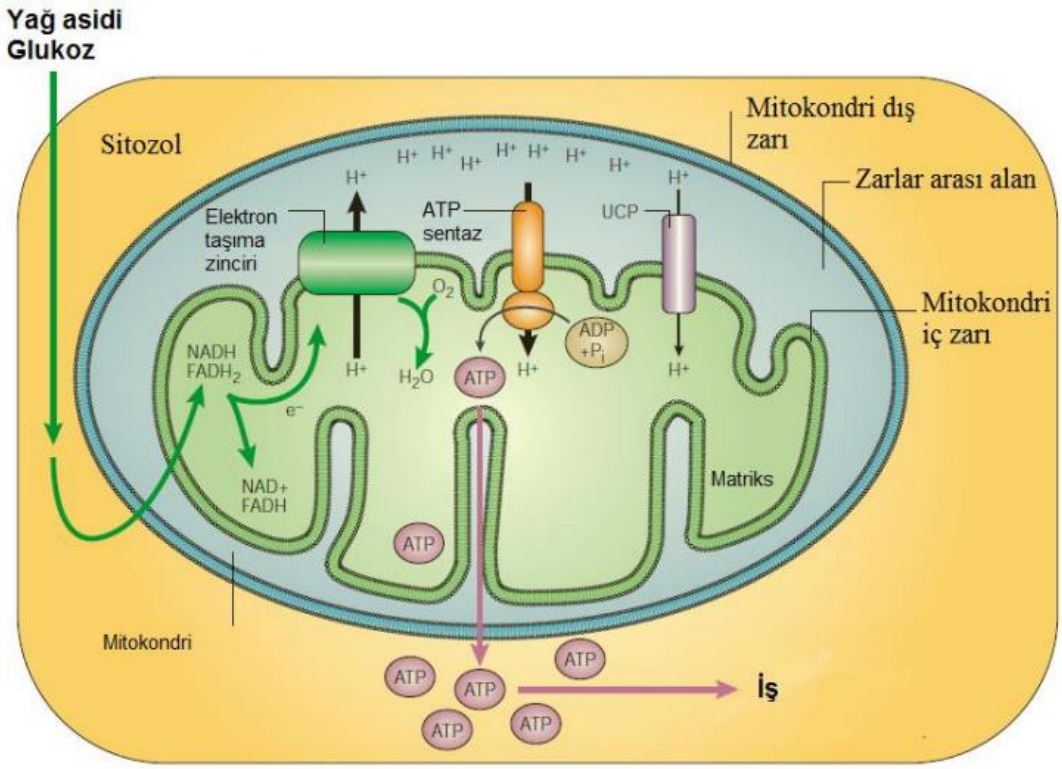
UCP2 Ala55Val polimorfizmi, *UCP2* geninin ekzon 4'ündeki bir yanlış anlamlı (missense) varyantıdır. *UCP2* Ala55Val polimorfizmi, daha düşük ayrışma derecesi, daha düşük enerji harcaması, daha yüksek obezite riski ve daha yüksek diyabet insidansı ile ilişkilidir (Xu vd., 2011). Ala55Val polimorfizminin çok ırklı popülasyonlarda artmış vücut kitle indeksi ve Tip 2 diyabet insidansı ile ilişkili olduğu bulunmasına rağmen, bunun spesifik etnik gruplar. Özellikle, Ala55Val polimorfizminin Avrupalı-Amerikalı

kadınlarda artmış insülin sekresyonu ve Asyalı Kızılderililerde azalmış Tip 2 Diabet gelişme riski ile anlamlı ilişkili olduğu bulunmuştur (Willig vd., 2009).

UCP2 polimorfizmi ile insanlarda diyabet riski arasındaki ilişkiyi kesin olarak netleştirmek için Xu ve arkadaşları farklı etnik kökenlerden popülasyonlardan farklı sonuçlara sahip 17 makaleyi incelemiş ve Ala55Val polimorfizminin Asya kökenli bireylerde Tip 2 diabete hassasiyet için bir risk faktörü olabileceği sonucuna vardığı görülürken; Avrupa kökenli bireylerde bu sonuca varamamıştır (Vimaleswaran vd., 2011).

2.2.2 *UCP 2* ve Obezite

Mitokondriyalin iç zarında bulunan *UCP*'ler, buradaki proton sızıntısına aracılık ederek depolanan enerjinin ısı olarak salınmasına ve ATP sentezinin azalmasına neden olmaktadır. Bu nedenle *UCP2* geni obezite için aday bir gendir. Elektronların elektron taşıma zinciri boyunca transferi, mitokondriyal matristeki sabit sayıda protonun mitokondrinin iç zarından geçmesine ve zarlar arası boşlukta birikmesine neden olarak iç zara karşı bir proton gradyanı ile sonuçlanmaktadır (Garlid vd., 2001). Protonlar mitokondriyal iç zar alanından mitokondriyal matrise geri aktarıldıkça, bu proton gradyanında korunan enerji, adenozin difosfat (ADP) ve inorganik fosfatlardan ATP'nin sentezi için ATP sentaz tarafından kullanılır (Rial vd., 2004). Mitokondrinin iç zarında bulunan *UCP*'ler, bu protonları membranlar arasında mitokondriyal matrise geri geçiren bir kanal görevi görmektedir. *UCP*'ler tarafından bu transfer süresi boyunca, ATP sentezindeki proton akışı eksilir ve ATP sentezi kısmen inhibe edilmektedir. Bu süreç neticesinde, oksitlenmiş substratlardan sağlanan enerjinin proton gradienti aracılığıyla dağıtılmasıyla biriken enerji ısı olarak ortaya çıkar (Krauss vd., 2005).



Şekil 2.3 *UCP* geninin mitokondriyal enerji düzenlemesindeki rolü (Rial vd., 2004)

Genetik faktörler, epigenetik faktörler, çevresel faktörler ve yaşam tarzı arasındaki etkileşimlerin neden olduğu kronik bir metabolik bozukluktan oluşan obezite tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu haline gelmektedir (Rodhe vd., 2019). Glikoz/lipid metabolizma ve enerji homeostazını düzenleyen mitokondriyal bir taşıyıcı olarak, *UCP2* obezitenin tedavisinin geliştirilmesinde önemli bir rol oynar. *UCP2* mRNA seviyeleri, zayıf kontrollerine kıyasla obez bireylerde beyaz yağ dokusunda sıklıkla azalır (Oberkofler vd., 1998). *UCP2* aracılı obezite düzenleme mekanizmaları, bunlarla sınırlı olmamak üzere (i) *UCP2*'nin melanokortin-4 reseptörünü dolaylı olarak aktive etmesini, dolayısıyla gıda alımını inhibe etmesini ve enerji harcamasını artırmasını içerir (Toda ve Diano, 2014) ve (ii) *UCP2,* pankreatik b hücrelerinde glukoza bağlı insülin salgılanmasını negatif düzenler (Zhang vd., 2001) ve pankreas a hücrelerinden glukagon salgısını pozitif olarak düzenler (Allister vd., 2013). Kilo kaybı açısından kilo kaybı ile *UCP2* ifadesi arasında pozitif bir korelasyon vardır (Cortes-Oliveira vd., 2017). *UCP2*'nin gen polimorfizmi, obezite için endojen bir risk faktörü olarak hizmet edebilir.

UCP2 genindeki en çok üç polimorfizm incelenmiştir: biri promotör bölgelerde (rs659366, 866G/A), biri ekson 4'te yanlış anlamlı bir varyanttır (rs660339, Ala55Val, C/T) ve bir tanesi ekson 8'de 45-bp'lik bir ekleme (I)/delesyondur (D). Çeşitli etnik kökenler arasında, *UCP2* 866G/A polimorfizminin obezite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Martinez-Hervas, 2012; Srivastava vd., 2010). GG genotipi, Mısırlılar ve beyaz Avrupalılar arasında artan obezite riski ile ilişkili olduğu (Hassan vd., 2017; Esterbauer vd., 2001), ve 866G alelini içeren haplotip, İngiltere'de çocukluk çağı obezitesi ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda tespit edilmiştir (Dhamrait vd., 2004). Buna karşılık, 866G/A polimorfizminin A aleli özellikle Avrupa popülasyonlarında, obezite ve aşırı kiloluluk üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (Brondani vd., 2014; Zhang vd., 2014).

Obezitede olası sorumlu mekanizma *UCP2* mRNA'sının 866G aleli ile A aleli arasındaki farklı ekspresyon seviyelerine bağlanabilir. G aleli daha düşük *UCP2* mRNA'sına sahiptir /protein ekspresyon seviyeleri A aleli ile karşılaştırıldığında bu, ROS üretiminin artmasıyla aynı zamanda azalmış insülin sekresyonu ve enerji tüketimi ve sonuç olarak artmış bir birikimi ile sonuçlanmaktadır. G alel bireylerinde vücut yağı Ala55Val polimorfizminin obezite üzerindeki etkileri etnik ve cinsiyet farklılıklarından etkilenmektedir (Andersen vd., 2013). İtalyan ve İsveçli kadınlar arasında *UCP2* geninin Ala55Val polimorfizmi klinik, metabolik ve antropometrik obezite özellikleri ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir (Maestrini vd., 2003; Mottagui-Tabar vd., 2008). Bununla birlikte, Tayvan'daki aborjin popülasyonlarında Val55 aleli, Ala55 aleline kıyasla obezite riskinde artış göstermektedir (Wang vd., 2004). Tayvan'dan bir başka çalışma, Ala55Val polimorfizminin morbid obezite ve kilo kaybı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (Chen vd., 2007). Ek olarak, TT veya CT genotipini taşıyan obez hastalar CC genotiplerine kıyasla laparoskopik ayarlanabilir gastrik bantlama cerrahisinden sonra daha fazla kilo kaybı göstermektedirler (Chen vd., 2007).

2.3 Tek Nükleotit Polimorfizmleri (SNP)

SNP, genel anlamda bakıldığında iki farklı birey arasındaki belirli bir DNA bölgesindeki tek baz değişiklikler olarak ifade edilirken; insan genomunda en yaygın olan genetik polimorfizm çeşidi tek nükleotit polimorfizmleridir (Shastry, 2002). SNP'ler

transisyon ve transversiyon olaylarında gerçekleştiği gibi tek baz farklılıklarını bulundurmaktadır (Leekitcharoenphon, vd., 2012).

Populasyonlarda tek baz değişimlerinin oranı %1'den az durumda ise olay mutasyon olarak tanımlanırken, %1 den fazla olursa SNP olarak tanımlanırken, oluşan bu farklılıklar insanda çeşitli etkiler göstermektedir. Örneğin; dış görünüşte oluşan bazı farklılıklar hastalık etkeni değil iken; bazıları ise şizofreni, kanser, alzheimer, kalp, diyabet hastalıkları gibi çeşitli rahatsızlıklara sebep olabilmektedir (Altshuler vd., 2005). Ayrıca SNP'ler proteinlerin çözünürlüğünü azaltarak ya da yapısını kararsız hale getirebilme özelliği göstererek transkripsiyon ve translasyon olaylarını değiştirebilmektedir bu da hem protein işlevini hem de gen düzenlenmesini etkileyebilmektedir (Dabhi ve Mistry, 2014).

SNP'ler genel olarak DNA üzerindeki dizilerde kodlanan ve kodlanmayan bölgelerde bulunmaktadır. Kodlanmayan bölgelerde yer alan SNP'ler, kodlanmış proteinlerde değişiklik yapmamasına rağmen, karşılaştırmalı ya da evrimsel genomik çalışmalar için önemli genetik belirteçler olarak kullanılmaktadır. Kodlama bölgelerinde bulunan SNP'ler, protein yapısı ve fonksiyonunda değişikliğe sebep olabilmektedir (Kim ve Misra, 2007).

Son zamanlarda yapılmış olan araştırmalarda SNP'lerin belirteç olarak kullanılması yoğun şekilde ilgi görmüştür. Buna göre birçok araştırmada SNP'ler biyolojik bir marker olarak kullanılmıştır. Bireyler arasında nükleotid değişiklikleri ve DNA'da bulunan her SNP, potansiyel olarak biyolojik bir işaretleyici özelliği taşıdığı için çok sayıda oluşabilmektedir. Ayrıca insan genom çalışmalarında da SNP markerlerinin potansiyelleri açıkça ortaya konulmuştur. Bu bilgilere doğrultusunda insan genomlarının tam dizisine bakıldığında tanımlanmış olup çok sayıda SNP markerlerini aynı anda tahmin edebilecek çeşitli teknolojiler elde edilmiştir. Bununla ilişkili olarak insan ve hayvanlara dayalı yapılan çalışmalarda SNP markerlerinin önemli olduğu ortaya konulmuştur (Ganal vd., 2009).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

3.1.1 Çalışmada Kullanılacak Örneklerin ve Grupların Belirlenmesi

Çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Genel Cerrahi polikliniğinde obezite tanısı almış olup bariatrik cerrahi uygulanmış Vücut Kitle İndeksi 35 veya 40 üzerinde olan erişkin toplam 100 vaka ile vücut kitle endeksi (VKİ) normal (18.5-25) olan, 18-65 yaş aralığında kronik hastalığı bulunmayan sağlıklı 150 birey üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya örneklem ölçütlerini sağlayan 89 obez birey ve 148 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil olan bütün bireylerden onam formları alınmıştır.

Çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2021/12-03 nolu kararıyla onaylanmıştır.

3.1.2 Deneyde Kullanılan Kimyasallar Solüsyonlar

1. Etanol
2. Taqman Genotyping Master Mix
3. Taqman Genotyping SNPAssay kit (rs660339)
4. Taqman Genotyping SNPAssay kit (rs659366)

3.1.3 Deneyde Kullanılan Araç ve Gereçler

1. Nano drop (Thermo Scientific, USA)
2. Real Time PCR (Applied Biosystem Step One Plus, USA)
3. 96 Fast well plate (Applied Biosystem, USA)
4. Otoklav (Nüve)
5. Isıtıcı tabla (Biosan Dry Thermostat, Danimarka)
6. Vorteks (Wisemix Wellington, Yeni Zelanda)
7. Buz dolabı ve derin dondurucu (Panasonic Berlin, Almanya)

8. Soğutmalı santrifüj (Hitachi Tokyo, JAPONYA)
9. Optical Adhesive covers (Applied Biosystem, USA)

3.1.4 Periferik Kan Numunelerinin Toplanması ve Saklanması

Periferik kan numuneleri, obez ve kontrol gruplarının rutin tetkikleri esnasında K3EDTA'lı steril tüplere alındı. Rutin tetkikler için alınan bu numunelerin 200 µl'si kullanıldı. Alınan kanlar belirli bir sayıya ulaşıncaya kadar kanlar -20°C de muhafaza edildi.

3.2 Yöntem

3.2.1 DNA İzolasyonu

Periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu yapmak amacıyla ticari olarak satılan ve spin kolon santrifügasyon yöntemine dayanan kitler kullanıldı. Bu metotta farklı solüsyonlarla parçalanan hücreden açığa çıkan DNA, kolon içinde yer alan silikaya tutunmaktadır. Geri kalan hücre debrisleri uzaklaştırıldıktan sonra DNA saf olarak elde edilmektedir.

3.2.1.1 Kit İçindeki Kimyasallar

- RNA-az,
- Protein-kinaz K
- Yıkama Solüsyonu I
- Yıkama Solüsyonu II
- Lizis Tamponu (Lysis buffer)
- Bağlama tamponu (Binding buffer)
- Elüsyon tamponu (Elution buffer)

3.2.1.2 DNA izolasyonunun basamakları

Periferik kan numunelerinden DNA izolasyonunda, spin kolon santrifügasyon yöntemine dayanan Ecotech (E1075 Türkiye) marka kandan DNA izolasyon kiti kullanıldı. DNA izolasyonu, aşağıda belirtilen basamaklar izlenerek ve kit protokolüne

bağlı kalınarak gerçekleştirildi. DNA izolasyon aşamasına geçmeden önce kullanılacak olan solüsyonlar protokolde belirtildiği şekilde hazırlandı. Bu basamakta yıkama solüsyonları absolute etanol kullanılarak dilüe edildi.

1. Kan numuneleri -20 ° C'den çıkarıldı ve oda sıcaklığında erimesi sağlandı.
2. Kan numuneleri eridikten sonra iyice vortekslendi.
3. Alınan her kan numunesinden 200 µl ve 200 µl kan lizis tamponu ependorf tüpüne konarak vortekslendi ve homojen hale getirildi.
4. Hazırlanmış olan karışım üzerine 20 µl RNA-az eklendi, vortekslendi ve oda sıcaklığında 3 dakika inkübasyona bırakıldı.
5. İnkübasyon sonrasında karışıma 20 µl protein-kinaz K eklendi ve karışım tekrar vortekslenerek, örnekler 15 dakika 55 °C' de inkübasyona bırakıldı.
6. İnkübasyondan sonra numunelere 400 µl Binding Buffer ilavesi yapıldı ve tekrar iyice vortekslendi.
7. Numuneler spin kolonlara aktarıldı ve kolonlar 1 dakika maksimim hızda santrifüj edildi.
8. Santrifüjlemeden sonra, toplama tüpünde biriken hücre debrisleri ortamdan uzaklaştırıldı.
9. Spin-kolona 400 µl yıkama tamponu 1 ilave edildi ve tekrar maksimum hızda 1 dakika santrifüj edildi. Toplama tüpünde biriken atık ortamdan uzaklaştırıldı.
10. Spin-kolona 500 µl yıkama tamponu 2 ilavesi yapıldı. Örnekler maksimum hızda 30 saniye santrifüj edildi ve tekrardan toplama tüpünde biriken atık ortamdan uzaklaştırıldı.
11. Spin kolona tekrar 200 µl yıkama tamponu 2 ilave edildi ve numuneler maksimum hızda 2 dakika santrifüj edildi.
12. Santrifüjlemenin sonunda toplama tüpü çıkarıldı ve kolon yeni bir mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı.
13. Mikrosantrifüj tüpüne silika filtreye denk gelecek şekilde 50 µl elüsyon tamponu ilavesi yapıldı ve oda koşullarında 5 dakika inkübasyona bırakıldı.
14. Numuneler 30 saniye boyunca maksimum hızda santrifüj edildi.
15. Spin kolonlar uzaklaştırıldıktan sonra DNA'lar -20 ° C'de muhafaza edildi.

3.2.2 DNA Miktar ve Kalitesinin Belirlenmesi

DNA'ların kalite ve miktar tayini nanodrop aracılığıyla belirlendi. DNA'nın yoğunluğu ve saflığı için alette 260/280 nm dalga boyu belirlendi. 1.6 -1.8 aralığında olan DNA'lar saf kabul edildi. DNA örnekleri kullanılana kadar -20 ^{o}C' de bekletildi.

3.2.3 İlgili Gen Bölgelerinin Çoğaltılması ve Profillemesi

Bütün işlemler PCR kabininde gerçekleştirildi. Reaksiyona başlamadan önce kullanılacak olan malzemeler UV aracılığıyla steril edildi. -20 °C' de bekletilen DNA numuneleri çıkarılarak buzda erimesi için bekletildi. Çalışmamız kapsamında incelenecek olan tek nükleotit değişimlerine (SNP) yönelik özel olarak tasarlanan floresan işaretli problar kullanıldı. Reaksiyon, Real time cihazı ile yapıldı ve SNP genotip profilleri istatiksel analizlerle değerlendirildi.

UCP2 -866G>A (rs659366) ve *UCP2* geni Ala55Val (rs660339) polimorfizmlerinin SNP assay kit primer dizileri Çizelge 3.1 de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1 SNP genotipleme için kullanılan primer dizileri

İlgilenilen gen bölgesi	Primer Dizisi	Reporter Boya
UCP2 -866G>A (rs659366)	TGACCCGTCCTGTGGGGGTAACTGA**[C/T]**GCGTGAACAGCCAAC AATTGGGCCC	C: VIC® T: FAM™
UCP2 Ala55Val (rs660339)	CATCACACCGCGGTACTGGGCGCTG**[A/G]**CTGTAGCGCGCACTG GCCCCTGACT	C: VIC® T: FAM™

Taqman master mix, Taqman SNP Assay kiti vortekslendi daha sonra kısa bir süre santrifüj edildi. Her örnek için kit protokolüne uyularak PCR içeriği Çizelge 3.2'de belirtildiği şekilde hazırlandı.

Çizelge 3.2 SNP genotipleme reaksiyon içeriği

İçerik	Miktar
2X TaqMan® Master Mix	5 µL
20X Taqman Primer Prob	0.50 µL
DNA	4.50 µL
Total hacim	10 µL

SNP reaksiyonuna başlamadan önce örnek sayısına göre gerekli hesaplamalar yapıldı. Her reaksiyon için negatif kontrol da çalışma grubuna dahil edildi. Reaksiyon tüpü önce vortekslendi daha sonra sanrifüj edildi ve 96 fast well-plate her kuyuya 5.5 µL reaksiyon karışımı eklendi. Daha sonra her bir kuyucuğa 4.50 µL DNA örneği eklendi. Plate yüzeyi optical adhesive film ile kapatıldı ve santrifüj edildi. Son olarak plate PCR cihazına yerleştirildi ve SNP genotipleme, kit protokolüne bağlı ısı döngüsü ile yapıldı.

Çizelge 3.3 PCR'ın gerçekleştirme değerleri

Adım	Sıcaklık	Zaman	Döngü
Polimeraz aktivasyonu	95°C	10 dk	Tutma
Denatürasyon	95°C	15 sn	40
Bağlanma/Uzama	60°C	1 dk	

3.3 İstatistiksel Analiz

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken; Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Bu özellikler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Tek Yönlü Varyans analizi yapılmıştır. Ayrıca, grup içerisinde "önce-sonra" değerlerinin karşılaştırmasında Eş yapma t testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede gruplarda ayrı ayrı olmak üzere Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi

belirlemede ise ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1 Obez ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri

Çizelge 4.1 Cinsiyetin obez grubu ve kontrol grubuna göre dağılım tablosu

Cinsiyet	Obez Grubu	Kontrol Grubu	Test	df	P
Erkek	17(%19.1)	59(%39.9)	10.999	1	0.001
Kadın	72(%80.9)	89(%60.1)			

Çalışma kapsamına dahil edilen ve klinik bilgilerine ulaşılabilen obez ve kontrol örneklerine ait demografik özellikler çizelge 4.1'de sunulmuştur. Bu kapsamda obez ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı; 89 obezin 17(%19.1)'sinin erkek, 72(%80.9)'sinin kadın; 148 kontrol bireyin ise 59(%39.9)' u erkek iken; 89(%60.1)'u kadındır. Cinsiyet dağılımında obez ve kontrol grubu arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p=0.001).

Çizelge 4.2 Cinsiyete bağlı tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları tablosu

		Kişi Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Minimim Değer	Maksimim Değer	p
Operasyon öncesi (kg)	Erkek	16	124.83	14.219	102	149	.002
	Kadın	73	108.80	18.399	79	196	
Operasyon sonrası 2. ay kontrol (kg)	Erkek	11	114.0909	15.16453	86.30	142.30	.004
	Kadın	63	95.7222	19.18357	50.90	179.80	
Operasyon sonrası 4. ay kontrol (kg)	Erkek	9	101.6222	12.75204	79.90	123.60	.014
	Kadın	47	86.3830	16.98724	57.30	159.70	
Operasyon sonrası 2. ay kontrol (sıvı)	Erkek	9	54.7222	6.05140	45.80	61.60	.000
	Kadın	55	40.0000	4.81171	32.40	58.30	
Operasyon sonrası 4. ay kontrol (sıvı)	Erkek	7	52.5857	4.45175	47.00	60.00	.000
	Kadın	40	37.6050	4.00583	32.70	47.90	
Operasyon sonrası 2. ay kontrol (yağ)	Erkek	9	37.7667	12.81493	20.30	62.10	.232
	Kadın	55	43.3109	12.76601	6.70	77.30	
Operasyon sonrası 4. ay kontrol (yağ)	Erkek	7	26.2357	8.50327	15.00	38.90	.079
	Kadın	40	34.6575	11.84167	11.80	79.10	

Çalışmaya dahil edilen obez grubunda hastaların ameliyat öncesi vücut ağırlıkları ile cinsiyetleri arasındaki ilişki incelendiğinde istatiksel anlamlı bir farklılık olduğu saptanmıştır (p=0.002). Bu sonuç operasyon öncesi erkeklerin vücut ağırlıklarının kadınlara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Operasyon

sonrası 2. ay (p=0.004) ve 4. ay kontrollerinde yine cinsiyetler temel alındığında erkeklerin vücut ağırlıklarında azalma olmasına rağmen kadınlara göre vücut ağırlıklarının beklendiği üzere istatistiksel olarak daha fazla olduğu görülmektedir (Çizelge 4.2). Operasyon sonrası erkeklerin 2. ve 4. ay kontrollerinde sıvı kaybı ortalamaları sırasıyla 54.72/52.58; kadınların aynı kontrollerdeki sıvı kayıpları ortalamaları sırasıyla 40.00/37.60'dır. Bu verilere bakıldığında erkeklerin 2. ve 4. ay kontrollerinde kadınlara göre daha fazla sıvı kaybettiği görülmektedir. Obez grubunda operasyon sonrası 2. ve 4. ay kontrolünde sıvı oranlarının da cinsiyetler arasında istatiksel anlamlı bir farklılık olduğu saptanmıştır (p=0.000). Obez grubunun cinsiyete göre operasyon sonrası 2. ay (p=0.232) ve 4. ay (p=0.079) kontrollerinde yağ oranları arasında istatiksel anlamlılık ortaya koymadığı belirlenmiştir. Bu netice cinsiyetler arasında yağ oranlarının azalmasına rağmen cinsiyetler arasında farklılık oluşturmadığı görülmektedir.

Çizelge 4.3 Cinsiyetin genotipten bağımsız olarak kilo verme eğilim tablosu

Cinsiyet		Ortalama	Standart sapma	Test	df	p
Erkek	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 2. ay kontrol (kg)	11.2454	6.0452	6.170	10	.001
	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (kg)	25.6444	7.3113	10.523	8	.001
	Operasyon sonrası 2. ay kontrol (kg)- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (kg)	13.2000	6.0452	6.551	8	.001
	Operasyon sonrası 2. ay kontrol (sıvı)- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (sıvı)	1.74286	3.7615	1.226	6	.266
	Operasyon sonrası 2. ay kontrol (yağ)- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (yağ)	12.4214	6.7423	4.874	6	.003
Kadın	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 2. ay kontrol (kg)	13.2603	7.5130	14.009	62	.001
	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (kg)	22.8425	7.1290	21.966	46	.001
	Operasyon sonrası 2. ay kontrol (kg)- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (kg)	9.88511	4.6041	14.719	46	.001
	Operasyon sonrası 2. ay kontrol (sıvı)- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (sıvı)	2.37750	3.9859	3.772	39	.001
	Operasyon sonrası 2. ay kontrol (yağ)- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (yağ)	9.37436	4.6847	12.497	38	.001

Cinsiyetin genotipten bağımsız olarak kilo verme eğilimleri üzerindeki dağılımı istatistiksel olarak çizelge 4.3'te verilmiştir. Erkeklerin, operasyon öncesi- operasyon sonrası 2. ay kontrollerinde kilo verme değerleri karşılaştırılmasında, ortalama 11.25 kg kaybı gerçekleştiği, operasyon sonrası 4. ay kontrolünde (kg) ise kilo kaybının operasyon öncesi vücut ağırlığına göre 25.64 kg olduğu saptanmıştır. Bu değerlerin istatiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

Obez grubunun erkeklerin, operasyon sonrası 2. ay ve 4. ay kontrollerinde

belirlenen vücut ağırlıklarının karşılaştırılmasında ise ortalama 13.2 kg kaybı gerçekleştiği belirlenmiştir. Aynı kontroller arasında yağ kaybının ise ortalama 12.42 kg olduğu saptanmıştır. Bu veriler istatiksel olarak anlamlılık ifade ederken; sıvı kaybının ortalama 1.74 kg olduğu ve anlamlılık oluşturmadığı belirlemiştir.

Kadınların, operasyon öncesi- operasyon sonrası 2. ay kontrol değerlerinin karşılaştırılmasında, ortalama 13.26 kg kaybının gerçekleştiği, operasyon sonrası 4. ay kontrolünde ise kilo kaybının operasyon öncesi vücut ağırlığına göre 22.84 kg olduğu saptanmıştır. Bu değerlerin istatiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0.001).

Obez grubunun kadınların, operasyon sonrası 2. ay ve 4. ay kontrollerinde vücut ağırlıklarının karşılaştırılmasında ortalama 9.88 kg kaybı gerçekleştiği görülmüş ve yağ kaybının ise ortalama 9.37 kg olduğu saptanmış; sıvı kayıplarının ortalama 2.37 kg olduğu ve bu verilerin istatiksel olarak farklılık oluşturduğu görülmektedir.

4.2 *UCP2* -866G>A (rs659366) Polimorfizminin Genotip Frekansları

Çizelge 4.4 *UCP2* -866G>A (rs659366) genotipinin obez ve kontrol gruplarına göre dağılım tablosu

Genotip	Obez Grubu	Kontrol Grubu	Test	df	p[a]
GG	14(%15.7)	92(%62.6)	54.856	2	0.001
GA	35(%39.3)	37(%25.2)			
AA	40(%44.9)	18(%12.2)			

[a]Ki kare testi ile karşılaştırılmıştır.

UCP2 -866G>A (rs659366) polimorfizminin obez ve kontrol grupları arasındaki dağılımına bakıldığında, obez grubunda genotip frekansları sırasıyla GG için 14(%15.7), GA için 35(%39.3) ve AA için 40(%44.9) olarak belirlenmiştir. Kontrol bireylerin ise 92 (%62.6)'sinin GG, 37(%25.2)'sinin GA ve 18 (%12.2)'inin AA genotipine sahip olduğu belirlenmiştir. *UCP2* -866G>A (rs659366) polimorfizminin hasta ve kontrol grupları arasında genotip dağılımları istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001).

Çizelge 4.5 *UCP2* -866G>A (rs659366) genotipine sahip obez bireylerin kilo verme eğilim tablosu

Genotip		Ortalama	Standart sapma	Test	df	P
GG	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 2. ay kontrol (kg)	13.96667	5.47047	8.844	11	.001
	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (kg)	24.17500	4.65542	17.989	11	.001
	Operasyon sonrası 2. ay kontrol (kg)- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (kg)	10.20833	5.16869	6.842	11	.001
	Operasyon sonrası 2. ay kontrol (sıvı)- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (sıvı)	2.02727	4.75565	1.414	10	.188
	Operasyon sonrası 2. ay kontrol (yağ)- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (yağ)	11.49091	6.91975	5.508	10	.001
GA	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 2. ay kontrol (kg)	13.56667	9.89264	7.511	29	.001
	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (kg)	23.15000	8.28255	13.110	21	.001
	Operasyon sonrası 2. ay kontrol (kg)- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (kg)	9.73636	4.83337	9.448	21	.001
	Operasyon sonrası 2. ay kontrol (sıvı)- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (sıvı)	1.31053	2.10947	2.708	18	.014
	Operasyon sonrası 2. ay kontrol (yağ)- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (yağ)	8.57632	4.05868	9.211	18	.001
AA	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 2. ay kontrol (kg)	12.01563	4.69778	14.469	31	.001
	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (kg)	22.95455	7.34690	14.655	21	.001
	Operasyon sonrası 2. ay kontrol (kg)- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (kg)	11.21364	5.07715	10.359	21	.001
	Operasyon sonrası 2. ay kontrol (sıvı)- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (sıvı)	3.53529	4.71234	3.093	16	.007
	Operasyon sonrası 2. ay kontrol (yağ)- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (yağ)	10.20000	4.64830	8.777	15	.001

UCP2 -866G>A (rs659366) genotipine sahip bireylerin kilo verme eğilimin dağılımı Çizelge 4.5'te verilmiştir. Obez grubunda GG genotipine sahip bireylerin, operasyon sonrası 2. ay kontrollerinde kilo kayıplarının operasyon öncesine göre ortalama 13.97 kg, operasyon sonrası 4. ay kontrollerinde ise 24.18 kg olduğu belirlenmiştir. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p= 0.001). Obez grubunda GG genotipine sahip bireylerin, operasyon sonrası 4. ay kontrollerinde kilo kayıplarının operasyon sonrası 2. ay kontrollerine göre ortalama 10.20 kg iken; operasyon sonrası 4. ay kontrol yağ kayıplarının 2. ay kontrol yağ kayıplarına göre ortalama 11.49 kg olduğu belirlenmiştir. Bu değerler istatiksel olarak anlamlılık ifade ederken (p= 0.001), 4. ay kontrol sıvı kayıplarının 2. ay sıvı kayıplarına kıyasla ortalama 2.02 kg olduğu görülmüş ve istatiksel olarak anlamlılık belirlenmemiştir.

Obez grubunda GA genotipine sahip bireylerin, operasyon sonrası 2. ay kontrollerinde kilo kayıplarının operasyon öncesine göre ortalama 13.56 kg, operasyon sonrası 4. ay kontrollerinde ise 23.15 kg olduğu belirlenmiştir. Bu değerler arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p= 0.001). Obez grubunda GA genotipine sahip bireylerin, operasyon sonrası 4. ay kontrollerinde kilo kayıplarının operasyon sonrası 2. ay kontrollerine göre ortalama 9.73 kg olduğu ve operasyon sonrası 4. ay kontrol yağ kayıplarının 2. ay kontrol yağ kayıplarının ortalama 8.57 kg olduğu

belirlenmiştir. Bu değerler istatiksel olarak anlamlılık ifade ederken (p= 0.001), 4. ay kontrol sıvı kayıplarının 2. ay sıvı kayıpları arasındaki 1.31 kg olan farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Obez grubunda AA genotipine sahip bireylerin, operasyon sonrası 2. ay kontrollerinde kilo kayıplarının operasyon öncesine göre ortalama 12.01 kg, operasyon sonrası 4. ay kontrollerinde ise 22.95 kg olduğu belirlenmiştir. Bu değerler istatistiksel olarak ta anlamlı bulunmuştur (p= 0.001). Obez grubunda AA genotipine sahip bireylerin, operasyon sonrası 4. ay kontrollerinde kilo kayıplarının operasyon sonrası 2. ay kontrollerine göre ortalama 11.21 kg; operasyon sonrası 4. ay kontrol yağ oranları ile 2. ay kontrol yağ kayıplarına göre ortalama 10.20 kg olduğu belirlenmiştir. Bu değerler istatiksel olarak anlamlılık ifade ederken (p= 0.001), diğer gruplarda da görülen 4. ay kontrol 2. ay kontroller arasındaki sıvı kayıpları arasındaki farklılık istatiksel olarak anlamlılık ifade etmemektedir.

4.3 *UCP2* Ala55Val (rs660339) Polimorfizminin Genotip Frekansları

Çizelge 4.6 *UCP2* Ala55Val (rs660339) genotipinin obez ve kontrol gruplarına göre dağılım tablosu

Genotip	Obez Grubu	Kontrol Grubu	Test	df	p [a]
CC	52(%58.4)	107(%71.8)	6.336	2	0.042
CT	9(%10.1)	16(%10.7)			
TT	28(%31.5)	26(%17.4)			

[a]Ki kare testi ile karşılaştırılmıştır.

UCP2 Ala55Val (rs660339) genotipi için, obez grubu ve kontrol grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde obez grubunda genotip frekansları sırasıyla CC için 52(%58.4), CT için 9(%10.1) ve TT için 28(%31.5) olarak belirlenmiştir. Kontrol bireylerin ise 107(%71.8)'sinin CC, 16(%10.7)'sının CT ve 26(%17.4)'sının TT aleline sahip olduğu belirlenmiştir. *UCP2* Ala55Val (rs660339) genotipinin obez ve kontrol grupları arasında genotip dağılımları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.042).

Çizelge 4.7 *UCP2* Ala55Val (rs660339) genotipine sahip obez bireylerin kilo verme eğilim tablosu

Genotip		Ortalama	Standart sapma	test	df	P
CC	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 2. ay kontrol (kg)	14.24878	8.57132	10.644	40	.001
	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (kg)	24.14516	7.89459	17.029	30	.001
	Operasyon sonrası 2. ay kontrol (kg)- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (kg)	10.48387	5.51115	10.592	30	.001
	Operasyon sonrası 2. ay kontrol (sıvı)- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (sıvı)	2.24828	4.16170	2.909	28	.007
	Operasyon sonrası 2. ay kontrol (yağ)- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (yağ)	9.83036	4.80188	10.833	27	.001
CT	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 2. ay kontrol (kg)	12.58889	5.04540	7.485	8	.001
	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (kg)	23.06667	5.16527	13.397	8	.001
	Operasyon sonrası 2. ay kontrol (kg)- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (kg)	10.47778	4.13817	7.596	8	.001
	Operasyon sonrası 2. ay kontrol (sıvı)- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (sıvı)	1.98571	5.30234	.991	6	.360
	Operasyon sonrası 2. ay kontrol (yağ)- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (yağ)	13.32857	6.59311	5.349	6	.002
TT	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 2. ay kontrol (kg)	10.90000	5.06308	10.547	23	.001
	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (kg)	21.76875	6.74050	12.918	15	.001
	Operasyon sonrası 2. ay kontrol (kg)- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (kg)	10.25625	4.48478	9.148	15	.001
	Operasyon sonrası 2. ay kontrol (sıvı)- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (sıvı)	2.56364	2.27476	3.738	10	.004
	Operasyon sonrası 2. ay kontrol (yağ)- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (yağ)	7.63636	3.73959	6.773	10	.001

UCP2 Ala55Val (rs660339) genotipine sahip bireylerin kilo verme eğilimin dağılımı Çizelge 4.7 de verilmiştir. Obez grubunda CC genotipine sahip bireylerin, operasyon sonrası 2. ay kontrollerinde kilo kayıplarının operasyon öncesine göre ortalama 14.24 kg, operasyon sonrası 4. ay kontrollerinde ise 24.14 kg olduğu belirlenmiştir. Obez bireylerin operasyon öncesi ve 2 ay sonra gerçekleştirilen kontrolleri arasındaki kilo kaybı oranları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001).

Obez grubunda CC genotipine sahip bireylerin, operasyon sonrası 4. ay kontrollerinde saptanan ortalama kilo kaybı oranları ile operasyon sonrası 2. ay kontrolünde saptanan kilo kaybı oranındaki değişimin ortalama 10.48 kg olduğu belirlenmiştir. Ayrıca benzer dönemler arasında gerçekleşen yağ kaybı oranı da 9.83 kg olarak belirlenmiştir. Her iki karşılaştırma değerleri arasında belirlenen farklılığın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu görülmüştür (p=0,001).

Obez grubunda CC genotipine sahip bireylerin, operasyon sonrası 4. ay kontrolleri ile 2. ay kontrollerinde belirlenen ortalama sıvı kaybı değerleri arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.007).

Obez grubunda CT genotipine sahip bireylerin, operasyon sonrası 2. ay kontrollerinde belirlenen kilo kayıplarının operasyon öncesine göre ortalama 12.58 kg,

operasyon sonrası 4. ay kontrollerinde ise 23.06 kg olduğu belirlenmiştir. Bu değerler istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (p=0.001).

Obez grubunda CT genotipine sahip bireylerin, operasyon sonrası 2. ay kontrolleri ile 4. ay kontrolleri arasında gerçekleşen ortalama kilo kaybı oranı 10.47 kg; operasyon sonrası 4. ay kontrollerinde 2. ay kontrolleri arasındaki yağ oranı kaybı ortalama 13.32 kg olarak belirlenmiştir. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001). Diğer gruplarda da olduğu gibi obez grubunda CT genotipine sahip bireylerin, ilgili dönemlerine ait sıvı kaybı farkları arasında anlamlı bir değişim gözlemlenmemiştir (p=0.360).

Obez grubunda TT genotipine sahip bireylerin, operasyon sonrası 2. ay kontrollerinde operasyon öncesi kilolarına göre belirlenen ortalama kilo kaybı 10.9 kg, operasyon sonrası 4. ay kontrollerinde ise 21.76 kg olduğu belirlenmiştir. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001). Obez grubunda TT genotipine sahip bireylerin, operasyon sonrası 4. ay kontrollerinde gerçekleşen ortalama kilo kayıplarının operasyon sonrası 2. ay kontrollerine göre ortalama 10.25 kg olduğu belirlenmiştir. Operasyon sonrası 4. ay kontrollerinde gerçekleşen yağ oranı kaybının 2. ay kontrollerine göre ortalama farkı 7.63 kg olduğu belirlenmiştir. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (p=0.001), ilgili dönemlerde gerçekleşen sıvı kaybı arasındaki oran istatistiksel olarak anlamlı değildir.

4.4 *UCP2* -866G>A (rs659366) ve *UCP2* Ala55Val (rs660339) Polimorfizmlerinin Birleşik Genotip Frekansları

Çizelge 4.8 *UCP2* -866G>A (rs659366) genotipinin ve *UCP2* Ala55Val (rs660339) genotipine göre dağılım tablosu

Genotip	CC	CT	TT	Test	df	p[a]
GG	72(%67.9)	12(%11.3)	22(%20.8)			
GA	53(%73.6)	6(%8.3)	13(%18.1)	5.633	4	0.228
AA	32(%52.2)	7(%12.1)	19(%32.8)			

[a]Ki kare testi ile karşılaştırılmıştır.

UCP2 Ala55Val (rs660339) genotipinin ve *UCP2* -866G>A (rs659366) genotiplerine göre dağılımı çizelge 4.8'de verilmiştir. *UCP2* Ala55Val (rs660339) ve *UCP2* -866G>A (rs659366) genotiplerinin obez bireyler arasındaki dağılımı

72(%67.9)'sinin GG/CC, 12(%11.3)'sinin GG/CT, 22(%20.8)'sinin GG/TT, 53(%73.6)'ünün GA/CC, 6(%8.3)'sının GA/CT, 13(%18.1)'ünün GA/TT, 32(%52.2)'sinin AA/CC, 7(%12.1)'sinin AA/CT ve 19(%32.8)'unun AA/TT şeklinde belirlenmiştir.

Çizelge 4.9 *UCP2* -866G>A (rs659366) ve *UCP2* Ala55Val (rs660339) genotip kombinasyonlarının kilo verme eğilim tablosu

Genotip Kombinasyonu		Ortalama	Standart sapma	Test	P
GG-CC	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 2. ay kontrol (kg)	15.27143	5.63936	7.165	.001
	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (kg)	24.67143	6.15784	10.600	.001
GG-CT	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 2. ay kontrol (kg)	9.40000	3.75899	4.331	.049
	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (kg)	23.73333	1.30128	31.590	.001
GG-TT	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 2. ay kontrol (kg)	16.25000	5.02046	4.577	.137
	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (kg)	23.10000	1.69706	19.250	.033
GA-CC	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 2. ay kontrol (kg)	15.06000	11.06609	6.086	.001
	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (kg)	23.88000	8.45806	10.935	.001
GA-CT	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 2. ay kontrol (kg)	15.35000	10.11163	2.147	.278
	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (kg)	22.50000	9.05097	3.516	.176
GA-TT	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 2. ay kontrol (kg)	9.38750	5.58606	4.753	.002
	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (kg)	21.22000	9.07866	5.226	.006
AA-CC	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 2. ay kontrol (kg)	12.72667	5.11475	9.637	.000
	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (kg)	24.65000	8.54885	9.118	.000
AA-CT	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 2. ay kontrol (kg)	13.20000	3.26956	6.993	.020
	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (kg)	20.83333	6.21155	5.809	.028
AA-TT	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 2. ay kontrol (kg)	11.00000	4.55969	9.027	.000
	Operasyon öncesi- Operasyon sonrası 4. ay kontrol (kg)	21.77778	6.55644	9.965	.000

UCP2 Ala55Val (rs660339) (CC/CT/TT) genotipinin ve *UCP2* -866G>A (rs659366) (GG/GA/AA) genotiplerinin kombinasyonlarının kilo verme eğilimin dağılım tablosu çizelge 4.9'da verilmiştir.

Obez grubundaki GG-CC genotip kombinasyonuna sahip bireylerin operasyon sonrası 2. ay kontrollerinde kilo kayıplarının operasyon öncesine göre ortalama 15.27 kg, operasyon sonrası 4. ay kontrollerinde ise operasyon öncesine göre ortalama 24.67 kg olduğu belirlenmiştir. Bu değişim istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001).

Obez grubundaki GG-CT genotip kombinasyonuna sahip bireylerin operasyon sonrası 2. ay (p=0.049) kontrollerinde kilo kayıplarının operasyon öncesine göre ortalama 9.40 kg, operasyon sonrası 4. ay kontrollerinde ise operasyon öncesine göre ortalama 23.73 kg olduğu belirlenmiştir. Bu değerler istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001).

Obez grubundaki GG-TT genotip kombinasyonuna sahip bireylerin operasyon sonrası 2. ay kontrollerinde kilo kayıplarının operasyon öncesine göre ortalama 16.25 kg, olduğu saptanmıştır ve bu değer istatiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır (p=0.137). Operasyon sonrası 4. ay kontrollerinde ise operasyon öncesine göre ortalama 23.10 kg olduğu belirlenmiştir. Bu değer istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.033).

Obez grubundaki GA-CC genotip kombinasyonuna sahip bireylerin operasyon sonrası 2. ay kontrollerinde kilo kayıplarının operasyon öncesine göre ortalama 15.06 kg, operasyon sonrası 4. ay kontrollerinde ise operasyon öncesine göre ortalama 23.88 kg olduğu belirlenmiştir. Bu değerler istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001).

Obez grubundaki GA-CT genotip kombinasyonuna sahip bireylerin operasyon sonrası 2. ay kontrollerinde kilo kayıplarının operasyon öncesine göre ortalama 15.35 kg, operasyon sonrası 4. ay kontrollerinde ise operasyon öncesine göre ortalama 21.50 kg olduğu belirlenmiştir. Bu değerler istatiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır (p=0.278, p=0.176).

Obez grubundaki GA-TT genotip kombinasyonuna sahip bireylerin operasyon sonrası 2. ay kontrollerinde kilo kayıplarının operasyon öncesine göre ortalama 9.38 kg, operasyon sonrası 4. ay kontrollerinde ise operasyon öncesine göre ortalama 21.22 kg olduğu belirlenmiştir. Bu değerler istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.002, p=0.006).

Obez grubundaki AA-CC genotip kombinasyonuna sahip bireylerin operasyon sonrası 2. ay kontrollerinde kilo kayıplarının operasyon öncesine göre ortalama 12.72 kg, operasyon sonrası 4. ay kontrollerinde ise operasyon öncesine göre ortalama 24.65 kg olduğu belirlenmiştir. Bu değerler istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.000).

Obez grubundaki AA-CT genotip kombinasyonuna sahip bireylerin operasyon sonrası 2. ay kontrollerinde kilo kayıplarının operasyon öncesine göre ortalama 13.20 kg, operasyon sonrası 4. ay kontrollerinde ise operasyon öncesine göre ortalama 20.83 kg olduğu belirlenmiştir. Bu değerler istatiksel olarak ta anlamlı bulunmuştur (p=0.020, p=0.028).

Obez grubundaki AA-TT genotip kombinasyonuna sahip bireylerin operasyon sonrası 2. ay kontrollerinde kilo kayıplarının operasyon öncesine göre ortalama 11 kg, operasyon sonrası 4. ay kontrollerinde ise operasyon öncesine göre ortalama 21.77 kg olduğu belirlenmiştir. Bu değerler istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,000).

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Obezite günümüzde tüm dünyada prevalansı sürekli artmakta olan önemli tıbbi ve sosyal soruna dönüşmektedir (Boutari vd., 2022). Obezitenin tip 2 diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, kalp yetmezliği, hipertansiyon ve çeşitli kanser türleri gibi çeşitli komorbiditelerle ilişkili olduğunu gösteren birçok araştırma ve meta-analiz çalışması bulunmaktadır (Guh vd., 2009).

Obezitenin kalıtsal bir durum olduğu ve monojenik gen kusurlarının yalnızca küçük bir azınlığı etkilediği göz önüne alındığında, obezitenin kalıtsallığının kökenini düşünmek önemlidir (Waalen, 2014). Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, obezite gelişimine katkıda bulunan, örneğin yağ kütlesi ve obezite ile alakalı gen bölgesinde yaygın poligenik gen varyantlarını ortaya koymaktadır (Fawcett vd., 2010).

Amerika Ulusal Sağlık Hastalık Kontrol Merkezi İstatistik Raporlarının 2021 verilerine göre yetişkinlerde obezite oranı %41.9 olarak belirlenmiştir. Obezite prevalansının artmasına bağlı olarak bariatrik cerrahi ihtiyacının da her geçen gün arttığı dikkat çekmektedir. Aynı rapor 2019'da tahminen 256.000 obezite ameliyatı gerçekleştirildiğini ve bu oranın şu anda uygun cerrahi popülasyonun %1'inden azını temsil ettiğini ortaya koymaktadır (Ramp vd., 2023).

UCP1 ve UCP2 genleri 1997'de keşfedilmiş olup *UCP1* sadece kahverengi yağ dokusunda eksprese edilirken, *UCP2*'nin ise vücutta yaygın olarak ifade edildiği bildirilmektedir (Fleury vd., 1997). *UCP2* kromozomal bölgedeki lokalizasyonu kaynaklı, hiperinsülemi, obezite, enerji dengesinin kontrolü ve inflamasyon yanıtında rol oynadığı öne sürülmüştür (Ricquier vd., 2000). Aynı yıl yağ asidi oksidasyonunda yer alan enzimlerle birlikte beyaz adipoz dokuda *UCP2*' nin leptin indüksiyonunu gerçekleştirildiğinin gösterilmesi üzerine *UCP2*'nin termojenik rolü olduğu da desteklemiştir (Zhou vd., 1997). Ayrıca yapılan çalışmalar *UCP2*' nin mitokondriyal reaktif oksijen türlerinin oluşumunun kontrolüne dahil olduğunu ve *UCP2*' nin oksidatif strese karşı savunmada yer alan indüklenebilir bir protein olduğunu göstermiştir (Nègre-Salvayre vd., 1997; Brand vd., 2004; Mailloux vd., 2011; Hirschenson vd.,2022).

Yapılan son araştırmalar, *UCP*'lerin enerji metabolizmasında rol oynadığını gözler önüne sermesi neticesinde araştırmacıları bu yönde çalışmaya itmiştir. Bu yönde yapılan çalışmalara bakıldığında, Li vd. (2019) tarafından *UCP2* Ala55Val ve -866G>A

gen polimorfizminin obezite, diyabet ve kanser ile olan ilişkisine bakılmış ve *UCP2* Ala55Val ve -866G>A gen polimorfizminin obezite ve diabette önemli biyomarkerlar olduğu, bu amplifikasyonların kanser türlerinde de görüldüğü; Esterbauer vd. (2001), tarafından yapılan çalışmada orta yaşlı insanlarda *UCP2*'-866G>A polimorfizminin kilo verme ilişkisine bakılmış ve bu polimorfizmin obezite riskinin artması ile ilişkili olduğu; Andersen vd. (2013) tarafından yapılan çalışmada obezlerde *UCP2* −866G>A alelinin obezite ve insülin seviyelerinin azalmasıyla ile ilişkili olduğuna dikkat çekilirken; Ji vd. (2004) yaptığı çalışmada ise Japon popülasyonunda *UCP2* -866G/A gen polimorfizmi obezite ile ilişkili olmamakla beraber; hipertansiyonla ilişkili bulunmuştur. Biz de bu literatürler doğrultusunda yaptığımız çalışmada bariyatrik cerrahi geçiren obez hastalarda *UCP2* Ala55Val ve -866G>A gen polimorfizmlerinin cerrahi sonrası kilo verme ile olan ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

Çalışma kapsamına dahil edilen ve klinik bilgilerine ulaşılabilen obez ve kontrol sayılarına bakıldığında Esterbauer vd. (2001), tarafından yapılan çalışmada orta yaşlı insanlarda *UCP2* -866G>A gen polimorfizminin kilo verme ilişkisine bakılmış ve bu amaçla 340 obez birey, 256 obez olmayan birey dahil edilirken; Nicoletti vd. (2016), tarafından yapılan çalışmada Roux-en-Y gastrik baypas geçiren obezlerde *UCP2* Ala55Val ve -866G>A gen polimorfizmine bakılmış ve çalışma kapsamına obez olmayan birey dahil edilmezken, 150 obez birey dahil edilmiştir. Bu doğrultuda bizim çalışmamızda klinik verilerine ulaşılan 148 obez olmayan birey ve 89 obez birey dahil edilmiştir.

Nicoletti vd. (2016), tarafından yapılan çalışmada Roux-en-Y gastrik baypas geçiren obezlerde *UCP2* Ala55Val ve -866G>A gen polimorfizmleri incelenmiş ve çalışma kapsamında, 150 obez bireyin. %80(120)'inin kadın olduğu ve %20(30)'sinin erkek bireylerin olduğu görülmüştür. Maestrini vd. (2003) yaptığı çalışmada ise, çalışmaya dahil edilen 360 bireyin %70.8(255) bireyin kadın, %29.2(105)'sinin erkek olduğu saptanmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada ise obez ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı; 89 obezin %19.1(17)'sinin erkek, %80.9(72)'sinin kadın olduğu görüldü (Çizelge 4.1) ve bu sonuçlar kadınların obezite oranının erkeklere göre yaklaşık dört kat daha yüksek olduğu şeklinde yorumlanabilmektedir.

Bıdaklar (2019), tarafından yapılan çalışmada bariatrik cerrahi sonrası kadın bireylerin yaşam kalitesi ve beslenme durumunun değerlendirilmesine bakılmış,

katılımcıların vücut ağırlığı kaybı ameliyatın 3. ve 6. ayında sırasıyla 23.8 kg ve 12.4 kg olduğu; yapılan başka bir çalışmada hastaların ağırlık kaybının ameliyatın 6. ay ve 1. yıl kontrollerinde sırasıyla 12.5 kg ve 18.5 kg, olduğu saptanmıştır (Dineros vd., 2007). Kuyucu (2018) tarafından yapılan çalışmada erkeklerin operasyon öncesinde yapılan ölçümde vücut ağırlığı ortalaması 29.8 kg olarak ölçülürken, operasyon sonrasındaki ölçümde ortalama 17.8 kg'a düşmüştür. Vücut ağırlığı kaybının ortalaması 41.6'dır. Erkeklerin operasyon öncesi ve sonrası vücut ağırlığı ($p=0.001$, $p<0.05$) istatiksel olarak anlamlılık ifade ederken; kadınların operasyon öncesindeki ölçümde vücut ağırlığı ortalaması 14.6, operasyondan 6 ay sonrası ortalama 12.8 kg'a düşmüştür. Bu sonuç kadınların operasyon öncesi ve sonrasındaki vücut ağırlığında ($p=0.001$, $p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlılık ifade etmektedir. Bizim çalışmamızda ise erkeklerin, operasyon öncesi- operasyon sonrası 2. ay kontrol (kg) değerlerinin karşılaştırılmasında, ortalama 11.25 kilo kaybının gerçekleştiği, operasyon sonrası 4. ay kontrolünde ise kilo kaybının operasyon öncesi vücut ağırlığına göre 25.64 olduğu belirlendi. Bu değerler istatiksel olarak da anlamlılık ifade etmektedir (Çizelge 4.2). Kadınların, operasyon öncesi- operasyon sonrası 2. ay kontrol (kg) değerlerinin karşılaştırılmasında, ortalama 13.26 kilo kaybının gerçekleştiği, operasyon sonrası 4. ay kontrolünde ise kilo kaybının operasyon öncesi vücut ağırlığına göre 22.84 olduğu saptandı ve bu değerler istatiksel olarak da anlamlılık ifade etmektedir (Çizelge 4.2). Yapılan diğer çalışmaların sonuçları ile bizim çalışmamız ile benzer sonuçlar gösterdiği fakat takip sürelerinin farklı olduğuna dikkat edilmesi gerekmektedir. Bu sonuçlar bariatrik cerrahi sonrası erkeklerin kadınlara göre daha hızlı kilo verdiğini ortaya koymaktadır. Yaptığımız çalışmada bariatrik cerrahi sonrası 2. ve 4. ay kontrollerinde vücut ağırlık kaybının yanında, sıvı kaybı ve yağ kaybına da bakılmıştır. Erkek bireylerin yağ kaybı istatiksel anlamlılık oluştururken; sıvı kaybı istatiksel anlamlılık oluşturmamaktadır. Kadın bireylerin ise 2. ve 4. ay kontrollerinde yağ ve sıvı kaybı istatiksel olarak farklılık oluşturmaktadır (Çizelge 4.3)

Nicoletti vd. (2016), tarafından yapılan çalışmada Roux-en-Y gastrik baypas geçiren obezlerde *UCP2* Ala55Val ve -866G>A gen polimorfizmine bakılmıştır. *UCP2* -866G/A genotip frekansları sırasıyla GG için 57(%38), GA için 62(%41.3) ve AA için 31(%20.7) olarak belirlenirken; *UCP2* Ala55Val genotip dağılımı ise, CC için 55(%36.7), CT için, 59(%39.3) ve TT için 36(%24) olarak belirlenmiştir. Sámano vd. (2018) tarafından yapılan çalışmada Meksikalı obez ergenlerde, *UCP2* Ala55Val genotip

frekansları obez grubunda CC için 20 (%18.0), CT için 66 (%59.5), TT için 25 (%22.5) iken; kontrol grubunda ise CC için 43 (%27.0), CT için 85 (%53.5), TT için 31 (%19.5) olarak belirlenmiş; *UCP2*-866G/A genotip frekansları ise obez grubunda GG için 23 (%20.7), GA için 63 (%56.8), AA için, 25 (%22.5) iken kontrol grubunda, GG için 33 (%20.8), GA için 99 (%62.3), AA için 27 (%17.0), olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızın verilerine bakıldığında *UCP2* -866G>A (rs659366) polimorfizminin obez ve kontrol grupları arasındaki dağılımına bakıldığında, kontrol bireylerin 92 (%62.6)'sinin GG, 37(%25.2)'sinin GA ve 18 (%12.2)'inin AA genotipine sahip olduğu belirlendi. Obez grubunda ise genotip frekansları sırasıyla GG için 14(%15.7), GA için 35(%39.3) ve AA için 40(%44.9) olarak belirlendi. *UCP2* -866G>A (rs659366) (GG/GA/AA) polimorfizminin hasta ve kontrol grupları arasında genotip dağılımları istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.001). *UCP2* Ala55Val (rs660339) polimorfizmi sonuçlarımıza bakıldığında ise; obez grubu ve kontrol grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde kontrol bireylerin 107(%71.8)'sinin CC, 16(%10.7)'sının CT ve 26(%17.4)'sının TT aleline sahip olduğu belirlendi. Obez grubunda ise genotip frekansları sırasıyla CC için 52(%58.4), CT için 9(%10.1) ve TT için 28(%31.5) olarak belirlendi. *UCP2* Ala55Val (rs660339) genotipinin obez ve kontrol gruplarında genotip dağılımları istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.042). Bu sonuçlara göre *UCP2* -866G>A (rs659366) polimorfizminin obez ve kontrol grupları arasındaki dağılımına bakıldığında, AA alelinin obez gruplarda yüksek olduğu belirlenirken, *UCP2* Ala55Val (rs660339) genotipinde ise CC alelinin daha yaygın olduğu saptandı.

Nicoletti vd. (2017), tarafından, Roux-en-Y gastrik baypas geçiren obezlerde cerrahiden 1 yıl sonra kilo kayıplarıyla *UCP2* Ala55Val ve *UCP2* -866G>A gen polimorfizminin ilişkili olup olmadığına bakılırken; bu çalışmanın verilerine göre bir yılın sonunda yapılan ölçümde, *UCP2* Ala55Val polimorfizminin T aleline sahip bireylerin daha fazla kilo verdiği görülmüştür. Chen vd. (2007), tarafından yapılan çalışmada 304 obez gastrik bantlama yöntemiyle ameliyat edilmiş ve postoperatif süreçte *UCP2* Ala55Val polimorfizminin kilo verme üzerindeki eğimine bakılmış; bu amaçla 12. ve 24. aylarda yapılan ölçümlerde T alelinin obez bireylerde dominant olduğu ve CT ve TT genotipine sahip olan bireylerde, CC genotipine sahip obezlere göre daha fazla kilo kaybı olduğu belirlenmiştir. Yine kilo kaybı üzerinde *UCP2* Ala55Val polimorfizminin etkisinin değerlendirildiği başka bir çalışmada 1 aylık kalori kısıtlamasından sonra,

homozigot mutasyona (TT) sahip bireylerde daha fazla miktar kaybettiğini gösterdiği belirlenmiştir (Yoon vd., 2007). Yakın tarihli bir meta-analiz çalışmasında Avrupa popülasyonunda *UCP2* -866G>A polimorfizmi için A aleline sahip bireylerde obeziteye karşı koruyucu etkisinin olduğu belirlenirken (Liu vd., 2013); yine yapılan başka bir çalışmada da benzer neticeler alınmıştır (Heidari vd., 2010). Bizim çalışmamızda obez bireylerde, *UCP2* -866G>A polimorfizminin kilo verme ile ilişkisine bakıldığında, operasyon öncesi- operasyon sonrası 2. ve 4. ay kontrollerinde vücut kilo kaybının GG aleline sahip bireylerde ortalama 24.17 kg; GA aleline sahip bireylerde ortalama 23.15 kg ve AA aleline sahip bireylerde ortalama 22.95 kg olduğu görüldü. Bu sonuca göre GG aleline sahip bireylerin daha fazla kilo verdiği belirlenmiş olsa da arada belirgin bir farklılık söz konusu değildir. *UCP2* Ala55Val polimorfizminin kilo verme ile ilişkisine bakıldığında, operasyon öncesi- operasyon sonrası 2. ve 4. ay kontrollerinde vücut ağırlığı kaybının CC aleline sahip bireylerde 24.14 kg; CT aleline sahip bireylerde 23.06 kg ve TT aleline sahip bireylerde ise 21.76 kg olduğu görüldü. Bu sonuca göre CC aleline sahip bireylerin daha fazla kilo verdiği belirlendi.

UCP2 -866G>A polimorfizminin obez bireylerde 2. ve 4. ay kontrollerinde operasyon öncesine göre yağ kayıplarının GG/GA/AA alellerinde sırasıyla, 11.49/8.57/10.27 olduğu görülürken; buna göre GG genotipine sahip bireylerin operasyon sonrası kontrollerinde daha fazla yağ kaybettiği belirlendi.

UCP2 Ala55Val polimorfizminin obez bireylerde 2. ve 4. ay kontrollerinde operasyon öncesine göre yağ kayıplarının CC/CT/TT alellerinde sırasıyla, 9.83/13.32/7.63 olduğu görülmüş; CT genotipine sahip bireylerin operasyon sonrası kontrollerinde daha fazla yağ kaybettiği belirlenmiştir.

Literatürde, bugüne kadar obezlerde bariatrik cerrahi sonrası *UCP2* Ala55Val (rs660339) ve *UCP2* -866G>A (rs659366) polimorfizmlerin yağ ve sıvı kayıplarının değerlendirildiği bir çalışma saptamadık.

Obezlerde *UCP2* Ala55Val (rs660339) ve *UCP2* -866G>A (rs659366) genotiplerinin kombinasyonuna bakıldığında (Çizelge 4.8), %73.6'sının GA-CC kombinasyonunda olduğu görülürken; %67.9'sinin GG-CC genotipine, %11.3'ünün GG-CT, %20.8'inin GG-TT genotipine, %8.3'ünün GA-CT genotipine, %18.1'inin AA-TT genotipine, %52.2'sinin AA-CC genotipine, %12.1'inin AA-CT genotipine, %32.8'inin AA-TT genotipine, sahip olduğu belirlenmiştir. Bu verilere bakıldığında obezlerde en

fazla görülen kombinasyonun GA-CC genotipi olduğu görülürken; bu genotipe sahip obezlerin, operasyon öncesi- operasyon sonrası 2. ve 4. ay kontrollerinde en fazla kilo veren genotipler arasında olduğu belirlendi. Obezlerde en az bulunan genotip kombinasyonu ise %8.3 ile GA-CT genotipi olduğu görüldü. Bu genotipe sahip bireylerin 2. ay kontrollerinde 9.38 ile en az kilo kaybeden genotip oluğu belirlendi.

Literatürde bariatrik cerrahi geçiren obezlerde *UCP2* Ala55Val ve *UCP2*-866G>A polimorfizmlerinin kombine frekanslarını ortaya koyan bir çalışma bulunmamaktadır.

Bariatrik cerrahi geçiren obezlerin *UCP2* Ala55Val ve -866G>A genotip polimorfizm kombinasyonlarının kilo verme eğilimlerine baktığımızda, GG-CC genotip kombinasyonuna sahip obezlerin 2. ve 4. ay kontrollerinde ortalama kilo kayıpları sırasıyla, 15.27-24.67 olduğu görüldü. Diğer genotip kombinasyonlarının sırasıyla 2. ve 4. ay kontrollerinde ortalama kilo kayıplarını ise; GG-CT genotip kombinasyonuna sahip bireyler 9.40-23.73 kg, GG-TT genotip kombinasyonuna sahip bireyler 16.25 -23.10 kg, GA-CC genotip kombinasyonuna sahip bireyler 15.06-23.88 kg, GA-CT genotip kombinasyonuna sahip bireyler 15.35-21.50 kg, GA-TT genotip kombinasyonuna sahip bireyler 9.38-21.22 kg, AA-CC genotip kombinasyonuna sahip bireyler 12.72-24.65 kg, AA-CT genotip kombinasyonuna sahip bireyler 13.20-20.83 kg, AA-TT genotip kombinasyonuna sahip bireyler 11-21.77 kg olduğu şeklinde saptadık. Bu sonuçlar doğrultusunda 2. ay kontrollerinde en fazla kilo kayıplarının genotip kombinasyonları sıralandığında GG-TT, GG-CC, CT-AA, GA-CC, AA-CT, AA-CC, AA-TT, GG-CT, GA-TT; 4. ay kontrollerinde ise en fazla kilo kayıpları GG-CC, AA-CC, GA-CC, GG-CT, AA-TT, GA-CT, GA-TT, AA-CT şeklindedir. Homozigot GG alelinin birlikte olduğu kombinasyonların 2. ve 4. ay kontrollerinde, diğerlerine göre daha fazla kilo verdiği görülürken; homozigot GG alelinin heterozigot CT aleli ile birlikte olduğu kombinasyonlarda kilo verme eğiliminin azaldığı ve heterozigot CT alelinin homozigot GG'ye baskın olduğu belirlendi. TT alelinin GG ile birlikte olduğu kombinasyonların daha fazla kilo verdiği görülürken; GG ve AG alelleri ile birlikte olduğu kombinasyonlarda kilo verme eğiliminin azaldığını belirledik. GG-CC homozigot kombinasyonunun kilo eğilimi de diğerlerine göre daha fazladır.

SNP'lerdeki polimorfizmlerin genotip ve alel frekanslarının, etnik özelliklere dikkat ederek ele alınması tavsiye edilmektedir. Bu polimorfizmlerin çevre ile etkileşimi

de obeziteye eğilimi artırmaktadır. Genetik faktörlerin çevre ile etkileşimlerinin daha net anlatılabilmesi için farklı etnik kökenlerde *UCP* polimorfizmleri ve etkilediği fenotipler ile alakalı daha fazla çalışma yapılması tavsiye edilmektedir. Bu amaçla yaptığımız çalışma neticesinde elde edilen veriler Türk popülasyonunda ilk defa bariatrik cerrahi geçiren obezlerin cerrahi sonrası *UCP2* Ala55Val ve -866G>A genotip polimorfizmlerinin kilo vermeye etkisini ortaya koymuş olduk.

KAYNAKLAR

Achike, F. I., To, N. H. P., Wang, H., Kwan, C. Y. (2011). Obesity, metabolic syndrome, adipocytes and vascular function: A holistic viewpoint. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 38(1), 1-10. doi:10.1111/J.1440-1681.2010.05460.X

Allister, E. M., Robson-Doucette, C. A., Prentice, K. J., Hardy, A. B., Sultan, S., Gaisano, H. Y., Wheeler, M. B. (2013). *UCP2* Regulates the glucagon response to fasting and starvation. *Diabetes*, 62(5), 1623-1633. doi:10.2337/DB12-0981

Altun, B., Arici, M., Nergizoğlu, G., Derici, Ü., Karatan, O., Turgan, Ç., Çağlar, Ş. (2005). Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *Journal of Hypertension*, 23(10), 1817-1823. doi:10.1097/01.HJH.0000176789.89505.59

Altshuler, D., Brooks, L., Chakravarti, A., Collins, F., Daly, M., Donnelly, P. (2005). A haplotype map of the human genome. *Nature*, 437, 1299-1320.

Andersen, G., Dalgaard, L. T., Justesen, J. M., Anthonsen, S., Nielsen, T., Thørner, L. W., Pedersen, O. (2012). The frequent *UCP2* −866G>A polymorphism protects against insulin resistance and is associated with obesity: a study of obesity and related metabolic traits among 17 636 Danes. *International Journal of Obesity 2013* 37(2), 175-181. doi:10.1038/ijo.2012.22

Anonim. (1992). Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *The American Journal of Clinical Nutrition.*, 55(2), 615-619.

Anonim. (2018). ***Bariyatrik cerrahi kılavuzu***. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Miki Matbaacılık: Ankara.

Anonim. (2022a). Healty topics; obesity. Erişim Tarihi 21/01/2022. https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1.

Anonim. (2022b). Healty topics; noncommunicable diseases obesity. Erişim Tarihi 21/01/2022. https://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/obesity.

Argyropoulos, G., Harper, M. (2002). Highlighted topics molecular biology of thermoregulation ınvited review: Uncoupling proteins and thermoregulation. *J Appl Physiol*, 92, 2187-2198. doi:10.1152/japplphysiol.00994.2001.-Energy

Arsenijevic, D., Onuma, H., Pecqueur, C., Raimbault, S., Manning, B. S., Miroux, B., Ricquier, D. (2000). Disruption of the uncoupling protein-2 gene in mice reveals a role in immunity and reactive oxygen species production. *Nature Genetics 2000* 26(4), 435-439. doi:10.1038/82565

Aydin, E., Bulut, H. (2014). Nursing care in bariatric surgery. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 13(1), 77-82. doi:10.5455/PMB.1-1348733205

Ayvalı, Z. (2020). *Obezite nedeniyle sleeve gastrektomi uygulanmış hastaların mide dokusunda ghrelin obestatin ve leptin hormonlarının ekspresyon seviyelerinin araştırılması*, Yüksek lisasns tezi, Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri, Türkiye.

Baltacı, D., Ünalacak, M., Kara, İ. H., Sarıgüzel, Y. C. (2015). Birinci Basamakta Obezite Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Aile Hekimliği-Özel Konular*, 6(3), 96-102. https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-birinci-basamakta-obezite-tedavisi-71811.html.

Barsbay, M. Ç. (2021). Tüm politikalarda sağlık yaklaşımının değerlendirilmesi. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi*, 6(2), 191-199. doi:10.35232/ESTUDAMHSD.901946

Bassett, D. R., Pucher, J., Buehler, R., Thompson, D. L., Crouter, S. E. (2008). Walking, cycling, and obesity rates in Europe, North America, and Australia. *Journal of Physical Activity and Health*, 5(6), 795-814. doi:10.1123/JPAH.5.6.795

Bıdaklar S., 2019. *Bariatrik cerrahi sonrası kadın bireylerin yaşam kalitesi ve beslenme durumunun değerlendirilmesi*, Yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye.

Bougnères, P. (2002). Genetics of obesity and type 2 diabetestracking pathogenic traits during the predisease period. *Diabetes*, 51(3), 295-S303. doi:10.2337/DIABETES.51.2007.S295

Bouillaud, F. (2009). *UCP2*, not a physiologically relevant uncoupler but a glucose sparing switch impacting ROS production and glucose sensing. *Biochimica et Biophysica Acta-Bioenergetics*, 1787(5), 377-383. doi:10.1016/J.BBABIO.2009.01.003

Bouillaud, F., Alves-Guerra, M. C., Ricquier, D. (2016). *UCP*s, at the interface between bioenergetics and metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta- Molecular Cell Research*, 1863(10), 2443-2456. doi:10.1016/J.BBAMCR.2016.04.013

Boutari, C., Mantzoros, C. S. (2022). A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. *Metabolism*, 133, 155217. doi:10.1016/J.METABOL.2022.155217

Brand, M. D., Affourtit, C., Esteves, T. C., Green, K., Lambert, A. J., Miwa, S., Parker, N. (2004). Mitochondrial superoxide: production, biological effects, and activation of uncoupling proteins. *Free Radical Biology and Medicine*, 37(6), 755-767. doi:10.1016/J.FREERADBIOMED.2004.05.034

Brand, M. D., Esteves, T. C. (2005). Physiological functions of the mitochondrial uncoupling proteins *UCP2* and *UCP3*. *Cell Metabolism*, 2(2), 85-93. doi:10.1016/J.CMET.2005.06.002

Broche, B., Fradj, S., Ben, Aguilar, E., Sancerni, T., Bénard, M., Makaci, F., Duvillié, B. (2018). Mitochondrial protein *UCP2* controls pancreas development. *Diabetes*, 67(1), 78-84. doi:10.2337/DB17-0118

Brondani, L. A., Assmann, T. S., de Souza, B. M., Boucas, A. P., Canani, L. H., Crispim, D. (2014). Meta-analysis reveals the association of common variants in the uncoupling protein (*UCP*) 1–3 genes with body mass index variability. *PloS one*, 9(5), e96411.

Buchwald, H. (2012). Buchwald's atlas of metabolic & bariatric surgical techniques and procedures. *Buchwald's Atlas of Metabolic & Bariatric Surgical Techniques and Procedures*. doi:10.1016/C2009-0-34090-8

Buchwald, H., Buchwald, J. N. (2002). Evolution of operative procedures for the management of morbid obesity 1950-2000. *Obesity Surgery*, 12(5), 705-717. doi:10.1381/096089202321019747/METRICS

Caballero, B. (2019). Humans against obesity: Who will win? *Advances in Nutrition*, 10(1), S4-S9. doi:10.1093/ADVANCES/NMY055

Cadena-Obando, D., Ramírez-Rentería, C., Ferreira-Hermosillo, A., Albarrán-Sanchez, A., Sosa-Eroza, E., Molina-Ayala, M., Espinosa-Cárdenas, E. (2020). Are there

really any predictive factors for a successful weight loss after bariatric surgery?. *BMC endocrine disorders*, 20(1). doi:10.1186/S12902-020-0499-4

Campbell, I. (2010). Starvation, exercise, injury and obesity. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 11(7), 284-289. doi:10.1016/j.mpaic.2010.04.005

Campfield, L. A., Smith, F. J. (1999). The pathogenesis of obesity. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 13(1), 13-30. doi:10.1053/BEEM.1999.0004

Campos, G. M., Rabl, C., Mulligan, K., Posselt, A., Rogers, S. J., Westphalen, A. C., Vittinghoff, E. (2008). Factors associated with weight loss after gastric bypass. *Archives of Surgery (Chicago, Ill: 1960)*, 143(9), 877-883. doi:10.1001/ARCHSURG.143.9.877

Chen, H. H., Lee, W. J., Wang, W., Huang, M. Te, Lee, Y. C., Pan, W. H. (2007). Ala55Val polymorphism on *UCP2* gene predicts greater weight loss in morbidly obese patients undergoing gastric banding. *Obesity Surgery*, 17(7), 926-933. doi:10.1007/S11695-007-9171-6/METRICS

Clement, K., Boutin, P., Froguel, P. (2002). Genetics of obesity. *American Journal of Pharmaco Genomics*, 2(3), 177-187. doi:10.2165/00129785-200202030-00003/FIGURES/2

Clément, K., Ruiz, J., Cassard-Doulcier, A. M., Bouillaud, F., Ricquier, D., Basdevant, A., Froguel, P. (1996). Additive effect of A-->G (-3826) variant of the uncoupling protein gene and the Trp64Arg mutation of the beta 3-adrenergic receptor gene on weight gain in morbid obesity. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 20(12), 1062-1066. doi:10.1051/rnd:19970314

Coll, A. P., Farooqi, I. S., Challis, B. G., Yeo, G. S. H., O'Rahilly, S. (2004). Proopiomelanocortin and energy balance: Insights from human and murine genetics. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2557-2562. doi:10.1210/JC.2004-0428

Cortes-Oliveira, C., Nicoletti, C. F., De Souza Pinhel, M. A., De Oliveira, B. A. P., Quinhoneiro, D. C. G., Noronha, N. Y., Nonino, C. B. (2016). *UCP2* expression is associated with weight loss after hypocaloric diet intervention. *European Journal of Clinical Nutrition 2017*, 71(3), 402-406. doi:10.1038/ejcn.2016.185

Çeri, M., 2018. *Toplum düzeyinde obezitenin önlenebilmesi ve uygulanmakta olan "Türkiye sağlıklı beslenme ve hareketli hayat programı" hakkında aydın ili merkez ilçede halk sağlığı müdürlüğü ve bağlı birimlerde görev yapan sağlık çalışanlarının bilgi, tutum, davranış ve beklentileri*, Yüksek lisans tezi, Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Manisa, Türkiye.

Dabhi, B., Mistry, K. N. (2014). In silico analysis of single nucleotide polymorphism (SNP) in human TNF-α gene. *Meta gene*, 2, 586-595. doi:10.1016/j.mgene.2014.07.005

Dalgaard, Louise T., Andersen, G., Larsen, L. H., Sørensen, T. I. A., Andersen, T., Drivsholm, T., Pedersen, O. (2003). Mutational analysis of the *UCP2* core promoter and relationships of variants with obesity. *Obesity research*, 11(11), 1420-1427. doi:10.1038/OBY.2003.191

Deveci, E. (2013). *Obezite cerrahisi adayı olan ve olmayan obez bireylerde yeme özellikleri, beden bölgesinden hoşnutsuzluk, tedavi motivasyonu ve psikopatolojinin değerlendirilmesi*, Yüksek lisans tezi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.

Dhamrait, S. S., Stephens, J. W., Cooper, J. A., Acharya, J., Mani, A. R., Moore, K., Montgomery, H. E. (2004). Cardiovascular risk in healthy men and markers of oxidative stress in diabetic men are associated with common variation in the gene for uncoupling protein. 2. *European Heart Journal*, 25(6), 468-475. doi:10.1016/J.EHJ.2004.01.007

Diano, S., Horvath, T. L. (2012). Mitochondrial uncoupling protein 2 (*UCP2*) in glucose and lipid metabolism. *Trends in Molecular Medicine*, 18(1), 52-58. doi:10.1016/j.molmed.2011.08.003

Dineros, H., Sinamban, R., Siozon, M., Llido, L. O., Yumang, E., Gregorio, A. E., Cacas, R. (2007). Obesity surgery in the Philippines: Experience in a private tertiary care hospital for years 2002 to 2004. *Obesity Surgery*, 17(1), 82-87. doi:10.1007/S11695-007-9010-9

Drewnowski, A., Darmon, N. (2005). Food choices and diet costs: An economic analysis. *Journal of Nutrition*, 135(4), 900-904. doi:10.1093/jn/135.4.900

Erden, Y., Tekin, S., Kirbag, S., Sandal, S. (2015). Mitochondrial uncoupling proteins in the brain: their structure, function and physiological roles. *Medicine Science*, 4(2), 2289-2307. doi:10.5455/medscience.2014.03.8216

Erol, V., Anıl, Ö., Han Yılmaz, T., Emre, S., Gülay, H. (2016). Management of perıpherıc neuropathy followıng laparoscopıc sleeve gastrectomy. *Cerrahi Sanatlar Dergisi*, 9(1), 35-39.

Esterbauer, H., Schneitler, C., Oberkofler, H., Ebenbichler, C., Paulweber, B., Sandhofer, F., Patsch, W. (2001). A common polymorphism in the promoter of *UCP2* is associated with decreased risk of obesity in middle-aged humans. *Nature Genetics*, 28(2), 178-183. doi:10.1038/88911

Esteves, P., Pecqueur, C., Ransy, C., Esnous, C., Lenoir, V., Bouillaud, F., Alves-Guerra, M. C. (2014). Mitochondrial retrograde signaling mediated by *UCP2* inhibits cancer cell proliferation and tumorigenesis. *Cancer Research*, 74(14), 3971-3982. doi:10.1158/0008-5472.CAN-13

Farooqi, I. S., Rahilly, S. (2004). Monogenic human obesity syndromes. *Recent Progress in Hormone Research* 181:301-310. doi: 10.1016/B978-0-12-820683-6.00022-1

Fawcett, K. A., Barroso, I. (2010). The genetics of obesity: FTO leads the way. *Trends in Genetics*, 26(6), 266-274. doi:10.1016/J.TIG.2010.02.006

Flegal, K. M., Carroll, D., Kit, B. K., Ogden, C. L. (2012). Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA*, 307(5), 491-497. doi:10.1001/JAMA.2012.39

Fleury, C., Neverova, M., Collins, S., Raimbault, S., Champigny, O., Levi-Meyrueis, C., Warden, C. H. (1997). Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nature Genetics*, 15(3), 269-272. doi:10.1038/ng0397-269

Fogel, R. W., Grotte, N. (2011). Major findings from the changing body: Health, nutrition, and human development in the Western World since 1700. *The Journal of Economic Asymmetries*, 8(2), 1-9. doi:10.1016/J.JECA.2011.02.002

Ganal, M. W., Altmann, T., Röder, M. S. (2009). SNP identification in crop plants. *Current Opinion in Plant Biology*, 12(2), 211-217. doi:10.1016/J.PBI.2008.12.009

Garlid, Keith D., Jabůrek, M., Ježek, P., Vařecha, M. (2000). How do uncoupling proteins uncouple? *Biochimica et Biophysica Acta-Bioenergetics*, 1459(2-3), 383-389. doi:10.1016/S0005-2728(00)00175-4

Garlid, K. D., Jaburek, M., Jezek, P. (2001). Mechanism of uncoupling protein action. *Biochemical Society Transactions*, 29(6), 803-806. doi:10.1042/BST0290803

Gibson, W. T., Farooqi, I. S., Moreau, M., DePaoli, A. M., Lawrence, E., O'Rahilly, S., Trussell, R. A. (2004). Congenital leptin deficiency due to homozygosity for the Δ133G Mutation: Report of another case and evaluation of response to four years of leptin therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,* 89(10), 4821-4826. doi:10.1210/JC.2004-0376

Gloy, V. L., Briel, M., Bhatt, D. L., Kashyap, S. R., Schauer, P. R., Mingrone, G., Nordmann, A. J. (2013). Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed.),* 347. doi:10.1136/bmj.f5934

González-Barroso, M. M., Giurgea, I., Bouillaud, F., Anedda, A., Bellanné-Chantelot, C., Hubert, L., Ricquier, D. (2008). Mutations in *UCP2* in congenital hyperinsulinism reveal a role for regulation of ınsulin secretion. *PLoS ONE*, 3(12), 3850. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0003850

Guh, D. P., Zhang, W., Bansback, N., Amarsi, Z., Birmingham, C. L., Anis, A. H. (2009). The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 9(1), 1-20. doi:10.1186/1471-2458-9-88/TABLES/2

Gundogan, K., Bayram, F., Gedik, V., Kaya, A., Karaman, A., Demir, O., Coskun, R. (2013). Metabolic syndrome prevalence according to ATP III and IDF criteria and related factors in Turkish adults. *Archives of Medical Science: AMS*, 9(2), 243-253. doi:10.5114/AOMS.2013.34560

Hassan, N. E., El-Masry, S. A., Zarouk, W., El Banna, R. A., Mosaad, R. M., Al-Tohamy, M., Salamah, A. R. (2017). Obesity phenotype in relation to gene polymorphism among samples of Egyptian children and their mothers. *Genes & Diseases*, 5(2), 150-157. doi:10.1016/J.GENDIS.2017.12.004

Herrera, B. M., Lindgren, C. M. (2010). The genetics of obesity. *Current Diabetes Reports*, 10(6), 498-505. doi:10.1007/S11892-010-0153-Z

Heidari, J., Akrami, S. M., Heshmat, R., Amiri, P., Fakhrzadeh, H., Pajouhi, M. (2010). Association study of the -866G/A *UCP2* gene promoter polymorphism with type 2 diabetes and obesity in a Tehran population: a case control study. *Archives of Iranian Medicine*, 13(5), 384-390. doi:010135/aim.004

Hinney, A., Vogel, C. I. G., Hebebrand, J. (2010). From monogenic to polygenic obesity: Recent advances. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 19(3), 297-310. doi:10.1007/S00787-010-0096-6/TABLES/1

Hirschenson, J., Melgar-Bermudez, E., Mailloux, R. J. (2022). The uncoupling proteins: A systematic review on the mechanism used in the prevention of oxidative stress. *Antioxidants,* 11(2), 322. doi:10.3390/ANTIOX11020322

Hughes, J., Criscuolo, F. (2008). Evolutionary history of the *UCP* gene family: Gene duplication and selection. *BMC Evolutionary Biology*, 8(1), 1-13. doi:10.1186/1471-2148-8-306/FIGURES/5

Işık, D. (2019). *Sleeve gastrektomi uygulanacak hastalara verilen sistematik eğitimin ameliyat sonrası 3 aylık dönemdeki antropometrik değerlerine ve besin tüketimlerine etkisi,* Yüksek lisans tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın, Türkiye.

İlhan, B. Ö. (2018). *Obezite cerrahisinin benlik saygısı ve yaşam kalitesine etkisi.*, Yüksek lisans tezi, Maltepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.

Janssen, I., Katzmarzyk, P. T., Boyce, W. F., Vereecken, C., Mulvihill, C., Roberts, C. (2005). Comparison of overweight and obesity prevalence in school-aged youth from 34 countries and their relationships with physical activity and dietary patterns. *Obesity Reviews*, 6(2), 123-132.doi:10.1111/J.1467-789X.2005.00176.X.

Ji, Q., Ikegami, H., Fujisawa, T., Kawabata, Y., Ono, M., Nishino, M., Ogihara, T. (2004). A common polymorphism of uncoupling protein 2 gene is associated with hypertension. *Journal of Hypertension*, 22(1), 97-102. doi:10.1097/00004872-200401000-00018

Joseph, J. W., Koshkin, V., Zhang, C. Y., Wang, J., Lowell, B. B., Chan, C. B., Wheeler, M. B. (2002). Uncoupling protein 2 knockout mice have enhanced insulin secretory capacity after a high-fat diet. *Diabetes*, 51(11), 3211-3219. doi:10.2337/DIABETES.51.11.3211

Kayar, H., Utku, S. (2013). Çağımızın hastalığı obezite ve tedavisi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(2).

Kim, S., Misra, A. (2007). SNP genotyping: technologies and biomedical applications. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 9, 289-320. doi:10.1146/annurev.bioeng.9.060906.152037

Kimm, S. Y. S., Glynn, N. W., Aston, C. E., Damcott, C. M., Poehlman, E. T., Daniels, S. R., Ferrell, R. E. (2002). Racial differences in the relation between uncoupling protein genes and resting energy expenditure. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 75(4), 714-719. doi:10.1093/AJCN/75.4.714

Kopelman, P. G. (1994). 4 Hormones and obesity. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 8(3), 549-575. doi:10.1016/S0950-351X(05)80286-1

Kuyucu, A., 2018., *Bariatrik cerrahi uygulanmış hastaların ameliyat sonrası altı ay ve üzeri sürede vücut ağırlığı kaybının, besin tüketim durumunun ve bazı biyokimyasal bulgularının belirlenmesi*. Yüksek Lisans tezi, Gaziantep Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Gaziantep Türkiye.

Krauss, S., Zhang, C. Y., Lowell, B. B. (2005). The mitochondrial uncoupling-protein homologues. *Nature Reviews, Molecular Cell Biology*, 6(3), 248-261. doi:10.1038/NRM1592

Krebs, N. F., Jacobson, M. S., (2003). Prevention of pediatric overweight and obesity. *Pediatrics*, 112(2), 424-430. doi:10.1542/PEDS.112.2.424

Lapice, E., Pinelli, M., Pisu, E., Monticelli, A., Gambino, R., Pagano, G., Vaccaro, O. (2010). Uncoupling protein 2 G (-866)A polymorphism: A new gene polymorphism associated with C-reactive protein in type 2 diabetic patients C-reactive protein in type 2 diabetic patients. *Cardiovascular Diabetology*, 9(1), 1-5. doi:10.1186/1475-2840-9-68/TABLES/2

Lee, S. C., Robson-Doucette, C. A., Wheeler, M. B. (2009). Uncoupling protein 2 regulates reactive oxygen species formation in islets and influences susceptibility to diabetogenic action of streptozotocin. *Journal of Endocrinology*, 203(1), 33-43. doi:10.1677/JOE-09-0117

Leekitcharoenphon, P., Kaas, R. S., Thomsen, M. C. F., Friis, C., Rasmussen, S., Aarestrup, F. M. (2012). SnpTree--a web-server to identify and construct SNP trees from whole genome sequence data. *BMC Genomics*, 7(7), 1-8. doi:10.1186/1471-2164-13-S7-S6/TABLES/2

Li, J., Jiang, R., Cong, X., Zhao, Y. (2019). *UCP2* gene polymorphisms in obesity and diabetes, and the role of *UCP2* in cancer. *FEBS Letters*, 593(18), 2525-2534. doi:10.1002/1873-3468.13546

Liu, J., Li, J., Li, W. J., Wang, C. M. (2013). The role of uncoupling proteins in diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Research*, 2013. doi:10.1155/2013/585897

Liu, L., Zhao, X., Kang, S., Zhang, D. (2013). An association between -866G/A polymorphism in the promoter of *UCP2* and obesity: A meta-analysis. *Gene*, 514(1), 41-47. doi:10.1016/J.GENE.2012.11.001

Maestrini, S., Podestà, F., Di Blasio, A. M., Savia, G., Brunani, A., Tagliaferri, A., Liuzzi, A. (2019). Lack of association between *UCP2* gene polymorphisms and obesity phenotype in Italian Caucasians. *Journal of Endocrinological Investigation*, 26(10), 985-990. doi:10.1007/BF03348196

Mailloux, R. J., Harper, M. E. (2011). Uncoupling proteins and the control of mitochondrial reactive oxygen species production. *Free Radical Biology and Medicine*, 51(6), 1106-1115. doi:10.1016/J.FREERADBIOMED.2011.06.022

Martínez, J., Moreno, M., Marques-Lopes, I., Martí Correspondencia, A., Alfredo Martínez, J. (2002). Causas de obesidad. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 25(1), 17-27. doi:10.23938/ASSN.0811

Martinez-Hervas, S., Mansego, M. L., de Marco, G., Martinez, F., Alonso, M. P., Morcillo, S., Chaves, F. J. (2012). Polymorphisms of the *UCP2* gene are associated with body fat distribution and risk of abdominal obesity in Spanish population. *European Journal of Clinical Investigation*, 42(2), 171-178. doi:10.1111/J.1365-2362.2011.02570.X

Mechanick, J. I., Garber, A. J., Handelsman, Y., Garvey, W. T. (2012). American association of clinical endocrinologists' position statement on obesity and obesity medicine. *Endocrine Practice*, 18(5), 642-648. doi:10.4158/EP12160.PS

Modrianský, M., Murdza-Inglis, D. L., Patel, H. V., Freeman, K. B., Garlid, K. D. (1997). Identification by site-directed mutagenesis of three arginines in uncoupling protein that are essential for nucleotide binding and inhibition. *The Journal of biological chemistry*, 272(40), 24759-24762. doi:10.1074/JBC.272.40.24759

Mottagui-Tabar, S., Hoffstedt, J., Brookes, A. J., Jiao, H., Arner, P., Dahlman, I. (2008). Association of ADRB1 and *UCP3* gene polymorphisms with ınsulin sensitivity but not obesity. *Hormone Research in Paediatrics*, 69(1), 31-36. doi:10.1159/000111793

Murphy, J. E., Zhou, S., Giese, K., Williams, L. T., Escobedo, J. A., Dwarki, V. J. (1997). Long-term correction of obesity and diabetes in genetically obese mice by a single intramuscular injection of recombinant adeno-associated virus encoding mouse leptin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(25), 13921-13926. doi:10.1073/PNAS.94.25.13921

Mutch, D. M., Clément, K. (2006). Genetics of human obesity. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 20(4), 647-664. doi:10.1016/J.BEEM.2006.09.006

Nègre-Salvayre, A., Hirtz, C., Carrera, G., Cazenave, R., Troly, M., Salvayre, R., Casteilla, L. (1997). A role for uncoupling protein-2 as a regulator of mitochondrial hydrogen peroxide generation. *The FASEB Journal*, 11(10), 809-815. doi:10.1096/FASEBJ.11.10.9271366

Nicoletti, Carolina F., de Oliveira, A. P. R. P., Brochado, M. J. F., Pinhel, M. A. S., de Oliveira, B. A. P., Marchini, J. S., Nonino, C. B. (2017). The Ala55Val and -866G>A polymorphisms of the *UCP2* gene could be biomarkers for weight loss in patients who had Roux-en-Y gastric bypass. *Nutrition*, 33, 326-330. doi:10.1016/j.nut.2016.07.020

Nicoletti, Carolina Ferreira, Pinhel, M. A. S., De Oliveira, B. A. P., Marchini, J. S., Salgado, W., Silva, W. A., Nonino, C. B. (2016). The genetic predisposition score of seven obesity-related single nucleotide polymorphisms ıs associated with better metabolic outcomes after roux-en-Y gastric bypass. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*, 9(5-6), 222-230. doi:10.1159/000452129

Oberkofler, H., Liu, Y. M., Esterbauer, H., Hell, E., Krempler, F., Patsch, W. (1998). Uncoupling protein-2 gene: reduced mRNA expression in intraperitoneal adipose tissue of obese humans. *Diabetologia*, 41(8), 940-946. doi:10.1007/S001250051011

O'Brien, P. E. (2010). Bariatric surgery: mechanisms, indications and outcomes. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 25(8), 1358-1365. doi:10.1111/J.1440-1746.2010.06391.X

Onat, A., Yıldırım, B., Çetinkaya, A., Aksu, H., Keleş, İ., Uslu, N., Sansoy, V. (1999). Indices of obesity and central obesity in Turkish adults: Distinet rise in obesity in 1990-98 more pronounced among men. *Archives of the Turkish Society of Cardiology*, 27(4), 209-217.

O'rahilly, S. (2009). Human genetics illuminates the paths to metabolic disease. *Nature*. 462(7271):307-14. doi: 10.1038/nature08532

Özata, M. 2003. ***Obezite tanı ve tedavisi***. Gata Basımevi. Ankara, s.1-19.

Pecqueur, C., Alves-Guerra, M. C., Gelly, C., Lévi-Meyrueis, C., Couplan, E., Collins, S., Miroux, B. (2001). Uncoupling protein 2, in vivo distribution, induction upon oxidative stress, and evidence for translational regulation. *The Journal of Biological Chemistry*, 276(12), 8705-8712. doi:10.1074/JBC.M006938200

Pecqueur, C., Bui, T., Gelly, C., Hauchard, J., Barbot, C., Bouillaud, F., Thompson, C. B. (2008). Uncoupling protein-2 controls proliferation by promoting fatty acid oxidation and limiting glycolysis-derived pyruvate utilization. *The FASEB Journal*, 22(1), 9-18. doi:10.1096/FJ.07-8945COM

Pigeyre, M., Yazdi, F. T., Kaur, Y., Meyre, D. (2016). Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clinical Science*, 130(12), 943-986. doi:10.1042/CS20160136

Pories, W. J. (2008). Bariatric Surgery: Risks and Rewards. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(11), 89-96. doi:10.1210/JC.2008-1641

Pravednikova, A. E., Shevchenko, S. Y., Kerchev, V. V., Skhirtladze, M. R., Larina, S. N., Kachaev, Z. M., Shidlovskii, Y. V. (2020). Association of uncoupling protein (*Ucp*) gene polymorphisms with cardiometabolic diseases. *Molecular Medicine (Cambridge, Mass.)*, 26(1), 51-51. doi:10.1186/S10020-020-00180-4

Proenza, A. M., Poissonnet, C. M., Ozata, M., Ozen, S., Guran, S., Palou, A., Strosberg, A. (2000). Association of sets of alleles of genes encoding β3–adrenoreceptor, uncoupling protein 1 and lipoprotein lipase with increased risk of metabolic complications in obesity. *International Journal of Obesity*, 24(1), 93-100. doi:10.1038/sj.ijo.0801091

Rampp, N., Sudan, R. (2023). Robotic bariatric surgery: An update. *Current Surgery Reports*, 11(4), 73-80. doi:10.1007/s40137-023-00353-0

Rankinen, T., Zuberi, A., Chagnon, Y. C., Weisnagel, S. J., Argyropoulos, G., Walts, B., Bouchard, C. (2006). The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity*, 14(4), 529-644. doi:10.1038/OBY.2006.71

Rial, E., Aguirregoitia, E., Jiménez-Jiménez, J., Ledesma, A. (2004). Alkylsulfonates activate the uncoupling protein *UCP1*: implications for the transport

mechanism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, *1608*(2-3), 122-130. doi:10.1016/j.bbabio.2003.11.001

Ricquier, D., Bouillaud, F. (2000). The uncoupling protein homologues: *UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP*. *Biochemical Journal*, 345(2), 161. doi:10.1042/0264-6021:3450161

Robson-Doucette, C. A., Sultan, S., Allister, E. M., Wikstrom, J. D., Koshkin, V., Bhatacharjee, A., Wheeler, M. B. (2011). Beta-cell uncoupling protein 2 regulates reactive oxygen species production, which influences both insulin and glucagon secretion. *Diabetes*, 60(11), 2710-2719. doi:10.2337/DB11-0132

Rodhe, K., Keller, M., la Cour Poulsen, L., Blüher, M., Kovacs, P., Böttcher, Y. (2019). Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 92, 37-50. doi:10.1016/J.METABOL.2018.10.007

Rosmond, R., Bouchard, C., Björntorp, P. (2002). Lack of association between the uncoupling protein-2 Ala55Val gene polymorphism and phenotypic features of the metabolic syndrome. *Biochimica et Biophysica Acta- Molecular Basis of Disease*, 1588(2), 103-105. doi:10.1016/S0925-4439(02)00152-7

Rousset, S., Alves-Guerra, M. C., Mozo, J., Miroux, B., Cassard-Doulcier, A. M., Bouillaud, F., Ricquier, D. (2004). The biology of mitochondrial uncoupling proteins. *Diabetes*, 53(1), 130-135.

Sabuncu, T., Kıyıcı, S., Eren, M. A., Sancak, S., Sönmez, A., Güldiken, S., Bayram, F. (2017). Summary of bariatric surgery guideline of the society of endocrinology and metabolism of Turkey. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, 21(4), 140-147. doi:10.25179/TJEM.2017-57388

Saglam, F., Guven, H. (2014). Surgical treatment of obesity. *The Medical Journal of Okmeydani Training and Research Hospital*, 30(1), 60-65. doi:10.5222/otd.supp1.2014.060

Sámano, R., Huesca-Gómez, C., López-Marure, R., Hernández-Cabrera, A. K., Rodríguez-Ventura, A., Tolentino, M., Gamboa, R. (2018). Association between *UCP* polymorphisms and adipokines with obesity in Mexican adolescents. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM*, 31(5), 561-568. doi:10.1515/JPEM-2017-0262

Schäuble, N., Geller, F., Siegfried, W., Goldschmidt, H., Remschmidt, H., Hinney, A., Hebebrand, J. (2003). No evidence for involvement of the promoter polymorphism-866 G/A of the *UCP2* gene in childhood-onset obesity in humans. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 111(2), 73-76. doi:10.1055/S-2003-39232/ID/23

Scozzari, G., Passera, R., Benvenga, R., Toppino, M., Morino, M. (2012). Age as a long-term prognostic factor in bariatric surgery. *Annals of surgery*, 256(5). doi:10.1097/SLA.0B013E3182734113

Seidell, J. C. (1995). Obesity in Europe. *Obesity Research*, 2(2), 89-93. doi:10.1002/J.1550-8528.1995.TB00451.X

Sesti, G., Cardellini, M., Marini, M. A., Frontoni, S., D'Adamo, M., Del Guerra, S., Lauro, R. (2003). A common polymorphism in the promoter of *UCP2* contributes to the variation in insulin secretion in glucose-tolerant subjects. *Diabetes*, 52(5), 1280-1283. doi:10.2337/DIABETES.52.5.1280

Shastry, B. S. (2002). SNP alleles in human disease and evolution. *Journal of Human Genetics*, 47(11), 561-566. doi:10.1007/S100380200086

Shuldiner, A. R., Munir, K. M. (2003). Genetics of obesity: More complicated than initially thought. *Lipids*, 38(2), 97-101. doi:10.1007/S11745-003-1037-5

Silventoinen, K., Sans, S., Tolonen, H., Monterde, D., Kuulasmaa, K., Kesteloot, H., Tuomilehto, J. (2004). Trends in obesity and energy supply in the WHO monıca project. *Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 28(5), 710-718. doi:10.1038/SJ.IJO.0802614

Sözen, M. A. (2006). Obezite ve obezitenin genetigi. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 7(3), 1-11. doi:10.18229/KTD.69200

Srivastava, N., Prakash, J., Lakhan, R., Agarwal, C. G., Pant, D. C., Mittal, B. (2010). A common polymorphism in the promoter of *UCP2* is associated with obesity and hyperinsulenemia in northern Indians. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 337(1-2), 293-298. doi:10.1007/S11010-009-0311-2/TABLES/4

Still, C. D., Wood, G. C., Chu, X., Manney, C., Strodel, W., Petrick, A., Gerhard, G. S. (2014). Clinical factors associated with weight loss outcomes after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obesity*, 22(3), 888-894. doi:10.1002/OBY.20529

Stunkard, A. J., Foch, T. T., Hrubec, Z. (1986). A twin study of human obesity. *The Journal of the American Medical Association*, 256(1), 51-54. doi:10.1001/JAMA.1986.03380010055024

Taylor, B. A., Phillips, S. J. (1996). Detection of obesity QTLs on mouse chromosomes 1 and 7 by selective DNA pooling. *Genomics*, 34(3), 389-398. doi:10.1006/GENO.1996.0302

Tek, N. A., Ermumcu, M. Ş. K. (2019). Obezite ve bulaşıcı olmayan hastalıklar. *Türkiye Klinikleri Beslenme ve Diyetetik- Özel Konular*, 5(2), 60-67.

Timmis, A., Townsend, N., Gale, C., Grobbee, R., Maniadakis, N., Flather, M., Vardas, P. (2018). European society of cardiology: Cardiovascular disease statistics. *European Heart Journal*, 39(7), 508-577. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHX628

Toda, C., Diano, S. (2014). Mitochondrial *UCP2* in the central regulation of metabolism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 28(5), 757-764. doi:10.1016/J.BEEM.2014.02.006

Torgerson, J. S., Sjöström, L. (2001). The Swedish Obese Subjects (SOS) study rationale and results. *International Journal of Obesity*, 25(1), S2-S4. doi:10.1038/sj.ijo.0801687

Tuna, P. T., Kurşun, Ş. (2018). Kolorektal cerrahisinde hızlandırılmış bakım protokolleri ve hemşirelik bakımı. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 11(2), 180-188.

Ulukütük, Z. (2018). *Obez sıçan modelinde pankreas ve hipokampus dokularında UCP2 gen analizi*. Yüksek lisans tezi, Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Türkiye.

Ural, D., Kılıçkap, M., Göksülük, H., Karaaslan, D., Kayıkçıoğlu, M., Özer, N., Tokgözoğlu, L. (2018). Türkiye'de obezite sıklığı ve bel çevresi verileri: Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme, meta-analiz ve meta-regresyonu. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 46(7), 577- 590. doi:10.5543/Tkda.2018.62200

Uzdil, Z., Saka, M. (2018). Bariatrik cerrahi uygulamalarının mikrobiyota üzerine etkilerinin değerlendirilmesi. *Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 18(1), 38-44.

Vimaleswaran, K. S., Radha, V., Ghosh, S., Majumder, P. P., Sathyanarayana Rao, M. R., Mohan, V. (2011). Uncoupling protein 2 and 3 gene polymorphisms and their

association with type 2 diabetes in asian indians. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 13(1), 19-25. doi:10.1089/DIA.2010.0091

Vozza, A., Parisi, G., De Leonardis, F., Lasorsa, F. M., Castegna, A., Amorese, D., Fiermonte, G. (2014). *UCP2* transports C4 metabolites out of mitochondria, regulating glucose and glutamine oxidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(3), 960-965. doi:10.1073/PNAS.1317400111/SUPPL_FILE/PNAS.201317400SI.PDF

Waalen, J. (2014). The genetics of human obesity. *Translational Research*, 164(4), 293-301. doi:10.1016/J.TRSL.2014.05.010

Walder, K., Norman, R. A., Hanson, R. L., Schrauwen, P., Neverova, M., Jenkinson, C. P., Ravussin, E. (1998). Association between uncoupling protein polymorphisms (*UCP2-UCP3*) and energy metabolism/obesity in Pima Indians. *Human Molecular Genetics,* 7(9):1431-5. doi: 10.1093/hmg/7.9.1431.

Wang, H., Chu, W. S., Lu, T., Hasstedt, S. J., Kern, P. A., Elbein, S. C. (2004). Uncoupling protein-2 polymorphisms in type 2 diabetes, obesity, and insulin secretion. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, 286, 1-7. doi:10.1152/ajpendo.00231.2003.

Widén, E., Lehto, M., Kanninen, T., Walston, J., Shuldiner, A. R., Groop, L. C. (1995). Association of a polymorphism in the beta 3-adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *The New England journal of medicine*, 333(6), 348-352. doi:10.1056/NEJM199508103330604

Willig, A. L., Casazza, K. R., Divers, J., Bigham, A. W., Gower, B. A., Hunter, G. R., Fernandez, J. R. (2009). *Uncoupling Protein 2* Ala55Val polymorphism is associated with a higher acute insulin response to glucose. *Metabolism: clinical and experimental*, 58(6), 877–881. doi:10.1016/j.metabol.2009.02.016

Xu, K., Zhang, M., Cui, D., Fu, Y., Qian, L., Gu, R., Yang, T. (2011). *UCP2*− 866G/A and Ala55Val, and *UCP3*− 55C/T polymorphisms in association with type 2 diabetes susceptibility: a meta-analysis study. *Diabetologia*, 54(9), 2315-2324. doi: 10.1007/s00125-011-2245-y.

Yang, M., Huang, Q., Wu, J., Yin, J. Y., Sun, H., Liu, H. L., Liu, Z. Q. (2009). Effects of *UCP2* -866 G/A and ADRB3 Trp64Arg on rosiglitazone response in Chinese patients with Type 2 diabetes. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 68(1), 14-22. doi:10.1111/J.1365-2125.2009.03431.X

Yılmaz, C., Değirmenci, C., Ege. 2002. ***Obezite: Şişmanlık.*** Sağlıklı Beslenme Kitabı. İzmir: Elit Ofset Matbaacılık, s.ı-7.

Yoon, Y., Park, B. L., Cha, M. H., Kim, K. S., Cheong, H. S., Choi, Y. H., Shin, H. D. (2007). Effects of genetic polymorphisms of *UCP2* and *UCP3* on very low calorie diet-induced body fat reduction in Korean female subjects. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 359(3), 451-456. doi:10.1016/J.BBRC.2007.05.110

York, B., Truett, A. A., Monteiro, M. P., Barry, S. J., Warden, C. H., Naggert, J. K., West, D. B. (1999). Gene-environment interaction: a significant diet-dependent obesity locus demonstrated in a congenic segment on mouse chromosome 7. *Mammalian Genome*, 10(5), 457-462. doi: 10.1007/s003359901023

Yu, X., Jacobs Jr, D. R., Schreiner, P. J., Gross, M. D., Steffes, M. W., Fornage, M. (2005). The uncoupling protein 2 Ala55Val polymorphism is associated with diabetes mellitus: the CARDIA study. *Clinical Chemistry*, 51(8), 1451-1456. doi:10.1373/clinchem.2004.044859

Zhang, B., Tanaka, H., Saku, K. (2004). Simple and rapid detection of uncoupling protein-2 −866G/A polymorphism by mutagenically separated polymerase chain reaction. *Clinica Chimica Acta*, 344(1-2), 205-210. doi:10.1016/J.CCCN.2004.03.004

Zhang, C. Y., Baffy, G., Perret, P., Krauss, S., Peroni, O., Grujic, D., Lowell, B. B. (2001). Uncoupling protein-2 negatively regulates insulin secretion and is a major link between obesity, β cell dysfunction, and type 2 diabetes. *Cell*, 105(6), 745-755. doi:10.1016/S0092-8674(01)00378-6

Zhang, C. M., Zhang, M., Zhu, J. G., Ji, C. B., Zhu, C., Kou, C. Z., Guo, X. R. (2010). Tissue-specific expression profiles of the uncoupling protein family in normal control mice and genetically ob/ob mice. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 42, 255-259. doi: 10.1007/s10863-010-9292-9

Zhang, M., Wang, M., Zhao, Z. T. (2014). Uncoupling protein 2 gene polymorphisms in association with overweight and obesity susceptibility: A meta-analysis. *Meta Gene*, 2(1), 143. doi:10.1016/J.MGENE.2013.10.009

Zhou, Y. T., Shimabukuro, M., Koyama, K., Lee, Y., Wang, M. Y., Trieu, F., Unger, R. H. (1997). Induction by leptin of uncoupling protein-2 and enzymes of fatty acid oxidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(12), 6386. doi:10.1073/PNAS.94.12.6386

ÖZ GEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Sevgi ÖZTAŞ

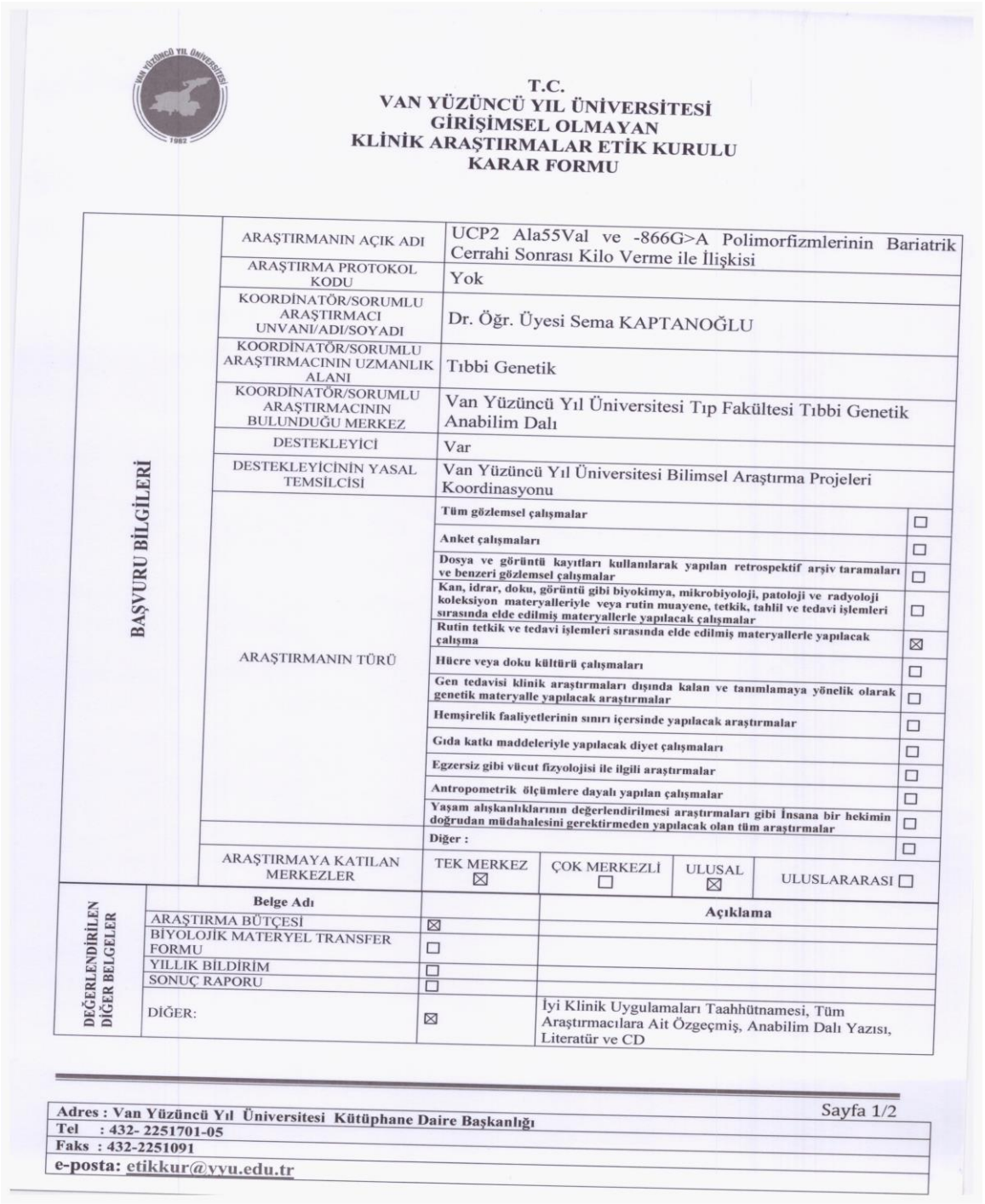
Eğitim Bilgileri

Lisans : Biyoloji
Üniversite : Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Fakülte : Fen Fakültesi
Bölüm : Biyoloji
Mezuniyet Yılı : 2013

Yüksek Lisans : Biyoloji
Üniversite : Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Enstitü : Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı : Biyoloji
Mezuniyet Yılı : 2018

ETİK KURUL ONAY BELGESİ

VAN YYU Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Araştırma Başvuru Onay Belgesi



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ					
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	UCP2 Ala55Val ve -866G>A Polimorfizmlerinin Bariatrik Cerrahi Sonrası Kilo Verme ile İlişkisi			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	Yok			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Sema KAPTANOĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Genetik			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	Var			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyonu			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Tüm gözlemsel çalışmalar	☐		
		Anket çalışmaları	☐		
		Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif arşiv taramaları ve benzeri gözlemsel çalışmalar	☐		
		Kan, idrar, doku, görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak çalışmalar	☐		
		Rutin tetkik ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak çalışma	☒		
		Hücre veya doku kültürü çalışmaları	☐		
		Gen tedavisi klinik araştırmaları dışında kalan ve tanımlamaya yönelik olarak genetik materyalle yapılacak araştırmalar	☐		
		Hemşirelik faaliyetlerinin sınırı içersinde yapılacak araştırmalar	☐		
		Gıda katkı maddeleriyle yapılacak diyet çalışmaları	☐		
		Egzersiz gibi vücut fizyolojisi ile ilgili araştırmalar	☐		
		Antropometrik ölçümlere dayalı yapılan çalışmalar	☐		
		Yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi araştırmaları gibi İnsana bir hekimin doğrudan müdahalesini gerektirmeden yapılacak olan tüm araştırmalar	☐		
		Diğer :	☐		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	DİĞER:	☒	İyi Klinik Uygulamaları Taahhütnamesi, Tüm Araştırmacılara Ait Özgeçmiş, Anabilim Dalı Yazısı, Literatür ve CD

Adres : Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Kütüphane Daire Başkanlığı
Tel : 432- 2251701-05
Faks : 432-2251091
e-posta: etikkur@yyu.edu.tr

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
LİSANSÜSTÜ TEZ ORİJİNALLİK RAPORU

Tarih15/07/2023

Tez Başlığı: *UCP2* Ala55Val ve -866G>A Polimorfizmlerinin Bariatrik Cerrahi Sonrası Kilo Verme ile İlişkisi

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışmamın, kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç bölümlerinden oluşan toplam 58 sayfalık kısmına ilişkin, 15/07/2023 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre tezimin benzerlik oranı %13 (yüzde on üç) dür.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

15/07/2023

Adı Soyadı: Sevgi ÖZTAŞ
Öğrenci No: 17910002186
Anabilim Dalı: Moleküler Biyoloji ve Genetik
Statüsü: ( ) Yüksek lisans (X) Doktora

DANIŞMAN	**ENSTİTÜ ONAYI**
UYGUNDUR	UYGUNDUR