

## Obezite Enfeksiyon Hastalığı Mıdır?

### Is Obesity an Infectious Disease?

Esranur YAVUZ\*  
Fatmanur ÖZYÜREK ARPA \*\*  
Merve PEHLİVAN \*\*

#### ÖZET

Dünyada yaygınlığı giderek artmakta olan obezite, yağ kütlesinin yağsız kütleye göre daha fazla olmasıdır ve çeşitli hastalıkları beraberinde getirmesi nedeniyle endişe verici bir hale gelmiştir. Obezitede adi poz doku miktarının artması sonucunda salınan inflamatuvar sitokinler kronik inflamasyonu tetiklemektedir. İnflamatuvar sitokinlerin çeşitliliği ve hasara yol açtıkları dokular sonucu diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıkların artışı görülmektedir. Bu derlemede; kronik bir hastalık olarak kabul edilen obezitenin inflamatuvar sitokinler ve son dönem çalışılan leptin, lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 gibi biyomarkerların kronik inflamasyonu tetikleme sürecinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Obezite; inflamasyon; inflamatuvar cevap

#### ABSTRACT

Obesity, the prevalence of which is increasing in the world, has become a concern because of the fat mass is higher than the lean mass and it brings with it various diseases. Inflammatory cytokines released as a result of the increase in the amount of adipose tissue in obesity trigger chronic inflammation. As a result of the diversity of inflammatory cytokines and the tissues they cause damage, an increase in chronic diseases such as diabetes and cardiovascular diseases is observed. In this review; it is aimed to examine the chronic inflammation triggering process of obesity, which is accepted as a chronic disease, by inflammatory cytokines and biomarkers such as leptin, lipoprotein-related phospholipase A2, which have been studied recently.

**Key Words:** Obesity; inflammation; inflammatory response

#### Sorumlu Yazar:

**Adı Soyadı:** Esranur YAVUZ

**Adres:** İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik bölümü, İstanbul, Türkiye

**e-mail:** [esranur16.50@hotmail.com](mailto:esranur16.50@hotmail.com)

\* Lisans öğrencisi, İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik bölümü, İstanbul, Türkiye

\*\* Öğretim Görevlisi, İstanbul Medipol Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

\*\* Öğretim Görevlisi, İstanbul Medipol Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

## GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre obezite, vücudun yağ kütlesinin yağsız kütesine göre aşırı artmasıyla karakterize metabolik bir hastalıktır (WHO, 2022). Genellikle insülin direnci başta olmak üzere Tip 2 diyabet (DM), kardiyovasküler hastalık gibi bir dizi metabolik hastalık ile ilişkilendirilir (Chen ve diğerleri, 2022). Batı toplumlarında, çocukluk çağı obezitesinde önemli derecede artış gözlenmekte, günümüz çocukluk çağı obezitesi, neredeyse salgın oranlarına yaklaşmakta ve en yaygın halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmektedir. Çocukluk çağındaki vücut ağırlığı artışı yetişkinlikte devam etmekte ve aşırı ağırlık artışının patofizyolojisi genetik faktörler, çevre ve biyolojik faktörler arasındaki etkileşimlerle karmaşık bir hale gelmektedir (Kumar ve Kaufman, 2018).

İnflamasyon, organizmaya karşı her türlü zararlı, tahribata yol açıcı, yabancı ve yıkıcı etkene, etkiye karşı organizma tarafından verilen doğal savunma yanıtıdır ve bu yanıt immün sistemin doğal bir bileşenidir (Kiss ve diğerleri, 2022). Doku ve organların homeostazını korumak için tasarlanmış olan biyolojik olaylar dizisidir. Vücudun vermiş olduğu bu biyolojik yanıt, öncelikle hücre hasarına yol açan etkenleri ortadan kaldırır ve hasara yol açan zararlı etkenleri olduğu yerlerde elverişsiz tutarak kontrol altına alır. Sonrasında hücrenin hasarı sonucu oluşan nekroz hücreleri ve atık dokuları uzaklaştırır ve dokunun yeniden yapılanmasını sağlar (Koçak ve diğerleri, 2021). Bunlarla birlikte inflamasyon hem zararlı antijenleri hem de hasarlı dokuları seyreltmeye veya yok etmeye yarayan hücrelerin yaralanması ve tahrip olmasına karşı koruyucu bir tepki oluşturmaktadır. İnflamasyonun; akut ve kronik inflamasyon olmak üzere iki ana tipi bulunmaktadır. Akut inflamasyon; inflamasyonun kısa süreli, ödemin eşlik ettiği ve lökositlerin rol oynadığı türüdür. Kronik inflamasyon ise uzun süre devam eden, lenfosit ve makrofajların rol oynadığı,

kan damarlarının ve bağ dokusunun çoğalması ile karakterize olan türüdür (Mehrzaad ve diğerleri, 2023). Genellikle akut inflamasyon, zararlı uyarıyı gidererek ve organizmanın normal sağlıklı durumunu geri kazanmaya yardımcı olur. Ancak inflamasyon, organizmada kişinin kendi var olan dokularına karşı oluşmaya başladığında ve gelişip kontrolsüz bir hal aldığı anda kronik inflamasyon oluşmaktadır. Aynı zamanda kronik inflamasyon, hücrelerin kendilerinden çok farklı hücre veya doku gruplarına dönüşebilme yeteneğini indükleyerek çeşitli ciddi hastalıkların temelini oluşturabilmektedir (Rohm ve diğerleri, 2022). Organizmada kronik inflamasyon geliştiği zaman kanser, diyabet, obezite gibi komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. İnflamasyon mekanizması; interlökinler, interferonlar, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), mitojen aktif protein kinazlar (MAP-kinazlar), toll-like reseptörler, nükleer faktör kappa B (NF- $\kappa$ B) gibi kemokin, kemokin reseptörleri ve sitokinlerden oluşan çok sayıda önemli düzenleyici faktörü içermektedir (Özbayer ve diğerleri, 2018).

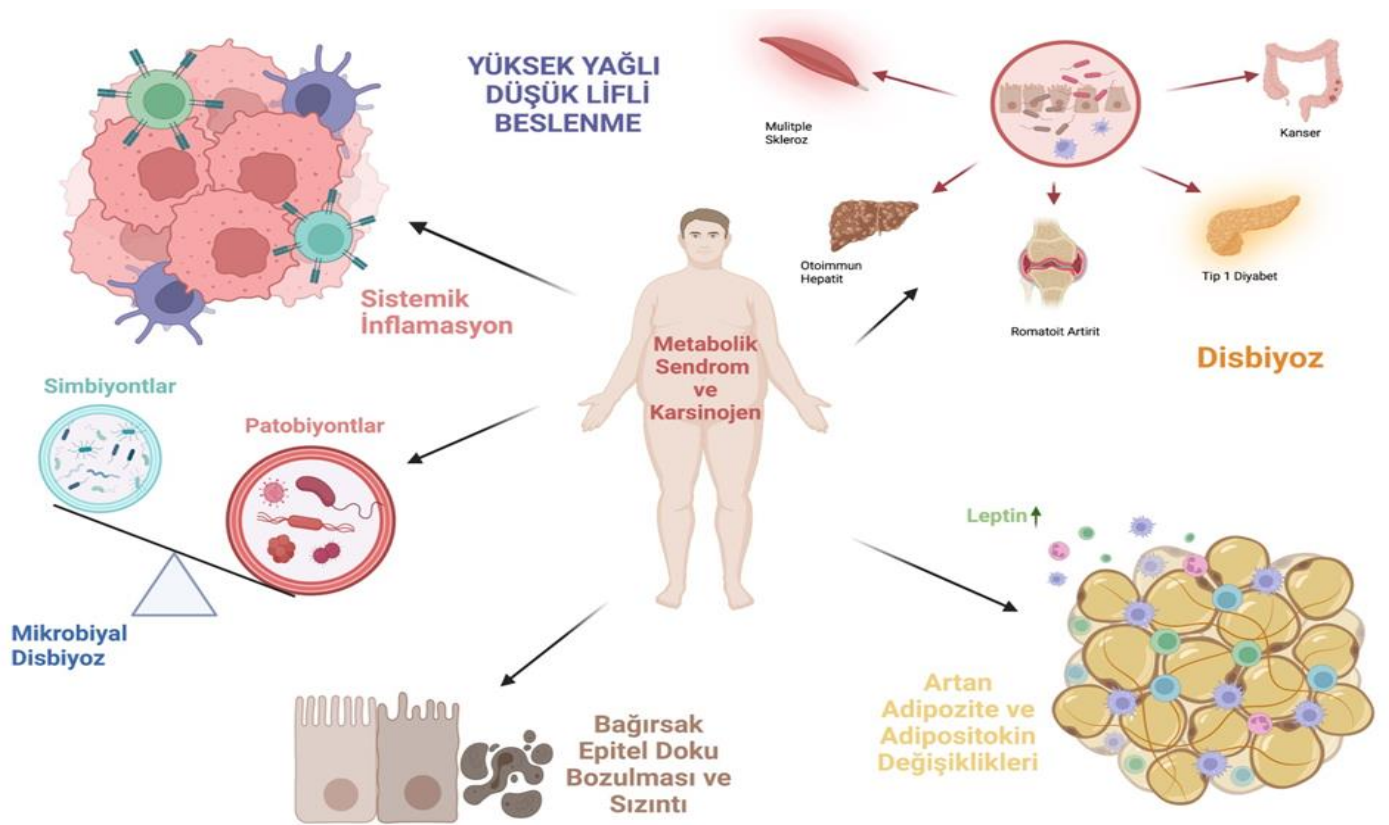
Multifaktöriyel nedenlere bağlı olarak oluşabilen obezite üzerinde beslenme alışkanlıkları da kilit bir rol oynamaktadır. Yaşam tarzında var olan değişiklikler, yerleşik bir yaşam tarzına geçişin olması, yüksek oranda işlenmiş, yüksek yağ içeriğine sahip olan veya besin ögesi bakımından yetersiz olan yiyeceklerin tüketimi; adipoz doku artışına, hafif şişmanlık ve obezitenin gelişmesine zemin hazırlamaktadır (Parikh ve diğerleri, 2022). Yeterli ve dengeli beslenme alışkanlığı hafif şişman/obezite riskini azaltırken, basit karbonhidattan zengin yiyeceklerin (örneğin şekerli içecekler) tüketimi genellikle obezite riskinin artmasıyla ilişkilidir (Rubio-Tomas ve diğerleri, 2022). Obezitenin, Tip 2 DM ve ateroskleroz dahil beslenme ilişkili hastalıkları tanımlayan sub-akut kronik inflamasyonun metabolizmasını bozduğu, burada hücre aracılarının, özellikle sitokinlerin, insülin sinyalleri gibi bir dizi metabolik yolu

engellediği ileri sürülmektedir. İnflamatuar süreçlerin metabolik süreçler üzerine olan olumsuz etkisi araştırılmış ve adipoz, kas, karaciğer, pankreas ve beyin dahil birçok metabolik doku ile ilişkilendirilmiştir. Bu sebeple sub-akut kronik inflamasyon, obezite başta olmak üzere Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıkların karakteristik özelliği olmaktadır (Roche, 2019). İnflamasyon ve metabolizma arasında dinamik, kompleks ve karşılıklı etkileşim içeren bir ilişki bulunmaktadır ve obezite veya obeziteye bağlı komorbiditeler kronik inflamasyon, enerji dengesinde bozulma ve bağırsak mikrobiyota disbiyozu ile yakından ilişkilidir (Şekil 1). Bu derlemede, obezitenin inflamatuvar sitokinler ve kronik inflamasyonla ilişkisinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

## GENEL BİLGİLER

### Adipoz Doku

Adipoz doku, enerji metabolizmasında önemli rol üstlenen tek tip hücreleri, adipoziteli, içeren bağ dokudur. Günlük enerji alımının değişiklik göstermesi ile organizmanın ihtiyacını karşılayabilmek amacıyla enerji trigliserit formunda depolamaktadır. Trigliseritlerin içeriğinde su bulunmadığından dolayı enerji içerikleri daha fazladır, bu nedenle depolanma açısından karbonhidrat ve proteinlere göre daha avantajlıdır ve adipozitelde depolanırlar. Obezite ile ilişkili inflamasyonda oldukça önemli olan adipoz dokunun; işlevsel olarak beyaz ve kahverengi olarak iki tipi vardır.



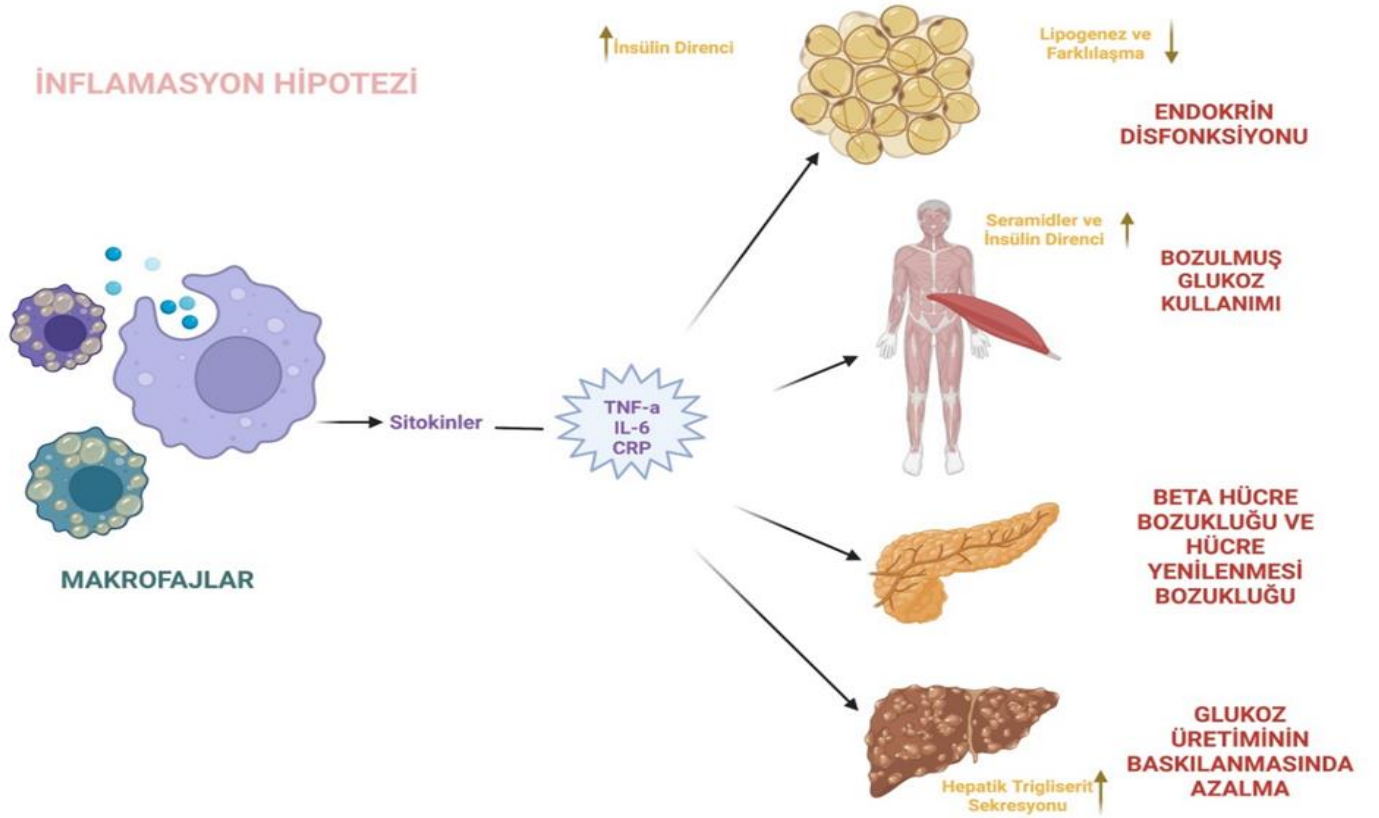
Şekil 1. Obezitenin Yol Açtığı Metabolik Sorunlar (Biorender programında hazırlanmıştır.)

Beyaz adipoz doku yetişkinlerdeki ana adipoz doku olup enerjiyi depolayan, hormonları ve adipokinleri salgılayan, metabolizma ve insülin direncinin kontrolünü sağlayan ve inflamasyon ile ilişki halinde bulunan tiptir (Eley ve diğerleri, 2021; Kojta ve diğerleri, 2020). Kahverengi adipoz doku; özellikle küçük memelilerde ve yenidoğanlarda bulunur ve doğumdan sonraki 10 yılda azalır, termojenez yoluyla bazal ve indüklenabilir enerji kullanımını etkilemektedir (Eley ve diğerleri, 2021). Beyaz adipoz doku birçok farklı hücre tiplerinden oluşmaktadır. Bunlara fibroblastlar, preadipositler, olgun adipositler ve makrofajlar örnek verilebilir. Beyaz renkli adipoz dokusu viseral ve deri altı bölgelerinde depolanmaktadır. Enerjiyi trigliserit formunda depolayan beyaz adipoz doku, sistemik homeostazi düzenlemek için adipokin isimli biyolojik aktif peptitleri salgılar (Rana ve Neeland, 2022). Obezitede, hiperplazi ve hipertrofi kaynaklı beyaz adipoz doku hücrelerinde artış olmaktadır. Bu durum metabolik olarak düzensizliğe, adipositlerin hipertrofisine ve pro-inflamatuar sitokinler olan TNF-a ve interlökin-6 (IL-6) salgılanmasına neden olmaktadır (Sleigh ve diğerleri, 2022). Beyaz renkli adipoz doku endokrin, parakrin ve otokrin etki gösteren adipokin ve adipositokin olarak adlandırılan biyoaktif peptitler de salgılamaktadır. Bu maddelerin arasında plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), TNF-a, resistin, leptin ve adiponektin yer almaktadır (Yousefirad, 2020). Obezitede adipoz dokunun hiperplazisine adipoz dokudaki inflammatuar değişiklikler eşlik ederek dolaşımdaki sitokinlerin, kemokinlerin ve akut faz reaktanlarının gen ekspresyonunun artmasına bağlı olarak hafif derecede yükselen düzeyleri ile karakterize kronik düşük dereceli sistemik inflamasyona katkıda bulunduğu öne sürülmektedir (Chait ve Hartigh, 2020; Magkos ve diğerleri, 2016). Magkos ve ark. (2016) yapmış oldukları randomize kontrollü çalışmada katılımcıların %5 vücut ağırlık kaybından sonra vücut

adipoz doku kütlelerinde azalma, karın içi adipoz doku hacminde ve intrahepatik trigliserit içeriğinde azalma ile leptin ve C reaktif protein (CRP) plazma konsantrasyonlarında anlamlı düşüş görülmüş ancak bu ağırlık kaybının adiponektin konsantrasyonunu etkilemediği bulunmuştur (Magkos ve diğerleri, 2016). Fisk ve ark. (2022) yaptıkları bir müdahale çalışmasında ise normal vücut ağırlığında olan bireyler ile obez bireylere 12 hafta boyunca anti inflammatuar etkinliği bulunan omega-3 yağ asitleri takviyesi verilmiştir. Çalışma sonucunda yapılan beyaz adipoz doku biyopsisinde, obezitenin inflamasyon ve immün yanıtta rol oynayan genlerin ekspresyonunu değiştirdiği görülmüştür. Müdahale sonucunda normal vücut ağırlığındaki bireylerde immün ve inflammatuar yanıtta rol oynayan genlerin ekspresyonu obez bireylere göre daha büyük etki ile azalmıştır (Fisk ve diğerleri, 2022).

### **Kronik İnflamasyon**

Obezite, kronik inflamasyon sürecinde rol oynamaktadır ve inflamasyon aynı zamanda çoklu uyaranların etkisi altında kalarak genişletilmiş ve geri dönüşü olmayan bir durum olan hücre yaşlanmasını da tetiklemektedir (Caiado ve diğerleri, 2021). İnflamasyon lokal veya sistemik olsa da enerjinin immün sistemde kullanılmasını sağlayarak metabolik, endokrinolojik ve nöroendokrinolojik değişikliklere sebep olmaktadır (İnkaya, 2021). İnflamatuar süreçler sırasında meydana gelen önemli olayların başında vasküler sistemlerde geçirgenliğin artışı, lökositlerin artışı ve birikmesi, inflammatuar mediyatörlerin salınması yer almaktadır. İnflamasyon sebebiyle oluşabilen doku hasarlarının iyileştirilmesi için kimyasal sinyal yolları başlatılır. Sinyal yollarının ürünleri, lökositlerin genel dolaşımdan hasara uğrayan alana doğru yönelimini aktive etmektedir. İnflamatuar tepkileri stimüle eden sitokinleri üreten aktif lökositler inflamasyon yanıt sürecini başlatmış olmaktadır (Yousefirad, 2020).



Şekil 2. İnflamasyon Hipotezi (Biorender programında hazırlanmıştır.)

Metabolik komplikasyonlar vücut ağırlığının artışı durumunda, anormal inflamatuvar yanıt ve reaktif oksijen türlerinin üretiminin artmasıyla daha da kötüleşebilir. Pro-inflamatuvar yanıtın toksik reaktif oksijen türlerinin oluşumu ve ardından oksidatif stres oluşumu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Obez bireylerde bulunan adipositler, TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi proinflatuar sitokinlerin ekspresyonunu aktive eder ve sekresyonunu artırır, bu durum adipokin profilinin değişiklik göstermesine yol açar (Dludla ve diğerleri, 2019). Obez bireylerde inflamasyon öncelikli olarak adipoz dokular aracılığı ile meydana gelir. Vücut adipoz doku miktarı fazla olan kişilerde adipoz doku tarafından aşırı miktarlarda TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler salgılanır ve bu sitokinler karaciğerde C reaktif protein (CRP) üretimini uyarak kronik inflamasyonu tetikler. Vücuttaki adipoz dokuda olan

artış ile inflamasyon mediyatörlerinin salınımı da artmakta ve obezitenin istenmeyen sonuçlarına neden olur (Kawai ve diğerleri, 2020). Enerji metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan proinflatuar sitokin IL-6'nın obez bireylerde plazma konsantrasyonu yüksektir. IL-6'nın yüksek olması lipit metabolizmasında lipolizi ve yağ asidi oksidasyonunu uyarır. Wedell-Neegard ve ark. (2019) yaptıkları müdahale çalışmasında, egzersiz ile visceral adipoz doku kütlesi azalan obez bireylerde IL-6 seviyelerinin azaldığı ve egzersizle birlikte IL-6 blokajının ortadan kalktığı görülmüştür (Wedell-Neegard ve diğerleri, 2018). Kronik inflamasyonun ilerleyiş sürecinde üç farklı hipotez bulunmaktadır. İlk olarak inflamasyon hipotezinde obezitenin, adipoz dokuda makrofajların geçişini sağlayarak inflamatuvar molekülleri ürettiği insüline duyarlı dokular ve  $\beta$  hücrelerinde

patolojik değişikliklere neden olarak kronik inflamasyona neden olduğunu ileri sürülmektedir (Şekil 2).

İkinci hipotez ise, kronik olarak bireyin günlük alması gerekenden daha fazla miktarda besin alımı obez bireylerde pro-inflamatuar süreci tetikler. İçeriğinde yüksek miktarda glukoz, doymuş serbest yağ asidi ve lipit içeren diyetle beslenmenin kemokin ve sitokin üretimini indükleyerek inflamasyon gelişimine paralel bir sürece neden olduğu bildirilmiştir. Organizmaya potansiyel olarak zararlı olan lipit bileşenleri ve metabolitleri, karaciğer ve  $\beta$ -hücreleri gibi periferik hücreler üzerinde sitotoksik etkiler gösterebilir. Böylece dokuların fonksiyonlarını, hayatta kalma yeteneğini ve rejenerasyonlarını zayıflatabilir (Özbayer ve diğerleri, 2018). Genç obez bireylerde anti inflammatuar diyet (düşük glisemik indeksli, tam tahıllı ürünlerin, renkli sebze ve meyvelerin, yağlı tohumların, balık, zeytinyağı, siyah/yeşil çayın, çok fazla baharat ve otların bulunduğu diyet çeşididir) ile yapılan randomize kontrollü çalışmada müdahale grubundaki bireylerin kontrol grubuna göre vücut adipoz doku yüzdesinde ilk ölçüme göre CRP, IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinde anlamlı derecede azalma olduğu görülmüştür (Jovonovic ve diğerleri, 2020). Beyaz adipoz doku hücrelerinin endokrin bir organ gibi işlev görmesi, otokrin ve parakrin fonksiyonu olan çeşitli hormonların salgılaması "adipokin hipotezi" denilen üçüncü bir hipotez ile açıklanmaktadır. Obez bireylerdeki adipoz dokunun genişlemesiyle bu endokrin faktörlerin sekresyonunun işlevsizliğine neden olması, insülinin fonksiyon göstereceği hedef dokulardaki metabolik işlevinin bozulmasına ve nihayetinde insülin üreten  $\beta$  hücrelerinde işlev bozukluğuna yol açmaktadır. Obezitede görülen kronik inflamasyonun;  $\beta$  hücrelerinin bulunduğu adacıklardaki makrofajların artışı ile pankreatik endokrin fonksiyonunu etkilediği görülmüştür. Adacık hücrelerinde proinflammatuar makrofajlar artarken anti inflammatuar makrofajların azaldığı görülmüştür (Ying ve diğerleri, 2019).

### **İnflamatuar Sitokinler**

Monositler, makrofajlar ve lenfosit gibi immün hücrelerden yüksek oranda sitokinler salgılanmaktadır. İnflamatuar sitokinler; interlökinler, koloni uyarıcı faktörler (CSF), interferonlar (IFN), tümör nekroz faktörler, transforme edici büyüme faktörleri (TGF) ve kemokinler olarak sınıflandırılmaktadırlar. İmmün hücrelerde üretilen sitokinlerin salgılanma nedenleri lökositleri enfeksiyon veya yaralanma bölgesine alınmasını sağlamaktır. Böylece sitokinler inflamasyona ve enfeksiyona karşı verilen immün yanıtı düzenlerler. Bununla birlikte, fazla miktarda üretilen inflammatuar sitokinler doku hasarına, hemodinamik değişikliklere, organ yetmezliklerine ve sonuç olarak ölüme yol açabilir (Wu ve Ballantyne, 2020).

Hafif şişman ve obez yetişkinlerde dolaşımdaki inflammatuar sitokinlerden olan TNF- $\alpha$ , IL-6 ve CRP seviyelerinin değişiklik gösterdiği bildirilmektedir. Metabolik fonksiyon değişikliklerine neden olan beden kütle indeksinin (BKİ) yükselmesiyle inflamasyon aracı maddelerin salınımı da artar, bunun sonucunda inflamasyon ürünleri obeziteye bağlı olumsuz sonuçlara neden olmaktadır. Örneğin Hermsdorff ve ark. (2011) yaptıkları çalışmada; bel çevresi ve bel/kalça oranı ölçümüne göre abdominal adipoz doku birikiminin fazla olmasının; CRP, kompleman faktörü C3, IL-6 ve retinol bağlayıcı protein-4 konsantrasyonları üzerine etkisi olduğunu bulmuştur (Hermsdorff ve diğerleri, 2011). Obez olmayan sağlıklı bireylerde yapılan bir çalışmada yine abdominal yağlanma ile CRP arasında pozitif ilişki bulunmuştur (Stranahan, 2022).

Yetişkinlerde daha sık görülen inflammatuar sitokinlerin rol oynadığı otoimmün hastalıklar çocuklarda da görülebilmektedir. Günümüzde çocukların, yetişkinlik döneminde daha sık rastlanan ve obezite ile ilişkili bulunan metabolik hastalıkların tanısını alması

yaygınlaşmıştır. CRP seviyesinin vücut adipoz doku ile ilişkili olduğuna dair son yıllarda çocuklar ve adolesanlar üzerinde yapılan geniş çapta çalışmalar bulunmaktadır. Bir müdahale çalışmasında, obez adolesan ve çocuklara 9 ay süresince haftada 3 gün 60 dakika aerobik egzersiz yaptırılmıştır. Çalışma sonucunda BKİ, vücut yağ yüzdesi, açlık insülin, TNF- $\alpha$  ve IL-6'da anlamlı düşüşler görülmüştür (Lee, 2021). Yapılan başka bir çalışmada hafif şişman çocuklarda CRP, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi inflamasyon ile ilişkili proteinler dolaşımında daha yüksek düzeylerde tespit edilmiştir. Hafif şişman ve obez çocuklar için yürütülen bir yıl boyunca her bir katılımcı ile 20 görüşme gerçekleştirilen müdahale çalışması (beslenme ve fiziksel aktivite eğitimi) sonucunda serum leptin düzeylerinde düşüş ve aynı zamanda inflamasyon ilişkili proteinlerde (IL-8, IL10, TNF- $\alpha$ ) düşüş gözlenmiştir. Bu düşüşün daha çok fiziksel aktivite düzeyi ile ilişkili olduğu görülmüştür (Console ve diğerleri, 2019). Türkiye'de 5-16 yaş arası 59 obez hasta ve 40 normal vücut ağırlığındaki kontrol grubu çocukta yapılan çalışmada çocukluk çağı obezitesinin demir eksikliğine etkisi ve inflamasyon ile bağlantısı araştırılmıştır. İnflamasyon biyobelirteçleri olarak CRP, leptin ve IL-6 kullanılmıştır. Hasta ve kontrol grubu arasında leptin ve CRP düzeyleri açısından anlamlı fark ( $p < 0,001$ ) bulunurken IL-6 ile anlamlı bir fark bulunmamıştır (Seyrek ve diğerleri, 2016). Adipositler tarafından salgılanan leptin genellikle obezitede değişikliği görülen ve besin alımı ve metabolizmasında görevli adipoz doku miktarı ile orantılı olarak değişen sitokin benzeri bir peptittir. Leptinin, enerji homeostazının düzenlenmesinde ve obezitenin düzenlenmesinde rolü vardır. Adipoz doku miktarı arttıkça serum leptin düzeylerinin de arttığı ve bunun kan-beyin bariyeri seviyesinde direnç gelişmesine yol açabileceği öne sürülmüştür. Bu durum, daha az miktarda leptinin beyne ulaşacağını ve böylece vücut ağırlığının düzenlenmesi için sinyal yolu-

nun aktivasyonunun azalmasına yol açacağını belirtmektedir (Obradovic ve diğerleri, 2021). Çeşitli çalışmalar, obez farelerin intraserebro-ventrikülere duyarlı olduğunu, ancak deri altı veya intraperitoneal veya leptin uygulamasına duyarlı olmadığını göstermiştir. Leptin aktivitesinin eksikliğinin kan beyin-bariyeri geçirgenliğinde %35 azalmaya bağlı olduğunu göstermektedir. Kan beyin bariyerinden geçen leptin düzeyleri azalırken vücut ağırlığının kontrolü de zorlaşmaktadır. Bozulmuş olan bu leptin aktivitesi yağsız dokularda fazla miktarda adipoz doku birikimine yol açmaktadır. Ayrıca obez bireylerde beyin-omurilik sıvısı/serum leptin oranı 4-5 kat daha düşüktür. Bu veriler, leptinin beyne erişiminin azalmasının obezitede leptin direncinin kaynağı olduğunu ve vücut ağırlığında daha fazla artış olduğunu göstermektedir (Izquierdo ve diğerleri, 2019; Şahin ve Tozcu, 2022)

Metabolik değişiklikler makrofaj aktivasyonunu ve makrofajların fonksiyonlarının kazanılmasını düzenlemeye yardımcı olur. İnflamasyona karşı makrofajların oluşumu viseral adipoz dokuda subkutan dokuya göre daha fazla görülmüştür. Anti-inflamatuar adiponektinin gen ekspresyonu viseral adipoz dokuda subkutan dokuya göre daha düşük bulunmuştur. Yakın zamanda viseral yağdan ayrıştırılmış endotel hücrelerinin anjiyogenez ve inflamasyon ile ilişkili gen ekspresyonunun subkutan dokudaki hücrelerin viseral hücrelerine kıyasla daha fazla olduğu bulunmuştur (Yan ve Harnig, 2020).

Lipoprotein ile ilişkili fosfolipaz A2 (Lp-PLA2); lizofosfatidilkolin ve oksitlenmiş yağ asitleri gibi proinflamatuvar mediatörlerin üreticisi olan oksitlenmiş LDL'nin (oxLDL) oluşumunu destekleyen fosfolipaz A2 enzim ailesinin bir üyesidir (Jackisch ve diğerleri, 2018). İnflamatuar biyobelirteç olan Lp-PLA2 esasen plazma trombosit aktive edici faktör (PAF) asetilhidrolaz olup metabolik hastalık durumlarında artmakta ve vasküler sistem in-



flamasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. İnsan adi-poz doku adipositleri, LDL-kolesterol ve oxLDL tarafın-dan indüklenen ekspresyon ile aktif Lp-PLA2 kaynakları gibi görünmektedir. Lp-PLA2 hücre zarlarına ve lipopro-tein içindeki fosfolipit bileşenlerin bütünlüğüne tehdit oluşturmadan oxLDL türlerini bozma yeteneğine sahip olduğu belirtilmektedir. İnflamasyon ve aterogenezde önemli rol oynayan bir enzim olarak görev yapmaktadır. Lp-PLA2 plazmada, yüksek yoğunlukta apolipoprotein B ve LDL ile ilişkiliyken bir kısmı da HDL ile ilişkilidir. Koroner kalp hastalıklarında bu sebeple önemli bir yeri vardır, plazmada seviyeleri artmıştır. Lp-PLA2'nin çeşitli lipoproteinlere bağlaması ile farklı fizyolojik tepkiler üret-tiği; LDL ile ilişkili Lp-PLA2 proinflatuar ve aterojenik aktiviteler sergilerken, HDL ile ilişkili Lp-PLA2 anti-inflatuar ve antiaterojenik etkiler gösterebilmektedir (Huang ve diğerleri, 2019). Fakat farklı lipoproteinlere bağlı Lp-PLA2 biyolojik aktiviteleri çalışılmamıştır. Obe-zite durumunda adi-poz doku artışı ve plazma LDL düzeylerinin artışı ile adipositlerden artan Lp-PLA2 pro-teini dolaşımdaki oxLDL seviyelerinin artmasına katkıda bulunabilir. Bu durumda inflamasyonun daha fazla art-masına yol açabilir ve aterosklerotik riski artırabilir (Kur-niawan ve diğerleri, 2021). Tzotzas ve ark. (2008) yaptıkları çalışmada obez olup DM ve herhangi bir kardiyovasküler hastalığı kendisinde ve/veya ailesinde bulunmayan kadın katılımcılara 4 ay süresince tıbbi beslenme tedavisi uygulanmış ve çalışma sonucunda katılımcıların BKİ, vücut ağırlıkları, bel çevreleri, vücut yağ yüzdeleri ile apolipoprotein B ve Lp-PLA2 düzeyle-rinin anlamlı derecede azalma görülmüştür (Tzotzas ve diğerleri, 2008).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak prevalansı gittikçe artan obezite, organiz-mada proinflatuar süreci tetiklemektedir. Çocukluk-tan yaşlılığa kadar olan tüm dönemlerde adi-poz doku miktarı ile orantılı olarak bu durum artış göstermektedir. İnflatuar sitokinlerin dokularda ve plazmada artışı

çeşitli metabolik hastalıkların da görülmesine neden olmaktadır. Adi-poz dokunun sahip olduğu ve endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonları nedeniyle lokal veya sistemik vücudun herhangi bir bölümünde gözlenen hastalıkların yanında kronik bulaşıcı olmayan bir has-talık olarak tanımlanan obezite, insan vücudunda çeşitli inflamasyon mediyatörlerinin salınmasına neden olmaktadır. Çocukluk çağından itibaren artan yağ dokusundan salınan sitokinler ve diğer inflamatuvar be-lirteçlerin yarattığı sonuçlar gelecekte çeşitli hastalıklara sebep olarak gösterileceği düşünülmektedir. Obezite ilişkisi hala araştırma aşamasında olan bazı mediyatör-lerin, leptin Lp-PLA2, çeşitli biyomarkerlerin ve mak-rofajların araştırmaları devam etmekte olup konu ile ilgili daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

## TEŞEKKÜR

Makalenin görsel şekillerinin hazırlanmasındaki desteğinden dolayı İstanbul Medipol Üniversitesi Ec-zacılık Fakültesi Dr. Öğr. Üyesi Muhammet Davut Arpa'ya teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

- Caiado, F., Pietras, E. M., & Manz, M. G. (2021). Inflammation as a regulator of hematopoietic stem cell function in disease, aging, and clonal selection. *Journal of Experimental Medicine*, 218(5). <https://doi.org/10.1084/jem.20201541>
- Chait, A., & den Hartigh, L.J. (2020). Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Frontiers Cardiovascular Medicine*, 7(22). <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022>
- Chen, Q., Wang, D., Gu, Y., Jiang, Z., & Zhou, Z. (2022). Tangeretin prevents obesity by modulating systemic inflammation, fat browning, and gut microbiota in high-fat diet-induced obese C57BL/6 mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 101. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2022.108943>
- Console, L., Scalise, M., & Indiveri, C. (2019). Exosomes in inflammation and role as biomarkers. *Clinica Chimica Acta*, 488, 165-171. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.11.009>



- Dludla, P. V., Nkambule, B. B., Jack, B., Mkandla, Z., Mutize, T., Silvestri, S., Orlando, P., Tiano, L., Louw J., & Mazibuko-Mbeje S. E. (2019). Inflammation and oxidative stress in an obese state and the protective effects of gallic acid. *Nutrients*, 11(23), 1-29. <https://doi.org/10.3390/nu11010023>
- Eley, V. A., Thuzar, M., Navarro, S., Dodd, B. R., & Zundert, A. A. (2021). Obesity, metabolic syndrome, and inflammation: An update for anaesthetists caring for patients with obesity. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, 40. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2021.100947>
- Fisk, H. L., Childs, C. E., Miles, E. A., Ayres, R., Noakes, P. S., Paras-Chavez, C., Kuda, O., Kopecký, J., Antoun, E., Lillycrop, K. A., Calder, P. C. (2022). Modification of subcutaneous white adipose tissue inflammation by omega-3 fatty acids is limited in human obesity-a double blind, randomised clinical trial. *eBioMedicine*, 77. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103909>
- Hermisdorff, H. M., Zulet, M. A., Abete, I., Martínez, J. A. (2011). A legume-based hypocaloric diet reduces proinflammatory status and improves metabolic features in overweight/obese subjects. *European Journal of Nutrition*, 50(1), 9-61. <https://doi.org/10.1007/s00394-010-0115-x>
- Izquierdo, A. G., Crujeiras, A. B., Casanueva, F. F., & Carreira, M. C. (2019). Leptin, obesity, and leptin resistance: Where are we. *Nutrients*, 11-22. <https://doi.org/10.3390/nu11112704>
- İnkaya, A. Ç. (2021). HIV enfeksiyonu ve inflamasyon. *Türkiye Klinikleri*, 1, 6-12.
- Jackisch, L., Kumsaiyai, W., Moore, J. D., Al-Daghri, N., Kyrou, I., Barber, T. M., Randeva, H., Kumar, S., Tripathi, G., & McTernan, P. G. (2018). Differential expression of Lp-PLA2 in obesity and type 2 diabetes and the influence of lipids. *Diabetologia*, 61, 1155-1166. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4558-6>
- Kawai, T., Autieri M. V., & Scalia, R. (2020). Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *American Journal of Physiology*, 3(320), C375-C391. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020>
- Kiss, A. L. (2022). Inflammation in focus: The beginning and the end. *Budapeşte. Pathology & Oncology Research*, 4(27). <https://doi.org/10.3389/pore.2021.1610136>
- Koçak, B., & Öney, B. (2021). Obezitenin inflamasyon ile ilişkisi. *Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi*, 3(3), 174-177. <https://doi.org/10.33308/2687248X.202133226>
- Kojta, I., Chacińska, M., & Blachnio-Zabielska, A. (2020). Obesity, bioactive lipids, and adipose tissue inflammation in insulin resistance. *Nutrients*, 12(1305). <https://doi.org/10.3390/nu12051305>
- Kumar, S., & Kaufman, T. (2018). Childhood obesity. *Panminevra Medica*, 60(4), 200-212. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.18.03557-7>
- Kurniawan, L. B., Rampo, H., Soraya, G. V., Adnan, E., Esa, T., & Widaningsih, Y. (2021). Effect of obesity, glucose control, lipid profiles, and blood pressure on Lp-PLA2 levels in type 2 diabetes mellitus patients. *Obesity Medicine*, 22(4). <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2021.100318>
- Lee, J. (2021). Influences of exercise interventions on overweight and obesity in children and adolescents. *Public Health Nursing*, 38(3), 502-516. <https://doi.org/10.1111/phn.12862>
- Magkos, F., Fraterrigo, G., Yoshino, J., Luecking, C., Kirbach, K., Kelley, S. C., de Las Fuentes, L., He, S., Okunade, A. L., Patterson, B. W., & Klein, S. (2016). Effects of moderate and subsequent progressive weight loss on metabolic function and adipose tissue biology in humans with obesity. *Cell Metabolism*, 23(4), 591-601. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.02.005>
- Mehrzad, R. (2023). Introduction to obesity and inflammation (1nd edition). *Inflammation and obesity*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90960-0.00007-2>
- Obradovic, M., Sudar-Milanovic, E., Soskic, S., Essack, M., Arya, S., Stewart, A. J., Gojobori, T., & Isenovic, E. R. (2021). Leptin and obesity: Role and clinical implication. *Frontiers in Endocrinology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>
- Özbayer, C., Yağcı, E., & Kurt, H. (2018). Obezite, tip 2 diyabet ve insülin direnci arasındaki bağlantı: İnflamasyon. *Tıp Fakültesi Klinikleri*, 1(2), 27-36.
- Parikh, R., Tariq, S. M., Marinac, C. R., & Shah, U. A. (2022). A comprehensive review of the impact of obesity on plasma cell disorders. *Leukemia*, 36(2), 301-314. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01443-8>
- Rana, M. N., & Neeland, I. J. (2022). Adipose tissue inflammation and cardiovascular disease: An update. *Current Diabetes Reports*, 22(1), 27-37. <https://doi.org/10.1007/s11892-021-01446-9>
- Roche, H. M. (2019). Dietary modulation of energy homeostasis and metabolic-inflammation. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 78(3), 313-318. <https://doi.org/10.1017/S0029665118002872>
- Rohm, T. V., Meier, D. T., Olefsky, J. M., & Donath, M. Y. (2022). Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity*, 55(1), 31-55. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.12.013>
- Rubio-Tomás, T., Rueda-Robles, A., Plaza-Díaz, J., & Álvarez-Mercadoc, A. (2022). Nutrition and cellular senescence in obesity-related disorders. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 99. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108861>
- Sleigh, B. C., & Manna, B. (2022). Lymphedema. *StatPearls*. <https://europepmc.org/article/nbk/nbk537239>
- Stranahan, A. M. (2022). Visceral adiposity, inflammation, and hippocampal function in obesity. *Neuropharmacology*, 205. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108920>

- Şahin, T. & Tozcu, D. (2022). Leptin, mikrobiyota ve obezite ilişkisi. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, 6(1), 77-84. <https://doi.org/10.25048/tudod.1005455>
- PLA2) activity in healthy obese women. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 18(7), 477-482. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2007.04.004>
- Wedell-Neegaard, A., Lehrs kov, L.L., Christensen, R. H., Legaard, G. E., Dorph, E., Larsen, M. K., Launbo, N., Fagerlind, S. R., Seide, S. K., Nymand, S., Ball, M., Vinum, N., Dahl, C. N., Henneberg, M., Ried-Larsen, M., Nybing, J. D., Christensen, R., Rosenmeier, J. B., Karstoft, K., ...Krogh-Madsen, R. (2019). Exercise-induced changes in visceral adipose tissue massa re regulated by IL-6 signaling: A rondomized controlled trial. *Cell Metabolism*, 29(4), 844-855. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018>
- World Health Organization. (2023, Nisan). Obesity definition. [https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1)
- Wu, H., & Ballantyne, C. M. (2020). Metabolic inflammation and insulin resistance in obesity. *Texas*. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315896>
- Tzotzas, T., Flippatos, T.D., Triantos, A., Brucket, E., Tselepis, A. D. & Kiortsis, D. N. (2008). Effects of a low-calorie diet associated with weight loss on lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-Yan, J., & Horng, T. (2020). Lipid metabolism in regulation of macrophage functions. *Trends in Cell Biology*, 11-22. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.09.006>
- Ying, W., Lee, Y. S., Dong, Y., Seidman, J. S., Yang, M., Isaac, R., Seo, J. B., Yang, B., Wollam, J., Riopel M., McNelis J., Glass C. K., Olefsky, J. M. & Fu, W. (2019). Expansion of islet-resident macrophages leads to inflammation affecting  $\beta$  cell proliferation and function in obesity. *Cell Metabolism*, 29(2), 457-474. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.12.003>
- Yousefirad, N. (2020). Yüksek protein diyeti alan sığınarlarda antioksidan ve inflamasyon biyobelirteçleri ile obezite gelişimi arasındaki ilişkinin nesillere bağlı değişiminin incelenmesi. [Doktora Tezi]. İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.