



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

LAPAROSKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİYE ADİPOKİN VE
ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİ YANITLARININ
İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. HİLMİYE PAKYÜREK

DANIŞMAN
Prof. Dr. MELEK BOR-KÜÇÜKATAY

DENİZLİ - 2022

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

LAPAROSKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİYE ADİPOKİN VE
ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİ YANITLARININ
İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. HİLMİYE PAKYÜREK

DANIŞMAN

Prof. Dr. MELEK BOR-KÜÇÜKATAY

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 27.10.2020 tarih ve 10 nolu kararı ile desteklenmiştir (2020TIPF025).

DENİZLİ – 2022

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Melek BOR-KÜÇÜKATAY danışmanlığında Dr. Hilmiye PAKYÜREK tarafından yapılan “**Laparoskopik Sleeve Gastrektomiye Adipokin Ve Endoplazmik Retikulum Stresi Yanıtlarının İncelenmesi**” başlıklı tez çalışması 11.02.2022 tarihinde gerçekleştirilen tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Fizyoloji Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Prof. Dr. Vural KÜÇÜKATAY

ÜYE: Prof. Dr. Melek BOR-KÜÇÜKATAY

ÜYE: Prof. Dr. Gülten ERKEN

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Melek BOR-KÜÇÜKATAY
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Melek Bor KÜÇÜKATAY'a,

Uzmanlık eğitimimde katkı sağlamış hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmamı yürüttüğüm genel cerrahi kliniğinin kapılarını açan Prof. Dr. Murat Özban ve Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Raşid AYKOTA'ya

Hasta takibi ve hasta dokularının toplanması için destek olan genel cerrahi servisi personeline,

Tezimin deney aşamasında destek olan Arş. Gör. Dr. Özgen KILIÇ-ERKEK'e

Tezimin verilerinin istatistiğinin yapılmasına destek olan Dr. Öğr. Üyesi Hande ŞENOL'a

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca bana destek olan ve fedakarlıktan kaçınmayan canım aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ÖZET	xi
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. OBEZİTE TANIMI.....	3
2.2. OBEZİTE EPİDEMİYOLOJİSİ.....	3
2.3. OBEZİTE TANISI.....	4
2.4. OBEZİTEYE EŞLİK EDEN DURUMLAR.....	5
2.5. OBEZİTENİN TEDAVİSİ.....	6
2.5.1. Diyet.....	7
2.5.2. Egzersiz.....	7
2.5.3. Davranış Tedavisi.....	7
2.5.4. Farmakoterapi.....	8
2.5.5. Cerrahi.....	8
2.6. YAĞ DOKU.....	10
2.6.1. WISP1.....	10
2.6.2. Nrg4.....	11
2.6.3. Asprosin.....	12
2.6.4. SPX.....	14
2.7. ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİ.....	16
2.8. AMAÇ.....	18

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
3.1. HASTA SEÇİMİ.....	19
3.2. KAN VE YAĞ DOKU ÖRNEKLERİNİN ALINMASI.....	21
3.3. ELİSA ÖLÇÜMLERİ.....	22
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	23
4.BULGULAR.....	24
4.1. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER.....	24
4.2. BİYOKİMYASAL PARAMETRELER.....	25
4.3. ADİPOKİN ÖLÇÜM SONUÇLARI.....	27
4.3.1. WISP1 Düzeyindeki Değişimler.....	27
4.3.2. Nrg4 Düzeyindeki Değişimler.....	29
4.3.3. Asprosin Düzeyindeki Değişimler.....	31
4.3.4. SPX Düzeyindeki Değişimler.....	32
4.4. ER STRESİ DEĞERLENDİRİLMELERİ.....	34
4.4.1. GRP78 Düzeylerindeki Değişimler.....	34
4.4.2. XBP1 Düzeylerindeki Değişimler.....	35
4.4.3. ATF6 Düzeylerindeki Değişimler.....	35
4.4.4. CHOP Düzeylerindeki Değişimler.....	36
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇLAR.....	50
7. KAYNAKLAR.....	52

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AgRP	Agouti-related peptide
ATF6	Aktive edici transkripsiyon faktörü 6
BPD	Biliyopankreatik diversiyon
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate
CART	Cocaine-amphetamine regulated transcript
CCK	Cholecystokinin
C/ebp α	CCAAT-enhancer-binding protein α
C/ebp β	CCAAT-enhancer-binding protein β
CHOP	CCAAT / güçlendirici bağlayıcı protein (C / EBP) homolog protein
CRH	Corticotropin-releasing hormone
DM	Diyabet
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EGF	Epidermal growth factor
eIF2 α	Eukaryotic Initiation Factor 2 α
ER	Endoplazmik retikulum
ERAD	Endoplasmic Reticulum Associated Degradation
ERK1/2	Extracellular signal-regulated kinase 1/2
FABP4	Fatty-acid-binding protein 4
FBN1	Fibrillin 1
GADD34	Growth arrest and DNA damage-inducible protein
GalR2	Galanin receptor 2
GLP-1	Glukagon benzeri peptid-1
GRP78	Glikozla düzenlenen protein 78
HSL	Hormone-sensitive lipase
IRE1 α	İnositol gerektiren enzim 1 α
JNK	c-Jun NH2-terminal kinase
LCFA	Long-chain fatty acid
LSG	Laparoskopik sleeve gastrektomi
L-VDCC	L-type voltage-dependent calcium channel
MCH	Melanin-concentrating hormone

NAFLD	Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NPY	Neuropeptides Y
Nrg4	Neuregulin 4
OLFR734	Olfactory receptor 734
OSAS	Obstrüktif uyku apne sendromu
PERK	Protein kinaz RNA-benzeri endoplazmik retikulum kinaz
PI3K/Akt	Phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B
PKA	Protein kinaz A
PKC δ	Protein kinase C delta
POMC	Proopiomelanocortin
PPAR	Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör
RER	Respiratory exchange ratio
ROS	Reactive oxygen species
RYGB	Roux-y gastrik bypass
SERCA2	Sarcoplasmic reticulum calcium ATPase 2
SOD2	Superoxide Dismutase 2
SPX	Speksin
TG	Trigliserid
TLR4	Toll-like receptor 4
TNF α	Tümör nekroz faktör alfa
TURDEP	Türk diyabet epidemiyoloji çalışması
UPR	Katlanmamış protein cevabı
VKİ	Vücut kitle indeksi
WISP1	Wingless-type inducible signaling pathway protein-1
XBP1	X-box bağlayıcı protein 1

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tüp Mide Ameliyatı.....	9
Şekil 2. Obezite ve ilişkili metabolik bozukluklarda Nrg4'ün etkileri için potansiyel mekanizmalar.....	12
Şekil 3. Asprosin'in santral ve periferik etkileri.....	14
Şekil 4. SPX'in fizyolojik ve patofizyolojik etkileri.....	15
Şekil 5. Katlanmamış protein cevabının üç yolağı.....	18
Şekil 6. Deneklerin yağ doku WISP1 ölçümleri.....	28
Şekil 7. Deneklerin serum WISP1 ölçümleri.....	29
Şekil 8. Deneklerin yağ doku Nrg4 ölçümleri.....	30
Şekil 9. Deneklerin serum Nrg4 ölçümleri.....	30
Şekil 10. Deneklerin yağ doku Asprosin ölçümleri.....	31
Şekil 11. Deneklerin serum Asprosin ölçümleri.....	32
Şekil 12. Deneklerin yağ doku SPX ölçümleri.....	33
Şekil 13. Deneklerin serum SPX ölçümleri.....	33
Şekil 14. Deneklerin serum GRP78 ölçümleri.....	34
Şekil 15. Deneklerin serum XBP1 ölçümleri.....	35
Şekil 16. Deneklerin serum ATF6 ölçümleri.....	36
Şekil 17. Deneklerin serum CHOP ölçümleri.....	37

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Obezite sınıflandırılması.....	5
Tablo 2. Ölçümlerin özeti.....	22
Tablo 3. Deneklerin antropometrik ölçümleri.....	25
Tablo 4. Deneklerin biyokimyasal parametre ölçümleri.....	27

ÖZET

Laparoskopik sleeve gastrektomiye adipokin ve endoplazmik retikulum stresi yanıtlarının incelenmesi

Dr. Hilmiye Pakyürek

Laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG) yaşam şekli değişikliğine ve farmakolojik tedaviye rağmen kilo veremeyen obez hastalarda bir tedavi seçeneğidir. Yağ dokudan salınan hormonlar olan adipokinlerin besin alımı, enerji dengesi, glukoz ve lipid metabolizmasındaki etkileri bilinmektedir. Endoplazmik retikulum (ER) stresi metabolik hastalıklar, kanser, immun hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada LSG operasyonu yapılan obez hastalarda serum Wingless-type inducible signaling protein-1 (WISP1), Neuregulin 4 (Nrg4), Asprosin, Speksin (SPX) adipokinleri, serum ER stresi belirteçleri Glikozla düzenlenen protein 78 (GRP78), X-box bağlayıcı protein 1 (XBP1), Aktive edici transkripsiyon faktörü 6 (ATF6), CCAAT / güçlendirici bağlayıcı protein (C / EBP) homolog protein (CHOP) düzeylerinin zamana bağlı değişimleri ile birlikte obez hastalarda yağ doku WISP1, Nrg4, Asprosin, SPX düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır. Tez kapsamında 18-64 yaşlarında LSG operasyonuna alınan, ek hastalığı olmayan morbid obez hastalar (n=19) ve kontrol grubu olarak normal kilolu olup kolesistektomi veya abdominal herni ameliyatı olan bireyler (n=19) karşılaştırılmıştır. LSG operasyonu olan hastalardan preop, 1. ay, 3. ay ve 6. aylarda serum örnekleri, kontrol grubundan ise preop serum örnekleri alınmıştır. Her iki gruptan ameliyat esnasında omentum ve subkutan yağ doku çıkarılmıştır. Adipokinlerin ve ER stresi belirteçlerinin düzeyleri ticari kitler ile ölçülmüştür. İstatistiksel analiz için Mann Whitney-U, t testi, Friedman testi, varyans analizi kullanılmıştır. LSG operasyonu sonrası obez hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ), toplam yağ, gövde yağ miktarları ve yağ yüzdeleri azalmıştır. Obez hastaların postop serum glikoz, insülin, HOMA-IR ve trigliserid düzeyleri düşmüş, HDL düzeyleri artmıştır. Obez hastalarda kontrol grubuna göre farklı olmayan preop LDL ve total kolesterol düzeyleri postop 6. ayda kontrol grubuna ve 1. aya göre yüksek bulunmuştur. Obez hastalarda omentum WISP1 düzeyi, subkutan yağ doku WISP1 ve SPX düzeyleri ile serum WISP1, Nrg4, Asprosin ve CHOP seviyelerinin sağlıklı bireylerden yüksek olduğu gözlenmiştir. Serum ATF6 ve CHOP düzeyleri postop 3. ayda azalmış ancak 6. ayda preop değere göre anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Verilerimiz diyet, egzersiz ve farmakoterapiyle kilo veremeyen obez bireylerde LSG operasyonunun genel olarak faydalı etkileri olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Wingless-type inducible signaling protein-1, Neuregulin 4, Asprosin, Speksin, Endoplazmik Retikulum Stresi

İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)

Investigation of time-dependent alterations in adipokine and endoplasmic reticulum stress levels in patients with laparoscopic sleeve gastrectomy

Dr. Hilmiye PAKYÜREK

Laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) is a treatment option for obese patients who cannot lose weight despite lifestyle changes and pharmacological treatment. The effects of adipokines on food intake, energy balance, glucose and lipid metabolism are known. Endoplasmic reticulum (ER) stress has been associated with cancer, metabolic and immune diseases. In this study, we aimed to investigate the time-dependent alterations of serum Wingless-type inducible signaling protein-1 (WISP1), Neuregulin 4 (Nrg4), Asprosin, Spexin (SPX) adipokines, serum ER stress marker levels such as Glucose regulated protein 78 (GRP78), X-box binding protein 1 (XBP1), Activating transcription factor 6 (ATF6), CCAAT / enhancer binding protein (C / EBP) homologous protein (CHOP), as well as adipose tissue WISP1, Nrg4, Asprosin, SPX in obese patients who underwent LSG surgery. Morbidly obese patients (n=19) without any additional disease who underwent LSG operation between the ages of 18-64 and individuals with normal weight who had cholecystectomy or abdominal hernia surgery (n=19) were compared. Serum samples were obtained from the patients who had LSG operation at preoperative, 1st, 3rd and 6th months, and preoperative serum samples from the control group. Omentum and subcutaneous adipose tissue were removed from both groups during the operation. Levels of adipokines and ER stress markers were measured with commercial kits. Mann Whitney-U, t test, Friedman test, analysis of variance were used for statistics. Body mass index (BMI), total fat, body fat amount and fat percentage of obese patients decreased after LSG. Postoperative serum glucose, insulin, HOMA-IR and triglyceride levels of obese patients decreased and HDL levels increased. In obese patients, preoperative LDL and total cholesterol levels, which were not different from the control group, were found to be higher in the postoperative 6th month compared to control group and 1st month measurements. Omentum WISP1 levels, subcutaneous adipose tissue WISP1 and SPX levels, and serum WISP1, Nrg4, Asprosin and CHOP levels were observed to be higher in obese patients. Serum ATF6 and CHOP levels decreased in the postoperative 3rd month, but no significant difference was observed in the 6th month compared to the preop value. Our data show that LSG surgery has generally beneficial effects in obese individuals who cannot lose weight with diet, exercise and pharmacotherapy.

Keywords: Wingless-type inducible signaling protein-1, Neuregulin 4, Asprosin, Spexin, endoplasmic reticulum stress

GİRİŞ

Sağlığa zarar veren vücut yağı fazlalığı olarak tanımlanan obeziteye genellikle hafif, kronik, sistemik inflamasyon eşlik eder (1). Klinik pratikte kilogram cinsinden vücut ağırlığının, boyun metre cinsinden karesine bölünmesiyle (kg / m^2) ifade edilen vücut kitle indeksi (VKİ) ile değerlendirilir ve $\text{VKİ} \geq 30 \text{ kg} / \text{m}^2$ olan kişiler obez olarak sınıflandırılır (2). Obezite 21. yüzyılın salgını olarak kabul edilmektedir (3). 129 milyon çocuk, adolesan ve yetişkinden elde edilen VKİ verilerine göre 200 ülkede yapılan araştırmada 1975 ve 2016 yılları arasında her ülkede obezite prevalansının arttığı tespit edilmiştir (4). Obezite, metabolik hastalıklar (örneğin tip 2 diyabet ve yağlı karaciğer hastalığı), kardiyovasküler hastalıklar (hipertansiyon, miyokard enfarktüsü ve felç), kas-iskelet sistemi hastalıkları (osteoartrit), alzheimer hastalığı, depresyon ve bazı kanser türleri (meme, yumurtalık, prostat, karaciğer, böbrek ve kolon) gibi kronik hastalıklara sebep olarak yaşam kalitesinin düşmesine, işsizliğe, üretkenliğin azalmasına ve sosyal dezavantajlara yol açabilir (5).

Obezitenin mevcut yönetimi, yaşam tarzı müdahaleleri, diyet değişiklikleri ve egzersiz gibi tedavileri ilk seçenek olarak kullanarak risk temelli bir yaklaşım benimseyerek kilo vermeyi ve ardından gerekli olursa seçilmiş vakalarda ilaç tedavisi veya cerrahiye hedeflemektedir (6). Obez hastalarda bariatrik cerrahi seçeneklerinden biri laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG) operasyonudur (7). LSG operasyonunda midenin büyük kurvatur kısmı çıkarılıp mideye tüp şekli verilmektedir. Mide hacmi azaltıldığı için besin alımı sınırlanır ve kalori alımı azalan hastada kilo kaybı sağlanır (8).

Yağ doku; enerji homeostazisini sağlayan bir organdır ve bu görevi yağları depolayarak yerine getirir (9). Yağ doku 'adipokin' adı verilen hormonları sentezler (10). Wingless-type inducible signaling pathway protein-1 (WISP1), Neuregulin 4 (Nrg4), Asprosin ve Speksin (SPX) yağ dokudan salınan adipokinlere örnek olarak verilebilir (11–14). WISP1 obezite ilişkili inflamasyonda rol oynar. Glikoz intoleransı olan bireylerde insülin direnci ve inflamasyonla ilişkilidir (12). Nrg4 yağ dokusunun sempatik innervasyonunu artırır, kahverengi yağ dokusunun aktivitesini ve beyaz yağ doku kahverengileşmesini artıran nörit büyümesini teşvik eder (15) Ek olarak yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde obeziteyi önlediği ve insülin duyarlılığını iyileştirdiği saptanmıştır (16). Asprosin hepatik glikoz üretimini ve pankreas beta hücrelerinden insülin salınımı artırır. İnsülin direnci olan bireyler yüksek plazma Asprosin düzeyine

sahiptir (13). Ayrıca Asprosin iştahi artırır (17). Yapılan alışmalarda SPX'in adipositlere ve hepositlere yağ asidi alımını inhibe ettiği, iştahi azalttığı ve vücut ağırlığını azalttığı gösterilmiştir (18,19). Ek hastalığı olmayan obez bireylerde LSG operasyonu sonrası WISP1, Nrg4 ve SPX düzeylerinin değişimi ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır. Asprosin ile ilgili bypass ve LSG operasyonunun birlikte değerlendirildiği bariatrik cerrahi çalışmasında postop serum Asprosin düzeyi azalmıştır (20). Ancak Asprosin ile ilgili obeziteye ek hastalığı olmayan bireylerde sadece LSG operasyonuna bağlı değişimin incelendiği bir çalışma yapılmamıştır.

Katlanmamış proteinlerin endoplazmik retikulum (ER) lümeninde birikmesi katlanmamış protein cevabı (UPR) denilen yolağı indükler. Glikozla düzenlenen protein 78 (GRP78), Aktive edici transkripsiyon faktörü 6 (ATF6), X-box bağlayıcı protein 1 (XBP1) ve CCAAT / güçlendirici bağlayıcı protein (C / EBP) homolog protein (CHOP) bu yolda görev alırlar. UPR; protein katlanma ve bozulma yollarını düzenleyerek ve protein sentezini inhibe ederek stresi hafifletir (21). Obezitede artan inflamasyon ER stresini tetikler. Ayrıca ER stresi metabolik hastalıklar, kanser, nörodejeneratif hastalıklar olmak üzere çeşitli kronik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (22,23). Sıçanlarda farklı bariatrik cerrahi teknikleri sonrası ER stresinin azaldığı gösterilmiştir (24,25). Obeziteye ek hastalığı olmayan bireylerde LSG sonrası serum ER stresi ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır..

Obezite ve enerji dengesinin biyolojisini anlamaya yönelik bilimsel araştırma çabalarına rağmen, mevcut bilgilerin obezite salgınını durdurmak için bugüne kadar çok az yardımcı olduğu ve dünyanın hiçbir bölümünün obeziteden korunamadığı açıktır (5). Daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Yukarıdaki bilgiler ışığında bu çalışmada obez bireylerde SPX, WISP1, Asprosin ve Nrg4 adipokinlerinin ve ER stresi belirteçleri olan GRP78, ATF6, XBP1 ve CHOP düzeylerinin postop dönemde zamana bağlı değişimlerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamız verilerinin obezite ve ilişkili kronik hastalıkların patogenezinde rol alan mekanizmaların açıklanmasına katkı sağlanması ve obezite gelişiminin önlenmesi ile tedavisi için yol gösterici olması hedeflenmektedir.

GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTE TANIMI

Dünya sağlık örgütü obeziteyi; sağlık için risk oluşturan aşırı ya da anormal yağ birikimi şeklinde tanımlamıştır (1). Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi; belirli bir boy için sağlıklı kabul edilen kilodan daha fazlasını aşırı kilo veya obezite olarak nitelendirmiştir (26). Obezite ve fazla kilonun temel nedeni, tüketilen kalori ile harcanan kalori arasındaki enerji dengesizliğidir (27). Kompleks ve multifaktöriyel bir hastalık olarak sağlığı olumsuz etkileyen obezite, önlenebilir ölüm sebepleri arasında sigaradan sonra en sık ikinci nedendir (2). Obezite; Dünya Obezite Federasyonu tarafından 'kronik ve tekrarlayıcı bir hastalık' olarak tanımlanmıştır (28)

2.2. OBEZİTE EPİDEMİYOLOJİSİ

Obezite, XXI. yüzyılın en önemli toplumsal salgını olup, sıklığı yıldan yıla artmaktadır (4). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünya genelinde obezite sıklığı ($VKİ \geq 30 \text{ kg / m}^2$) 1975 yılından sonraki 40 yıllık dönemde yaklaşık üç kat artmıştır ve 2016 yılı verilerine göre 18 yaş ve üzeri yetişkinlerde obezite oranı % 13 olup, 650 milyondan fazla kişiyi etkilemektedir (27).

Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirmesi Çalışması'na göre obezite prevalansı 2007-2008 yılları arasında % 33,7 iken, 2015-2016 yıllarında % 39,6'ya yükselmiştir. 2007-2008 yılları arasında obezite prevalansı erkeklerde % 32,2, kadınlarda % 35,4 ve 2015-2016 yıllarında obezite prevalansı erkeklerde % 35, kadınlarda ise % 40,4 olarak bildirilmiştir (29).

Türkiye'de obezite sıklığını araştıran ilk epidemiyolojik çalışma TEKHARF çalışmasıdır. TEKHARF çalışmasında aynı bireylerin yıllar içerisindeki değişimleri izlendiği için, yaşla birlikte kilo alımı ve kilo artışının kardiyometabolik etkileri incelenebilmiş ve özellikle abdominal obezite ile ilişkili kardiyometabolik risk faktörlerinden bir kısmı tanımlanabilmiştir (30). TEKHARF çalışmasında 2000 yılında obezite prevalansının, yetişkin kadınlarda % 43 ve erkeklerde % 21,1 olduğu; 2003

yılında ise kadınlarda % 44,2 ve erkeklerde % 25,2'ye ulaştığı bildirilmiştir. DSÖ 2016 verilerine göre Türkiye'de obezite prevalansı erkeklerde % 40, kadınlarda % 24, toplamda ise % 32'dir (31) . Ülkemizde yapılan Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışması'nda (TURDEP-I) Eylül 1997 ve Mart 1998 tarihleri arasında 20 yaş üstü 24.788 kişi incelenmiş, obezite prevalansı % 22,3 (kadın % 30, erkek % 13) olarak saptanmıştır (32). 12 yıl sonra aynı merkezde yapılan TURDEP-II çalışmasında 20 yaş üstü 26.499 kişi incelenmiştir. Obezite prevalansı % 35 (kadın % 44, erkek % 27) olarak tespit edilmiştir (33). Obezite prevalansındaki artışlar obeziteye bağlı morbidite ve mortalite oranında artışa yol açacaktır. Dolayısıyla obezite önleme programları hem sanayileşmiş hem de sanayileşmekte olan ülkelerde bilimsel ve politik gündemin üst sıralarında yer almalıdır (34).

2.3. OBEZİTE TANISI

Vücut yağ oranını ölçmek için su altı tartımı, dual enerji x-ray absorpsiyometri, manyetik rezonans görüntüleme , biyoelektrik impedans analizi, total vücut elektriksel geçirgenliği gibi çeşitli yöntemler vardır. Bu yöntemler maliyetlidir, yaygın olarak bulunmaz veya kalifiye teknisyenler tarafından uygulanmasını gerektirir ve bu nedenle büyük çalışmalarda kullanılmaları genellikle pratik değildir. Bunun yerine, vücut yağının başka bir dolaylı ölçüsü olan VKİ yetişkinler için en yaygın kullanılan yöntemdir (35). VKİ; kişinin kilosunun, boyunun metrekaresi cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplanır ve yüksek VKİ; şişmanlığın göstergesi olarak ele alınır (26). Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi VKİ'nin aşırı kilo veya obezite için tarama aracı olarak kullanılabileceğini belirtmiştir (26). VKİ'ne göre obezite sınıflandırılması Tablo 1' de sunulmuştur.

Tablo 1. Obezite Sınıflandırılması

VKİ (kg/m ²)	
<18.5	Zayıf
18.5- <25	Normal
25- <30	Aşırı kilolu
30- <35	Sınıf 1 obezite
35- <40	Sınıf 2 obezite
40 ve üzeri	Sınıf 3 obezite veya aşırı obezite

VKİ'nin yaygın kullanımına rağmen, bu parametre ile ilgili bilinen birkaç sorun vardır. VKİ yalnızca kilo ve boy temelli olduğundan yağı, kemik, kas ve diğer yağsız vücut kütlelerinden ayıramaz. Bu eksiklik göz önüne alındığında, vücut yağ yüzdesinin yaşlılar gibi kas kaybetmiş olanlarda tahmin edilenden az , sporcular gibi kas yapısına sahip kişilerde aşırı tahmin etme eğiliminde olması şaşırtıcı değildir (36).

2.4. OBEZİTEYE EŞLİK EDEN DURUMLAR

Kardiyovasküler sistemin yanısıra hemen bütün sistemlerde hastalıkların artışı ile ilişkili olan obezite, Avrupa ve Kuzey Amerika'da erken ölümün sigaradan sonraki ikinci temel risk faktörüdür (37). Amerika'da pek çok olumsuz sonuçlara yol açan yaygın obezite yaşanmaktadır (38,39). Örneğin yıllık 300 000 ölüme (40), yaşam kalitesinde düşüşe ve büyük miktarda sağlık harcamalarına (41) neden olmaktadır. Obezite Tip2 diyabet (DM) (42) , safra kesesi hastalıkları (43), non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) (44) ve gut (45) gibi pek çok medikal komplikasyonla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca obezite; kolon, böbrek, özefagus, endometriyum ve postmenapozal meme kanseri riskini artırır (46). Obezitede, inflamasyon nedeniyle sempatik sistemin kronik olarak uyarılmasıyla damar direncinin artması hipertansiyon gelişimine neden olmaktadır (47). Obezite dislipidemi, hipertansiyon, glikoz intoleransı, inflamatuvar belirteçler, obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) ve protrombotik reaksiyonlar gibi bilinen risk faktörleri nedeniyle kalbi etkileyebilir ve kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerinden dolayı koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve ani ölüm gibi sayısız kardiyak komplikasyona

yatkınlıkla ilişkilidir (48). Psikososyal durumlar üzerine olumsuz etkisiyle obezite; kişinin toplumdan soyutlanmasına ve hayat kalitesinin düşmesine neden olur (49).

2.5. OBEZİTENİN TEDAVİSİ

DSÖ başta olmak üzere, toplumsal sağlık verileri ile ilgili hemen tüm kurumlar kilo fazlalığı ve obezite sıklığının yıllar içerisindeki değişimini yakından izlemekte ve toplum sağlığını koruyucu önlemler almaya çalışmaktadır (50). Obezitenin temel nedenleri arasında genetik, epigenetik, nörohormonal mekanizmalar, ilişkili kronik hastalıklar ve obezogenik ilaçlar, sosyokültürel uygulamalar ve inançlar, olumsuz çocukluk deneyimleri gibi bireysel yaşam deneyimleri ve anksiyete, aşırı yeme bozukluğu, dikkat eksikliği / hiperaktivite bozukluğu gibi psikolojik faktörler ve biyolojik faktörler yer alır (51).

Obez yetişkinler, obezitenin temel nedenlerini ele alan ve davranış değişikliği (örneğin beslenme, fiziksel aktivite) ve psikolojik, farmakolojik ve cerrahi müdahaleleri içerebilen yardımcı tedaviler için destek sağlayan kişiselleştirilmiş bakım planları almalıdır.

Obezite tedavisindeki hedefler;

- 1- Motivasyon ve iletişim iyileştirilmelidir,
- 2- Visseral yağ dokunun iyi bir göstergesi ve kardiyovasküler hastalıkların belirteci olan bel çevresi ölçülmelidir,
- 3- Varsa komorbiditeler tedavi edilmelidir,
- 4- Doktor, beslenme uzmanı, psikolog ya da psikiyatrist, egzersiz uzmanından oluşan multidisipliner ekiple çalışılmalıdır,
- 5- Kilo kaybı takip edilmelidir,
- 6- Yaşam şekli davranışlarında değişim göz önünde bulundurulmalıdır,
- 7- Fiziksel aktivite arttırılmalıdır (52).

2.5.1. Diyet

Hastalara 500–750 kcal / gün kalori kısıtlaması ve 0,5–1,0 kg / hafta ağırlık kaybına neden olan bir diyet tüketmelerini önerilir. Buna göre, kadınlar için genellikle 1200–1500 kcal / gün ve erkekler için 1500-1800 kcal / gün diyet verilir ancak; yüksek VKİ aktif bireyler için daha yüksek kalorili diyetler önerilir (6).

2.5.2. Egzersiz

Vücut ölçüsü veya bileşimi ne olursa olsun tüm bireyler sağlıklı, dengeli bir beslenme düzeni benimsemekten ve düzenli fiziksel aktiviteye katılmaktan fayda sağlar. Fiziksel aktivite seviyesi ve kilo kaybının büyüklüğü arasında doz cevap ilişkisi bulunur. Amerikan Spor Hekimliği Koleji'ne göre kilo alımını önlemede 150-250 dk / hafta orta yoğunluklu egzersiz etkilidir ve ılımlı bir kilo kaybı sağlayabilir. >250dk / hafta orta yoğunluklu egzersiz ise anlamlı kilo kaybıyla ilişkilendirilmiştir (53). Haftanın çoğu gününde aerobik aktivite (30-60 dakika), az miktarda kilo ve yağ kaybına, kardiyometabolik parametrelerde iyileşmeye ve kilo verdikten sonra kilonun korunmasına neden olabilir (54).

2.5.3. Davranış Tedavisi

Davranış değişikliği tedavisi; ideal kiloya ulaşabilmek ve ulaşılan ideal kilonun korunabilmesini sağlamak üzere üç aşamalıdır; birinci aşamada hastaların ulaşması mümkün olan gerçekçi bir hedef belirlenir ve bu hedefe ulaşması sağlanır, ikinci aşamada hastalar programa devam etmeleri için desteklenir, üçüncü aşamada ise hastalara daha büyük hedefler belirlenerek kararlılıkla programa devam etmeleri sağlanır (55).

2.5.4. Farmakoterapi

VKİ ≥ 30 kg / m² ya da VKİ ≥ 27 kg / m² olup obezite ilişkili komorbiditeye (Tip 2 DM, HT, dislipidemi, OSAS gibi) sahip bireylere farmakolojik tedavi önerilmektedir (52). Orlistat; bağırsaklardan yağ emilimini azaltan, pankreas ve gastrik lipaz enzimlerinin geri dönüşümlü bir inhibitörüdür. Standart dozda alındığında diyet yağının yaklaşık % 30'unun emilimini önler, böylece kalori alımını azaltır (56). Liraglutid; bir glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistidir. İştahın azaltılması ve gecikmiş mide boşalması ile kilo kaybına neden olduğu düşünülmektedir (57).

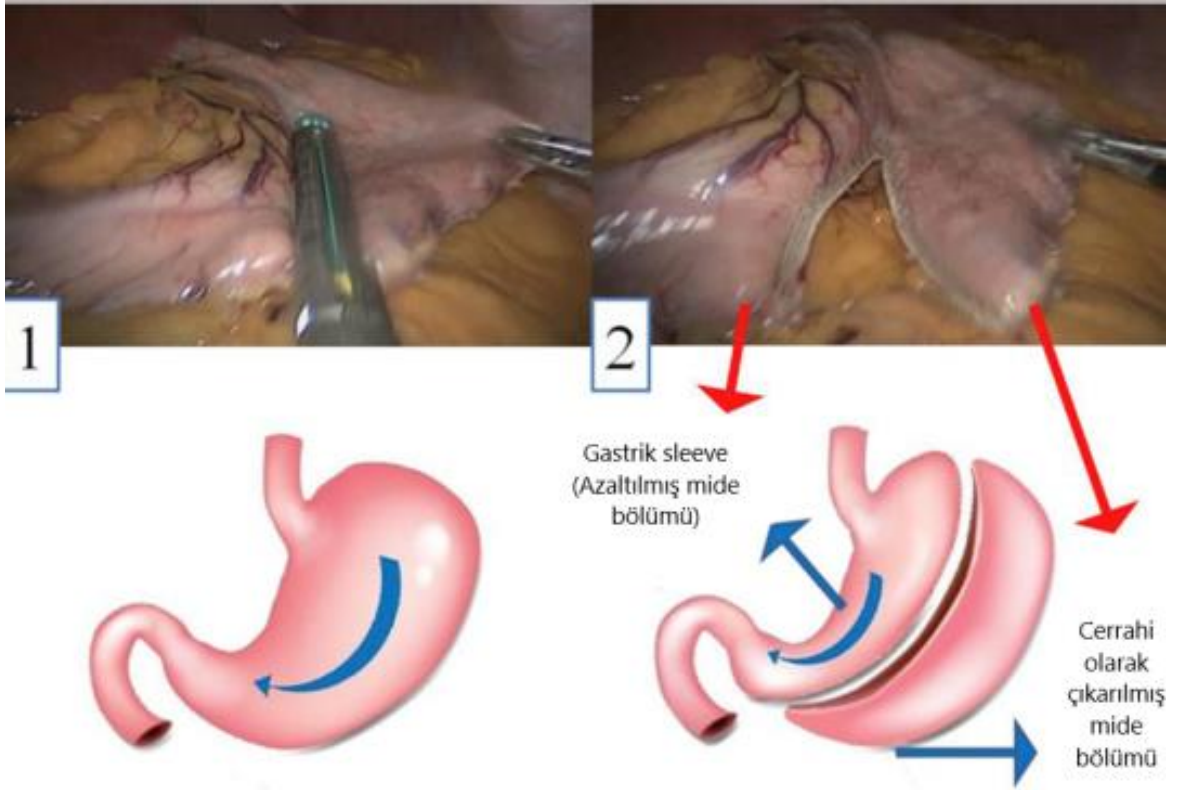
2.5.5. Cerrahi

Diyet, egzersiz ve medikal tedaviyle sonuç alınamayan obez vakalarda uygulanan tedavi seçeneklerinden biri de bariatrik cerrahidir (6). Bariatrik girişimler 1950'li yıllardan beri uygulanmakta olup, 1990'lı yıllarda laparoskopinin cerrahi gündemine girmesiyle laparoskopik bariatrik cerrahi uygulanmaya başlanmıştır (58,59). Önceleri LSG diğer cerrahi yöntemlerle beraber kullanılmış, 2009'dan sonra tek başına bariatrik cerrahi yöntemi olarak uygulanmaya başlanmıştır (7). Bariatrik cerrahide erken dönemde gıdaların ince bağırsağa hızlı geçişi nedeniyle GLP-1, peptid YY, ve oksintomodülin düzeylerinde postprandiyal artış olmakta, öte yandan ghrelin salgısı azalmaktadır (60). Bariatrik Cerrahi Endikasyonları aşağıdaki şekilde özetlenebilir;

- VKİ ≥ 40 kg / m² olması
- VKİ ≥ 35 kg / m² olması durumunda en az bir komorbiditenin (Tip 2 DM, hipertansiyon, dislipidemi, OSAS, obezite-hipoventilasyon sendromu, OSAS ve obezite-hipoventilasyon sendromunun bir arada görülmesi şeklinde olan Pickwick sendromu, NAFLD veya non-alkolik steatohepatit, psödotümör serebri, gastro-özofagial reflü, astım, venöz staz hastalığı, ileri derecede üriner inkontinans, günlük yaşamı etkileyen artrit eşlik etmesidir (61).

Bariatrik cerrahi yöntemlerinden biri olan sleeve gastrektomi midenin büyük kurvatur kısmının büyük bölümünün çıkarılarak mideye tüp şeklinin verildiği bir tür

parsiyel gastrektomi operasyonudur (8) (Şekil 1). LSG'nin avantajları; operasyon tekniğinin daha basit olması, dikkate değer kilo kaybı sağlaması, anastomoz içermemesi, mezenterik defekt oluşmaması, pilorun ve sindirim sisteminin devamlılığının korunması, ghrelin üretiminin azalması ve gıdaların, minerallerin, vitaminlerin ve ilaçların emilimini değiştirmemesidir (62). Öte yandan bu yöntemin dezavantajları arasında geri dönüşümsüz bir prosedür olması, 5-10 yıl gibi uzun dönem verilerinin sınırlı olması ve stapler hattından kaçaklar olması sayılabilir (63). Bu yöntemle genellikle ilk yıl % 60-67, 5.yıl % 53-65 kilo kaybı sağlanabilmektedir.



Şekil 1. Tüp mide ameliyatında midenin büyük kısmı çıkarılır. 1) Ameliyat öncesi VKİ 42 olan hastanın midesi. 2) Mide fundus bölgesinin yaklaşık % 80'i laparoskopik teknikle rezeke edilir. Şekil (64) numaralı referanstan modifiye edilerek kullanılmıştır.

2.6. YAĞ DOKU

Yağ dokusunun temel görevi enerji depolamaktır. Bu görevi glikozdan yağ asidi sentezleyerek veya lipoproteinler ile taşınan yağları depolayarak yerine getirir (9). Yağda eriyen vitaminlerin depolanması ve fiziksel koruma sağlaması da yağ dokusunun diğer görevleri arasında sayılabilir. Yağ dokusu adiposit, fibroblast, lökosit ve makrofaj hücrelerden meydana gelir. Vücutta beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusu olmak üzere iki çeşit yağ dokusu vardır. Son yıllarda yağ dokusunun biyoaktif polipeptidler olan adipokinleri salgılayan aktif bir endokrin organ gibi davrandığı keşfedilmiştir (65). Adipoz dokudan salgılanan hormon, sitokin, kemokin, büyüme faktörleri, komplement proteinleri gibi maddeler vücutta; besin alımı, enerji dengesi, insülin aktivitesi, lipid ve glikoz metabolizması, anjiogenez ve damarsal yapılanma, kan basıncı ve koagülasyon üzerinde etkilidir (66). “Adipokin” yağ dokusundan salınan hücreden hücreye sinyal taşıyan proteinlere verilen isimdir. Adipokinler santral olarak iştah ve enerji tüketimini regüle ederken periferde insülin duyarlılığı, oksidatif kapasite ve lipid alımını etkiler. Adipoz dokunun endokrin bir organ olduğu, adipokinlerden leptinin ilk olarak 1994 yılında bulunması ile anlaşılmıştır (10).

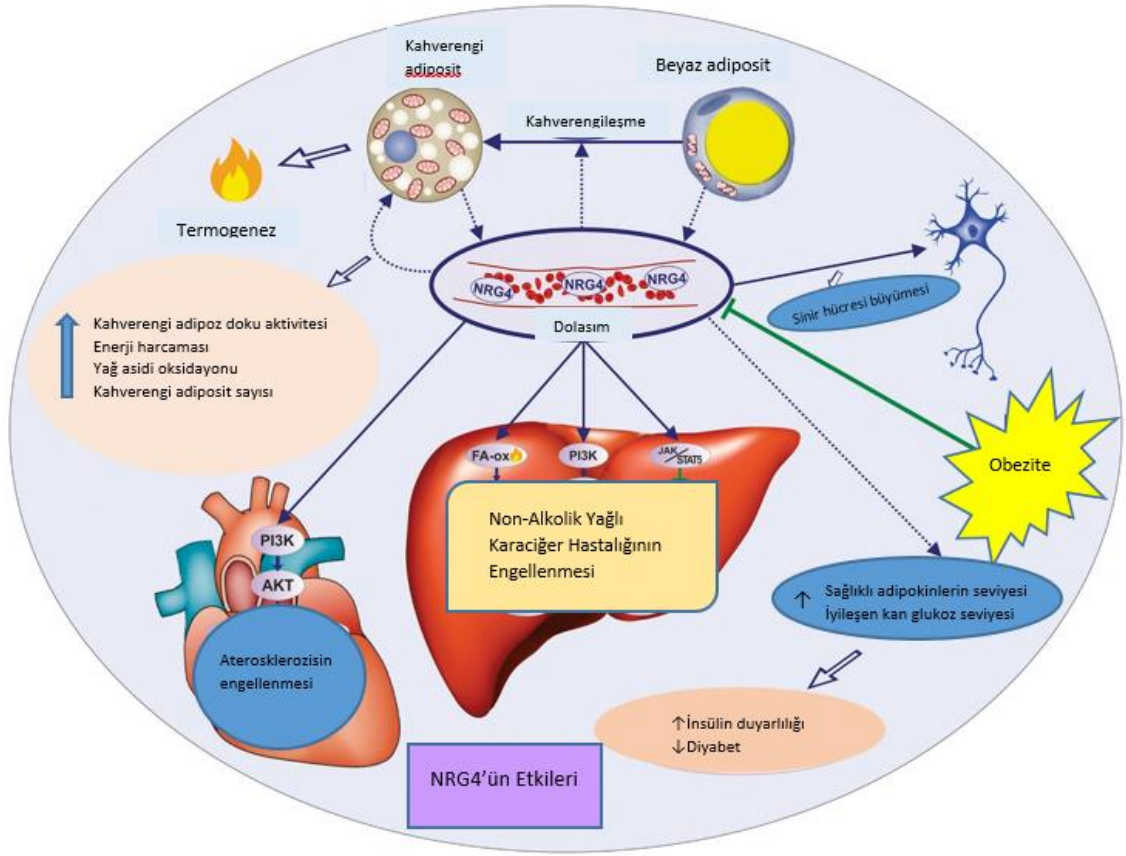
2.6.1. WISP1

WISP1, Cellular Communication Network Factor 4 (CCN4) olarak da adlandırılır. CCN ailesinin ekstraselüler matrix proteini olup, WNT sinyal yolağının bir alt hedef genidir (67). WNT sinyal ailesi hücre proliferasyonu, hücre diferansiyasyonu ve organizma gelişimi üzerine otokrin ve parakrin fonksiyonları olan glikoproteinlerdir (68). Murahovschi ve ark. 2015 yılında yaptıkları klinik çalışmada WISP1’in yeni bir adipokin olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada visseral adipoz dokuda subkutan adipoz dokuya göre daha fazla olduğu, kilo kaybı ile subkutan adipoz dokuda ekspresyonu ve plazma WISP1 miktarının azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca insülin sensitivitesi ve adiponektin düzeyi ile negatif kolere olduğu saptanmıştır. Subkutan ve visseral adipoz dokuda makrofaj infiltrasyonu artışı ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (12). Bu çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde WISP1’in visseral yağ birikimi ve insülin direncini

gösteren kullanışlı bir biyomarker olabileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca obezite ve inflamasyon arasındaki ilişkinin göstergesi olabilir. Jung ve ark.'nın 2018 yılında farelerde yaptığı çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde WISP1 gen ekspresyonu suprese edildiğinde hepatik yağlanmanın düzeldiği, iskelet kasında insülin duyarlılığının arttığı, sistemik insülin direncinin azaldığı saptanmıştır. WISP1'in trigliserid birikimi aracılığıyla yağ sentezini artırdığı düşünülmektedir (69). Bu çalışmanın sonuçlarına göre WISP1'in glikoz homeostazisinde ve DM patofizyolojisinde rol aldığı düşünülmüştür. WISP1 adipokininin ek hastalığı olmayan obez hastalarda bariatrik cerrahiye cevaben olası değişimini gösteren herhangi bir çalışma yoktur.

2.6.2. Nrg 4

Nrg4, Epidermal Growth Factor (EGF) ailesindedir (70). En fazla kahverengi yağ dokuda olmak üzere çok sayıda organda ekspresse edilir. Hepatositlerde ErbB3 / 4 sinyalini aktive ederek ve de novo lipogenezi negatif yönde regüle ederek diyetle indüklenen obeziteyi engellediği gösterilmiştir. Dolayısıyla Nrg4 kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olabilir (14). Chen ve ark. 2017 yılında yaptığı klinik çalışmada Nrg4 düzeyi diyabet hastalarında prediyabet ve normal kişilere göre daha yüksek saptanmış, serum glikoz düzeyi ile kolerasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre Nrg4 diyabet gelişimi ile ilişkili olabilir (71). Ma Y ve ark.'nın 2016 yılında yaptığı çalışmada farelerde Nrg4 gen transferi ile diyetin indüklediği obezite gelişimi durdurulmuştur. Hepatik steatozis, lipogenez ve Peroksizom proliferator aktive edici reseptör gama ilişkili lipid depolanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. Kronik inflamasyonu azaltıcı etkisi bilinmektedir. Yüksek yağlı diyetin indüklediği insülin artışı ve insülin direncini önlediği saptanmıştır (16). Bu çalışma değerlendirildiğinde obezite ve obezite ile ilişkili metabolik bozuklukların yönetiminde Nrg4'ün sağlığa faydalı önemli etkileri olduğu ortaya çıkmaktadır. G. Rega-Kaun ve ark. 2019 yılında Roux-y gastrik bypass (RYGB) olan obez hastalarda Nrg4 seviyesinin değişmediğini saptamışlardır (72). Literatürde LSG'ye cevaben Nrg4 seviyelerindeki olası değişimleri inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Nrg 'ün obezite ve ilişkili metabolik hastalıklar üzerine potansiyel etki mekanizmaları Şekil 2'de gösterilmiştir.

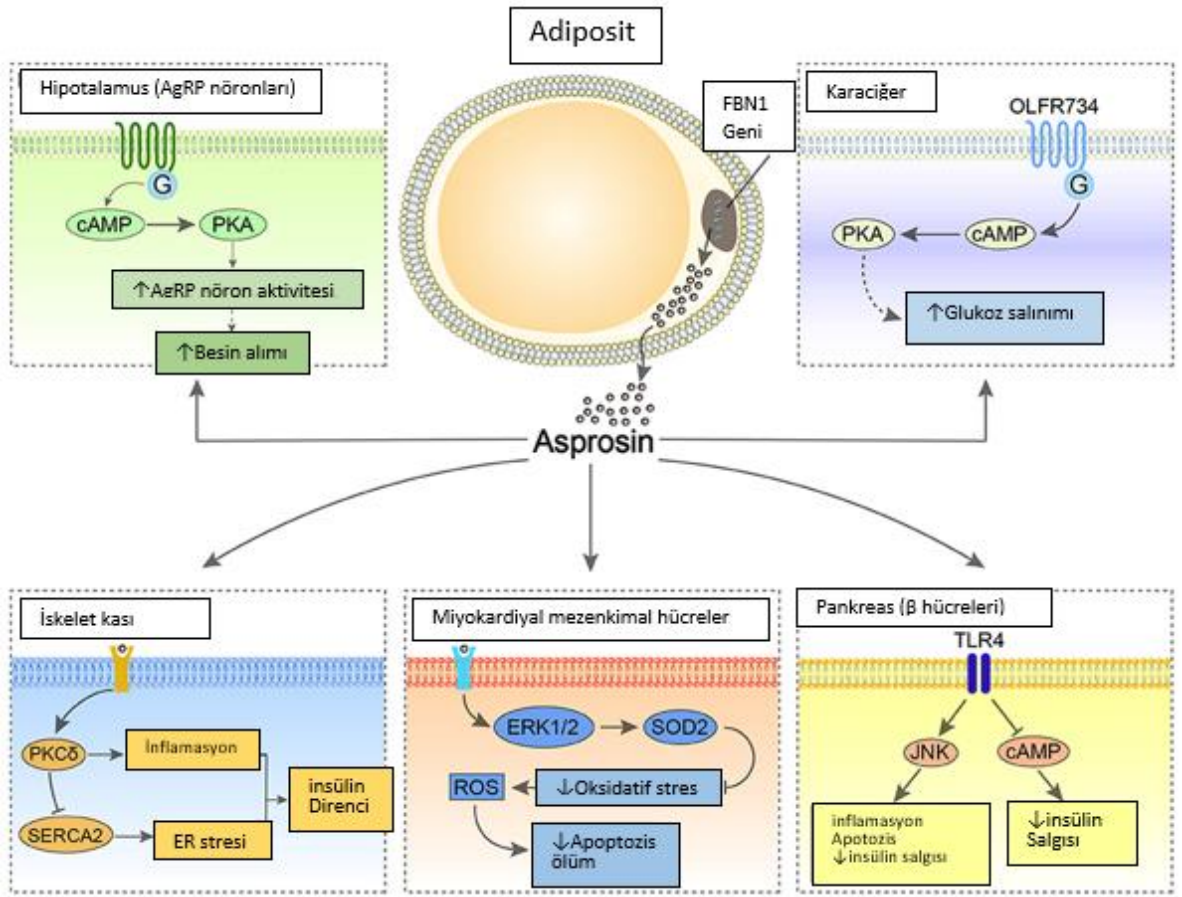


Şekil 2. Obezite ve ilişkili metabolik bozukluklarda Nrg4'ün etkileri için potansiyel mekanizmalar. Şekil (73) numaralı kaynaktan modifiye edilerek kullanılmıştır

2.6.3. Asprosin

Asprosin, Romere ve ark. tarafından 2016 yılında keşfedilmiş yeni bir adipokindir (13). Çalışmada farelere tek doz rekombinant Asprosin verilmesi kan glikoz ve insülin düzeyini, glikoz üretimi artırmıştır. Asprosin'in Fare hepatosit hücre kültüründe cAMP yolağı üzerinden Protein kinaz A'yı aktive ettiği ve böylece hepatik glikoz üretimini artırdığı saptanmıştır. Bu etkileriyle metabolik sendromda ve Tip2 DM'de tedavi hedefi olabilir (13). Duerrschmid ve ark. 2017 yılında yaptığı çalışmada Asprosin'in farelerde kan beyin bariyerini geçerek hipotalamusta AgRP nöronlarının aktivitesini uarmak

yoluyla besin alımını artırdığı tespit edilmiştir. Bu bulgu oreksijenik bir hormon olduğunu göstermektedir (17). Wang CY ve ark. 2017 yılında prospektif kohort çalışmasında $VKİ > 35 \text{ kg / m}^2$ olan 117 obez hasta ile normal kişileri karşılaştırdıklarında obez kişilerde açlık Asprosin düzeyini daha yüksek bulmuşlardır. Obez hastalara LSG ve bypass gibi bariatrik cerrahiler uygulandığında 6 aylık takipte dolaşımdaki Asprosin düzeyinin çok azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada özellikle cerrahiye etkili yanıt veren hastalarda (ameliyat sonrası 6 ay içinde kilo kaybı yüzdesi $> 55 \%$) cerrahi öncesi Asprosin düzeyi, etkili yanıt vermeyenlere (ameliyat sonrası 6 ay içinde kilo kaybı yüzdesi $< 35 \%$) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (20). Bariatrik cerrahi adipositlerden daha az Asprosin salınımına neden oluyor olabilir. İkinci olarak, bariatrik cerrahi sonrası glikoz homeostazı, iştah veya gastrointestinal hormonların değiştirilmesi dolaşımdaki Asprosin düzeylerinin düzenlenmesinden sorumlu olabilir. Bariatrik cerrahi planlamasında uygun cerrahi seçiminde tekniğe özel çalışmalara ihtiyaç vardır. Şekil 3’de Asprosin’in santral ve periferik etkileri gösterilmiştir.

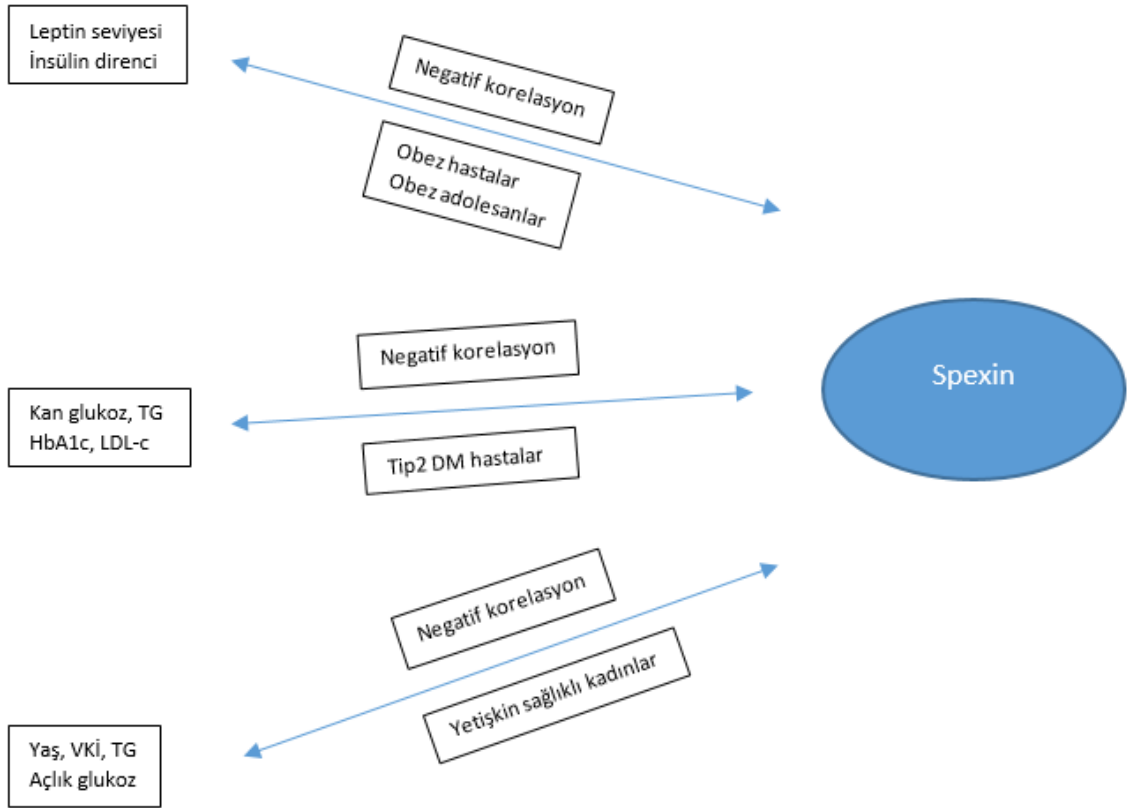


Şekil 3. Asprosin'in santral ve periferik etkileri. Şekil (74) numaralı kaynaktan modifiye edilerek kullanılmıştır.

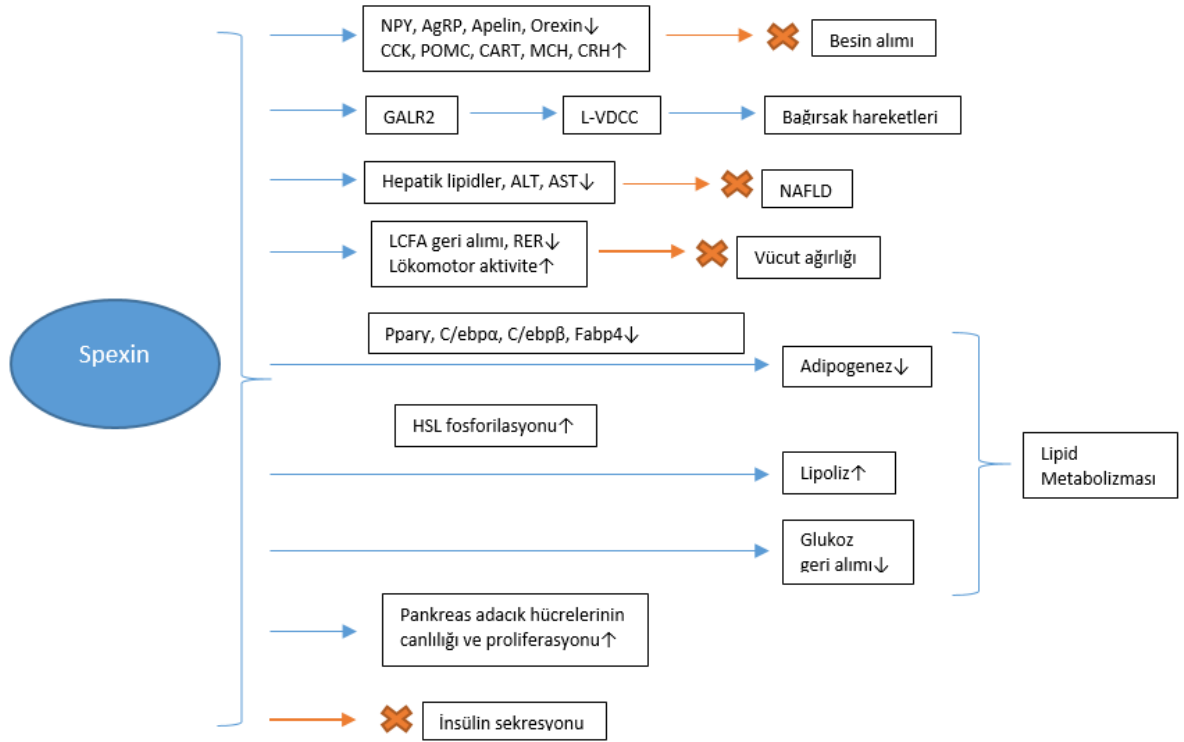
2.6.4. SPX

SPX ilk kez Mirabeau ve ark. tarafından peptid hormon olarak tanımlanmıştır (75). SPX SPX / galanin / kisspeptin gen ailesine ait yeni bir adipokindir. SPX'in insan visseral adipoz dokuda mRNA ekspresyonu ve sitoplazmik immunoreaktivitesi saptanmıştır (11). SPX galanin reseptör tip 2 ve 3'ü aktive eder (76) , bu reseptörler üzerinden lipid metabolizması üzerinde etkilidir. J.L Walevski ve ark. 2014 yılında sıçanlarda yaptıkları çalışmada SPX'in kiloyu azalttığını saptamışlardır (18). Kolodziejcki ve ark.'nın 2018 yılında yaptığı çalışmada mürin adiposit hücre kültürü ve insan izole visseral yağ doku hücre kültüründe SPX'in adipogenezi azalttığı, lipolizi artırdığı, glikoz alımını azalttığı gösterilmiştir (77). 6 gün boyunca günlük intraperitoneal SPX enjeksiyonu yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde vücut kilosunu azaltmıştır (78). Klinik çalışmalarda obez

hastalarda omental ve subkutanöz yağ dokuda SPX gen ekspresyonu ve proteini azalmıştır (18,78). Bariatrik cerrahi ile ilgili klinik çalışmayı Kumar ve ark. 2018 yılında yapmıştır. RYGB olan adolesanlarda cerrahiye takiben 6. ayda SPX düzeyi yükselmiş ve sonraki dönemde değişmemiştir. İnsülin direnci ve VKİ ile ters korele olan SPX düzeyi ameliyattan sonra da ters korele olarak ölçülmüştür. Bu çalışmada RYGB'nin indüklediği kilo kaybında SPX'in önemli rol oynuyor olabileceği sonucuna erişilmiştir. Adiponektin düzeyleri ile pozitif kolerasyon göstermesi bariatrik cerrahi sonrası faydalı değişikliklerin göstergesi olabilir (79). Tip2 DM ile ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ters ilişkisinin saptanması SPX'in kardiyovasküler risk faktörlerini göstermede biyomarker olabileceği düşüncesine yol açmıştır. SPX düzeyinin yükselme mekanizması henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Ayrıca sleeve gastrektomi ile ilişkisi bilinmemektedir. Şekil 4.1 ve şekil 4.2'de SPX'in etkileri şematize edilmiştir.



Şekil 4.1. SPX'in fizyolojik ve patofizyolojik etkileri

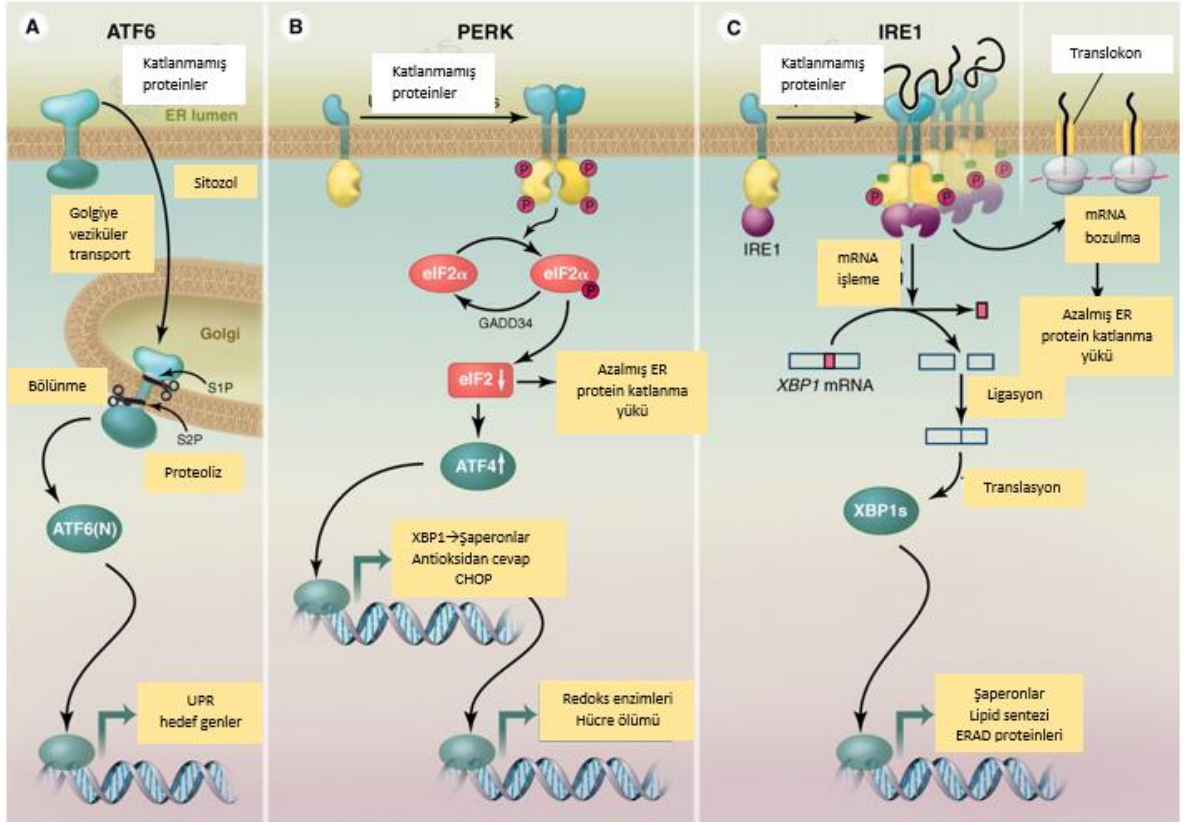


Şekil 4.2. SPX'in fizyolojik ve patofizyolojik etkileri. Şekil 4.1 ile birlikte (80) numaralı kaynaktan modifiye edilerek kullanılmıştır.

2.7. ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİ

ER fonksiyon kapasitesini aşan fizyolojik veya patolojik durumlarda lümeninde katlanmamış ya da yanlış katlanmış protein birikimi meydana gelir ve bu durum ER stresi olarak isimlendirilir (21). ER stresi metabolik hastalıklar, kanser, immün bozukluklar ve nörodejeneratif bozukluklar olmak üzere pek çok hastalıkla ilişkilendirilmiştir (22). Obezitede dolaşımda artan yağ asitleri, glikoz ya da inflamatuvar sitokinler ER için stres sinyali gönderir (23). ER stresi boyunca biriken yanlış katlanmış proteinler UPR'de 3 yolağı uyarır: inositol gerektiren enzim 1 α (IRE1 α), ATF6, ve protein kinaz RNA-benzeri endoplazmik retikulum kinaz (PERK) (Şekil 5). Stres varlığında adaptif yanıt başarısız olursa ya da stres kronikleşirse UPR; CHOP gibi proapoptotik faktörlerin ekspresyonuna yol açar (81). GRP78 78 kDa'dur ve şaperon görevi görmektedir (82). Proteinin ER'a translokasyonunun düzenlenmesi, protein katlanmasının sağlanması, kalsiyum bağlanması, apoptozisin ve UPR cevabının düzenlenmesi, protein kalite

kontrolünün sağlanması, protein yıkımının sağlanması GRP78'in UPR ile ilgili başlıca görevleridir (82,83). UPR yolağının aktivasyonu ile amaç homeostazı ve strese en az zararla kurtularak hücre yaşamının devamını sağlamaktır (84,85)]. ER stresini azaltan kimyasal şaperonların ob / ob farelerde (86) insülin duyarlılığını ve insanlarda beta hücre fonksiyonunu (87) iyileştirdiği bildirilmiştir. Aşırı beslenme ER stresi ile ilişkilidir (88). Diyabetik sıçanlarda bariatik cerrahi sonrası (douden-jejunal bypass ve sleeve gastrektomi) ER stresi markerlarından GRP78, PERK ve CHOP'un azaldığı, IRE1 α ve ATF6'nın değişmediği tespit edilmiştir (25). Diğer bir çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenen obez sıçanlarda RYGB operasyonu sonrası IRE1, PERK, GRP78 ve XBP1 gen ekspresyonu azalmıştır (24). Constantin ve ark. yaptığı randomize klinik çalışmada Tip2 DM tanılı obez hastalardan geleneksel tedavi alanlar ve LSG olanlar karşılaştırılmış, LSG olan hastalarda yeterli glisemik kontrol elde edilirken diğer hastalarda bu sonuç alınamamıştır. LSG olan hastalarda ER stresi markerları ve insülin düzeyleri anlamlı düzeyde azalırken, geleneksel tedavi olanlarda hafif azalma olduğu gözlenmiştir. Bu çalışma, metabolik cerrahinin diyabetin iyileştirilmesindeki etkinliğini göstermekte ve LSG sonrası yeterli glisemik kontrol elde edilen hastalarda dolaşımdaki faktörlerin pankreas beta hücrelerinin işlevi ve sağkalımı üzerinde yararlı etkileri olduğunu ortaya koymaktadır (89). +



Şekil 5. Katlanmamış protein cevabının üç yolağı. Şekil (90) numaralı kaynaktan modifiye edilerek kullanılmıştır.

2.8 AMAÇ

Yaşam şekli değişikliği ve medikal tedaviye yanıt alınamayan obez hastalarda tedavi seçeneklerinden birisi LSG'dir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan bir cerrahi yöntemdir. LSG yapılan hastalarda WISP1, SPX, Asprosin ve Nrg4 adipokinlerinin zamana bağlı değişimleri bilinmemektedir. Ayrıca ek hastalığı olmayan obez hastalarda LSG sonrası ER stresi yanıtının zamana bağlı değişimi de gösterilmemiştir. Mevcut tez kapsamında, literatürdeki bahsedilen bu bilgi açıklıklarının kapatılması amaçlanmıştır. Böylece obezite patogenezinin ve LSG'ye bağlı değişikliklerin fizyopatolojisine katkı sağlanması hedeflenmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 04.08.2020 tarihli 46272 sayılı onayı alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi polikliniğine başvuran aşağıdaki kriterlere sahip hastalar çalışmaya alınmıştır. LSG ameliyatı olan obez bireyler çalışmanın hasta, kolesistektomi ve abdominal herni operasyonu olan VKİ normal bireyler de kontrol grubunu oluşturmaktadır. Obez bireylerin preop ve postop antropometrik ölçümleri Tanita MC580 (Tanita Corp., Tokyo, Japonya, 2019) cihazı ile Genel Cerrahi polikliniğinde yapılmıştır. Elisa ölçümleri Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Biyokimyasal parametreler hastane “probel” sisteminden elde edilmiştir. HOMA-IR düzeyi; [açlık glukoz (mg/mL) x açlık insülin (IU/mL)] / 405 formülü ile hesaplanmıştır.

3.1. HASTA SEÇİMİ

Genel Cerrahi polikliniğine başvuran hastalardan 19 hasta ve 19 kontrol grubu olmak üzere 38 olgu alınmıştır.

Gönüllüler İçin Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri:

-Hasta grubu:

- a) VKİ'nin 40 ve üzeri olması
- b) Yaş aralığının 18-64 olması
- c) Obeziteye ek hastalık olmaması (insülin direnci dışında)

-Kontrol grubu:

- a) VKİ'nin 25'in altında olması
- b) Yaş aralığının 18-64 olması

c) Abdominal herni ve / veya kolelitiazise ek hastalık olmaması

d) İnflamasyon yokluğu

e) Obstrüksiyon ve gangrene olan abdominal herni olmaması

Kontrol ve hasta grubu için dışlama kriterleri:

a) Tip II Diabetes mellitus

b) Hipertansiyon

c) Kronik karaciğer hastalığı

d) Kronik böbrek yetmezliği

e) Uzun süre kortizol kullanımı

f) Kanser

g) Konjestif kalp yetmezliği

h) İmmun supresif ilaç kullanımı

i) Kan transfüzyon öyküsü

j) Akut ya da kronik inflamasyon

k) Tiroid fonksiyonu testleri bozukluğu

Çalışmaya katılan olgulara çalışma hakkında bilgi verilerek onam formu alınmıştır. Polikliniğe ilk başvuru yaptıklarında ayrıntılı anamnezleri alınarak fizik muayeneleri gerçekleştirilmiştir.

3.2. KAN VE YAĞ DOKU ÖRNEKLERİNİN ALINMASI

Hastaların rutin değerlendirmeleri kapsamında kan şekeri, kan yağları ve insülin düzeyi belirlenmiştir. Obez hastalardan adipokin ve ER stres ölçümleri için preop ve operasyon sonrası 1.ay, 3.ay, 6.aydaki rutin kontroller esnasında 12 saat açlık süresi olacak şekilde sabah 5 ml jelli biyokimya tüpüne venöz kan alınmıştır. Kontrol grubunun rutin değerlendirmeleri kapsamında kan şekeri, kan yağları belirlenmiştir. Kontrol grubundan adipokin ve ER stres ölçümleri için preop 12 saat açlık süresi olacak şekilde sabah 5 ml jelli biyokimya tüpüne venöz kan alınmıştır. Deneklerden alınan kanların serumları 3000 RPM'de 20 dk santrifüje edilerek ayrılmıştır ve kullanılıncaya kadar -80 derecede saklanmıştır. LSG ve kolesistektomi operasyonlarında çıkarılan ameliyat materyallerinden alınan omental yağ doku ve trokar çıkarılırken elde edilen subkutan yağ doku adipokin ölçümleri için kullanılmıştır. Abdominal herni operasyonlarında ise çıkarılan fitik kesesi örnekleri ile birlikte elde edilen omental ve subkutan yağ doku adipokin ölçümleri için kullanılmıştır. Yağ dokular da -80 derecede kullanılıncaya kadar saklanmıştır. Yağ dokular Elisa ölçümü öncesi 100 mg alınıp 900 µl fosfat tamponu (PBS) içinde homojenize edilmiştir. Homojenat 5000 g'de 5 dk santrifüj edilip süpernatant ayrılmıştır. Tablo 2'de ölçümler özetlenmiştir.

Tablo 2. Ölçümlerin özeti

		KONTROL GRUBU	HASTA GRUBU
PREOP	Antropometrik ölçümler	VKİ	+
	Kan yağları	+	+
	Kan şekeri	+	+
	İnsülin		+
	Adipokinler (yağ doku ve kan)	+	+
	ER stresi	+	+
POSTOP 1.-3.-6. ay	Antropometrik ölçümler		+
	Kan yağları		+
	Kan şekeri		+
	İnsülin		+
	Adipokinler (kan)		+
	ER stresi		+

3.3. ELİSA ÖLÇÜMLERİ

Asprosin, SPX, Nrg4, WISP1, ATF6, CHOP, GRP78, XBP1 serum düzeyleri ve Asprosin, SPX, Nrg4, WISP-1 yağ doku düzeyleri tayini için çift antikorlu sandviç enzim bağlı immünosorbent yöntemi (ELISA) kullanılmıştır. Ölçümler; WISP-1 (Bioassay Technology Laboratory, Cat. No. E2359Hu), Nrg4 (Bioassay Technology Laboratory, Cat. No. E3931Hu), Asprosin (Bioassay Technology Laboratory, Cat. No. E4095Hu), SPX (Bioassay Technology Laboratory, Cat. No. E3507Hu), GRP78 (Bioassay Technology Laboratory, Cat. No. E3624Hu), XBP1 (Bioassay Technology Laboratory, Cat. No. E1962Hu), ATF6 (Bioassay Technology Laboratory, Cat. No. E3317Hu) ve CHOP (Bioassay Technology Laboratory, Cat. No. E4838Hu) kitleri ile gerçekleştirilmiştir. İnsan WISP-1, Nrg4, Asprosin, SPX, GRP78, XBP1, ATF6 ve CHOP monoklonal antikorları (yakalayıcı antikorlar) ile önceden kaplanmış deney kuyucuklarına standartlar ve serum / yağ doku örnekleri eklenmiştir. Daha sonra kuyucuklara biyotin ile işaretlenmiş ilgili antikorlar (tespit antikorları) koyulmuştur ve

immünkompleks oluşturmak için Streptavidin-HRP ile birleştirilmiştir. Ardından uygun şartlarda inkübasyon gerçekleştirilmiş ve inkübasyon süresi sonunda bağlanmamış molekülleri uzaklaştırmak için yıkama işlemi uygulanmıştır. Kromojen solüsyonu A ve B eklenerek reaksiyon sonucu mavi rengin açığa çıkması için uygun koşullarda inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresinin sonunda reaksiyonu durdurmak için asit içerikli durdurma solüsyonu kullanılmıştır. Bu işlem ile birlikte renk maviden sarıya dönüşmüştür. Kuyucuklardan ölçülen absorbans değerleri ile örneklerin içindeki WISP-1, Nrg4, Asprosin, SPX, GRP78, XBP1, ATF6 ve CHOP konsantrasyonları arasındaki ilişki grafiğe işlenmiştir.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS 25.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testleri ile incelenmiştir. Bağımlı grup karşılaştırmalarında, parametrik test varsayımları sağlandığında Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi (post hoc: Bonferroni Yöntemi); parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Friedman testi (post hoc: Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi) kullanılmıştır. Bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Referans çalışmada (91) elde edilen etki büyüklüğünün oldukça kuvvetli düzeyde olduğu ($d_z=1.21$) görülmüştür. Daha düşük düzeyde bir etki büyüklüğü de elde edilebileceği düşünülerek yapılan güç analizi sonucunda; kuvvetli düzeyde etki büyüklüğü için ($d_z=0.6$) çalışmaya en az 38 kişi (her grup için en az 19 kişi) alındığında % 95 güven düzeyinde % 80 güç elde edilebileceği hesaplanmıştır.

BULGULAR

4.1 ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Deneklerin antropometrik ölçümleri Tablo 3 'de verilmiştir. Grup içi ve gruplar arası cinsiyet açısından fark saptanmamıştır. Obez bireylerle kontrol grubunun boyları arasında fark saptanmamıştır. Hasta grubunun kilo ve VKİ değerleri tüm ölçümlerde kontrol grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,0001$). Hasta grubunda kilo, VKİ, gövde yağ ve toplam yağ 3. ve 6. ayda preop değerlere göre düşük tespit edilmiş olup ($p<0,0001$), VKİ 1. ayda da preop değere göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşüktür ($p<0,0001$). Kilo, VKİ, gövde yağ ve yağ oranı 6. ayda ve VKİ 3. ayda 1. aya göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük olarak saptanmıştır ($p<0,0001$). VKİ 6. ayda 3. aya göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşüktür ($p<0,0001$). Yağ oranı 6. ayda preop değere göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük tespit edilmiştir ($p<0,0001$).

Tablo 3. Deneklerin antropometrik ölçümleri

	KONTROL	HASTA			
		PREOP AO±SS	POSTOP 1.AY AO±SS	POSTOP 3.AY AO±SS	POSTOP 6.AY AO±SS
CİNSİYET	Kadın:13 Erkek:6	Kadın:8 Erkek:3	Kadın:8 Erkek:3	Kadın:8 Erkek:3	Kadın:8 Erkek:3
BOY (m)	166,95 ± 9,51	167,83 ± 9,83	167,83 ± 9,83	167,83 ± 9,83	167,83 ± 9,83
KİLO (kg)	66,05 ± 8,73	125,74 ± 16,13*	111,1 ± 13,40*	97,5 ± 13,13*,&	86,71 ± 12,94*,&,#
VKİ (kg / m ²)	23,57 ± 1	45,33 ± 3,91*	40,11 ± 3,71*,&	35,24 ± 4,19*,&,#	31,35 ± 4,27*,&,#,\$
GÖVDE YAĞ (kg)		27,6 ± 6,7	24,6 ± 5,85	20,76 ± 9,94&	13,66 ± 5,24&,#
TOPLAM YAĞ (kg)		55,36 ± 9,96	47,24 ± 9,32	34,4 ± 10,45&	27,4 ± 9,42&,#
YAĞ ORANI (%)		42,23 ± 3,92	41,67 ± 4,86	36,07 ± 6,35	29,99 ± 7,56&,#

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, Aritmetik Ortalama±Standard Sapma, kontrol grubu n=19, hasta grubu n=11,
* kontrolden fark, &: preoptan fark, #: 1. aydan fark, \$: 3. aydan fark p<0,0001

4.2 BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

Deneklerin biyokimyasal parametreleri Tablo 4 'de verilmiştir. Glikoz düzeyi hasta grubunda 6.ayda preop ve 1. aydan istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük saptanmıştır (p<0,0001). İnsülin ölçümü hasta grubunda 6. ayda diğer tüm ölçümlere göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük tespit edilmiştir (p<0,0001). Ayrıca insülin düzeyi 1. ve 3. ayda preop değere göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşüktür (p<0,0001). Hastane probel sisteminde kontrol grubuna ait insülin değerleri bulunmamaktadır. HOMA-IR değeri preop değere göre 1. ayda (p=0,04), 3. ayda

($p=0,001$) ve 6. ayda ($p<0,0001$) istatistiksel olarak önemli düzeyde azalmıştır. HOMA-IR 6. ayda 1. aya göre anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir ($p=0,012$). Hastane probel sisteminde kontrol grubuna ait insülin değerleri bulunmadığı için kontrol grubuna ait HOMA-IR düzeyi hesaplanamamıştır. Kan total kolesterol değeri 1. ayda ($p=0,044$); HDL değeri preop ($p=0,002$), 1. ayda ($p<0,0001$) ve 3. ayda ($p=0,003$) kontrol grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük iken total kolesterol ($p=0,033$) ve LDL değeri ($p=0,036$) 6. ayda kontrol grubundan yüksektir. Trigliserid düzeyi 6. ayda; total kolesterol ve HDL değeri 1. ayda preop değerden istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük saptanmıştır ($p<0,0001$). HDL değeri 6.ayda preop değerden istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksektir ($p<0,0001$). Total kolesterol, HDL ve LDL değeri 3. ve 6. ayda 1. aydan istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek tespit edilmiştir ($p<0,0001$). HDL düzeyi 6. ayda 3 aydan istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,0001$).

Tablo 4. Deneklerin biyokimyasal parametreleri

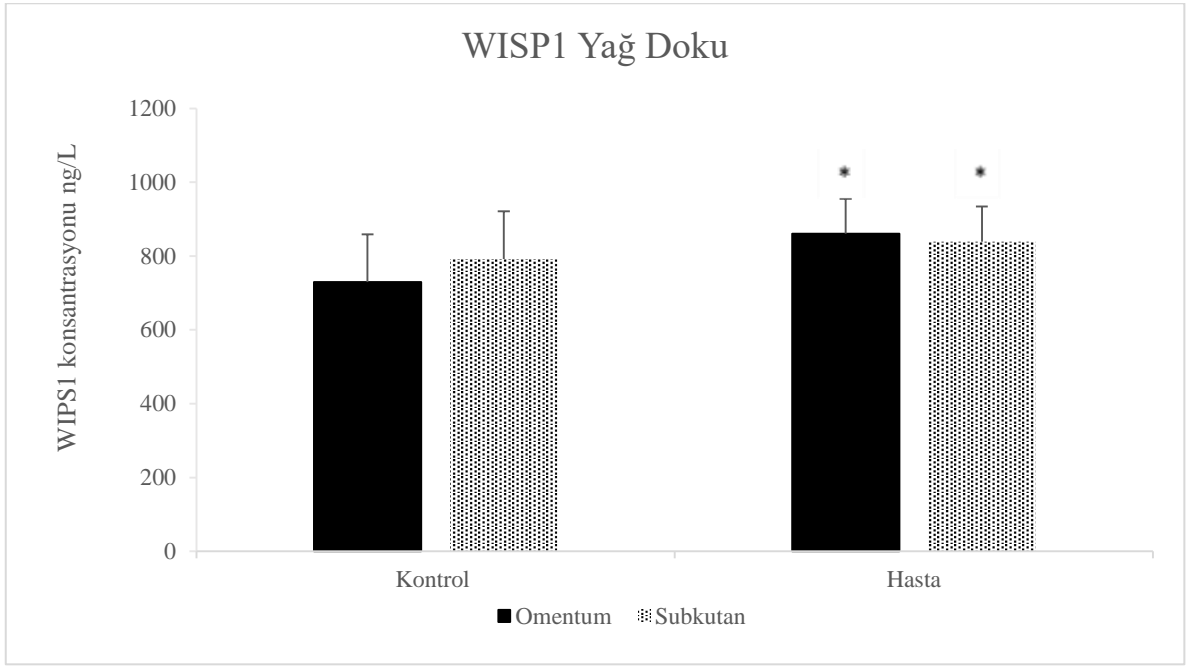
	KONTROL	HASTA			
		PREOP AO±SS	POSTOP 1.AY AO±SS	POSTOP 3.AY AO±SS	POSTOP 6.AY AO±SS
Glikoz (mg / dL)	92,63 ± 7,64	100,73 ± 14,17	94,15 ± 9,63	91,42 ± 5,24	88 ± 5,63^{&,#}
İnsülin (IU / mL)		29,77 ± 16,27	11,82 ± 4,49^{&}	9,98 ± 3,19^{&}	7,85 ± 3,06^{&,#,\$}
HOMA-IR		7,74 ± 4,95	2,81 ± 1,28^{&}	2,27 ± 0,75^{&}	1,73 ± 0,75^{&,#}
Trigliserid (mg / dL)	103,18 ± 32,21	139,5 ± 72,4	110,72 ± 31,83	104,11 ± 28,78	88,83 ± 27,45^{&}
Total Kolesterol (mg / dL)	169 ± 25,32	180,05 ± 28,32	151,33 ± 33,98^{*,&}	182,16 ± 27,84[#]	191 ± 25,85^{*,#}
HDL (mg / dL)	59,45 ± 13,07	45,05 ± 10,03[*]	36,22 ± 6,19^{*,&}	46,5 ± 8,65^{*,#}	53,16 ± 10,65^{&,#,\$}
LDL (mg / dL)	96,73 ± 15,76	107,05 ± 29,37	93 ± 31,76	114,83 ± 28,02[#]	116,61 ± 32,59^{*,#}

Aritmetik Ortalama±Standard Sapma, kontrol grubu n=11, hasta grubu n=19, * kontrolden fark ; &: preoptan fark, #: 1. aydan fark, \$: 3. aydan fark p<0,05.

4.3 ADİPOKİN ÖLÇÜM SONUÇLARI

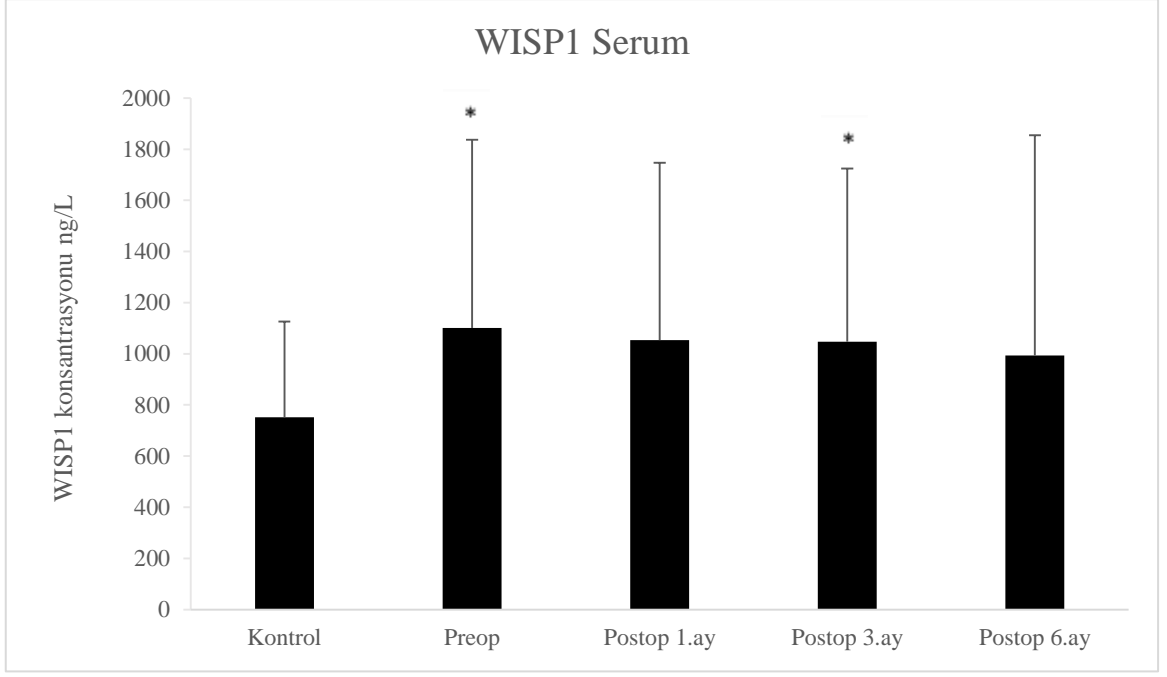
4.3.1 WISP1 Düzeylerindeki Değişimler

WISP1; hasta grubunda omentum (p<0,0001) ve subkutan (p=0,027) yağ dokuda kontrol grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek saptanmıştır (Şekil 6). Serum WISP1 düzeyi hasta grubunda preop ve 3. ayda kontrol grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek tespit edilmiştir (p=0,033) (Şekil 7).



Şekil 6. Deneklerin yağ doku WISP1 ölçümleri.

Aritmetik Ortalama±Standard Sapma, n=19, *: kontrolden fark p<0,05

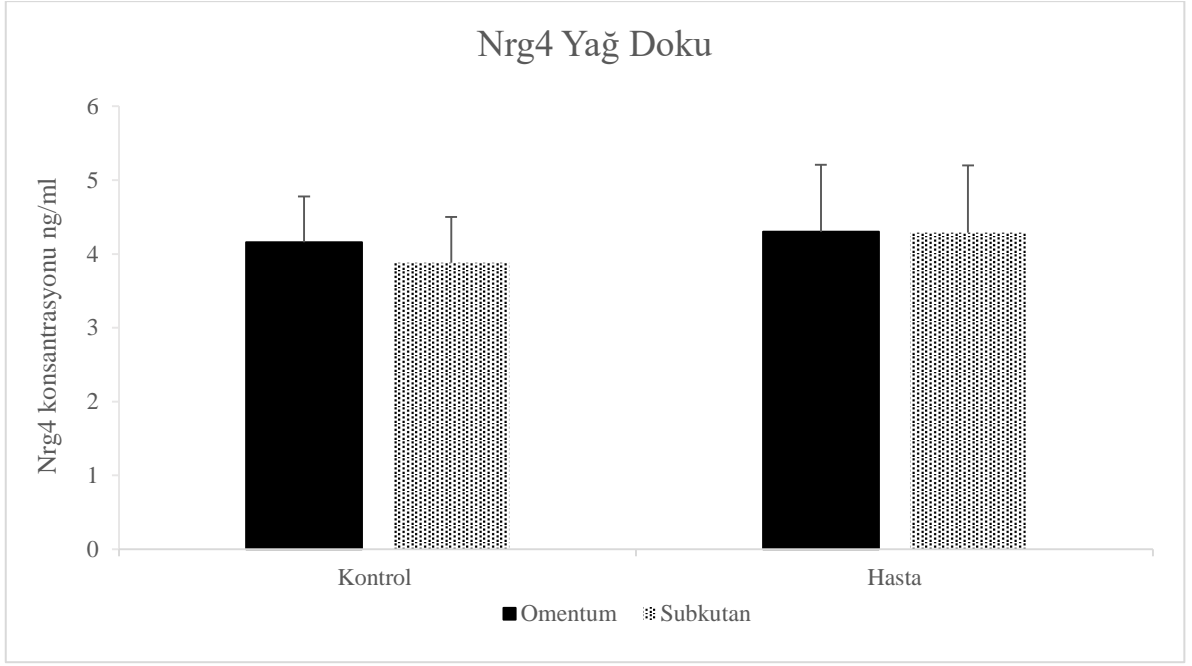


Şekil 7. Deneklerin serum WISP1 ölçümleri

Aritmetik Ortalama±Standard Sapma, kontrol grubu n=19, hasta grubu n=17, *: kontrolden fark p<0,05

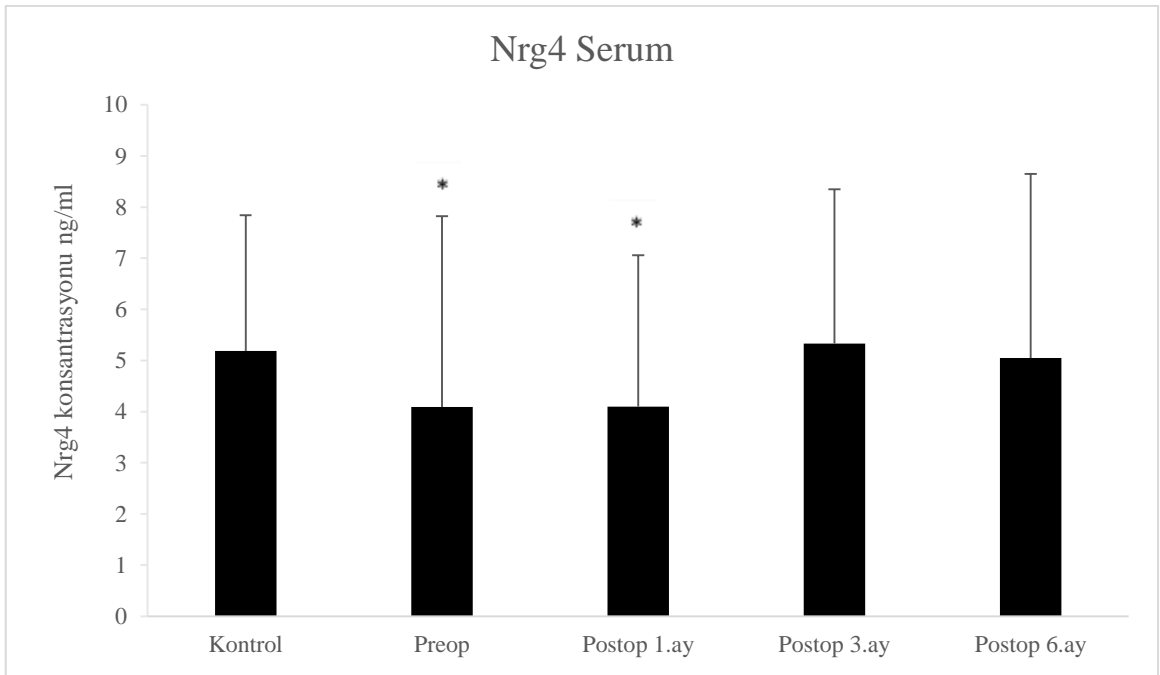
4.3.2 Nrg4 Düzeylerindeki Değişimler

Yağ doku Nrg4 düzeylerinde gruplar arası istatistiksel olarak önemli düzeyde fark saptanmamıştır (Şekil 8). Serum Nrg4 düzeyleri hasta grubunda preop (p=0,049) ve 1. ayda (p=0,021) kontrol grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük bulunmuştur (Şekil 9).



Şekil 8. Deneklerin yağ doku Nrg4 ölçümleri.

Aritmetik Ortalama±Standard Sapma, n=19

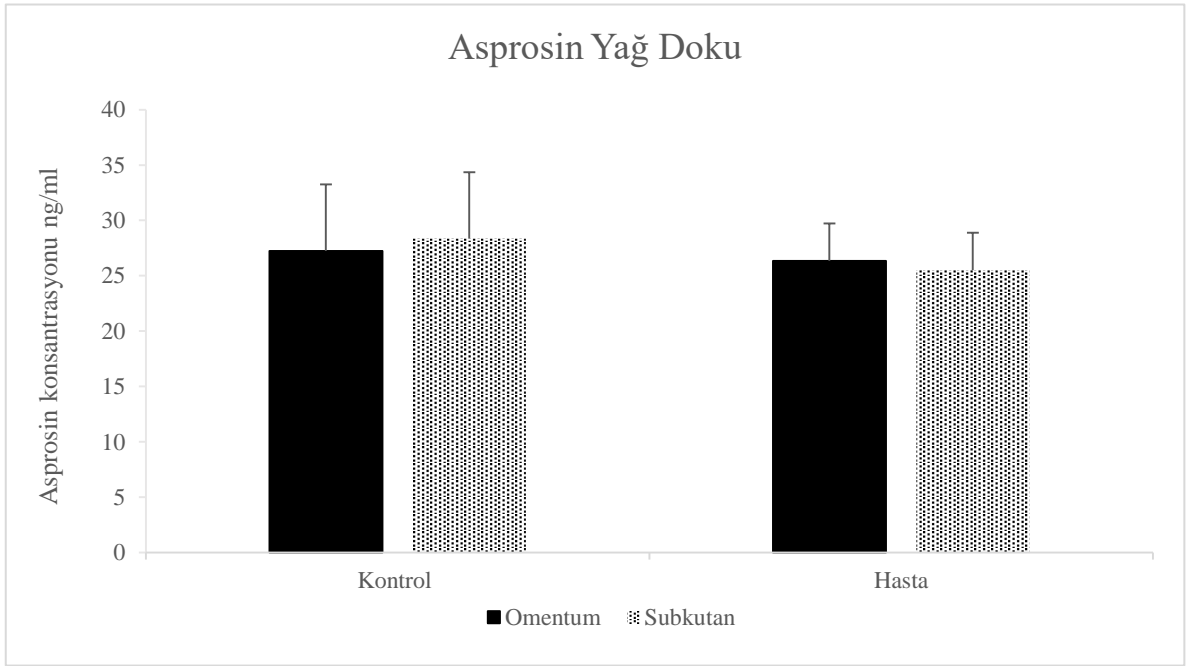


Şekil 9. Deneklerin serum Nrg4 ölçümleri

Aritmetik Ortalama±Standard Sapma, kontrol grubu n=19, hasta grubu n=17, *: kontrolden fark p<0,05

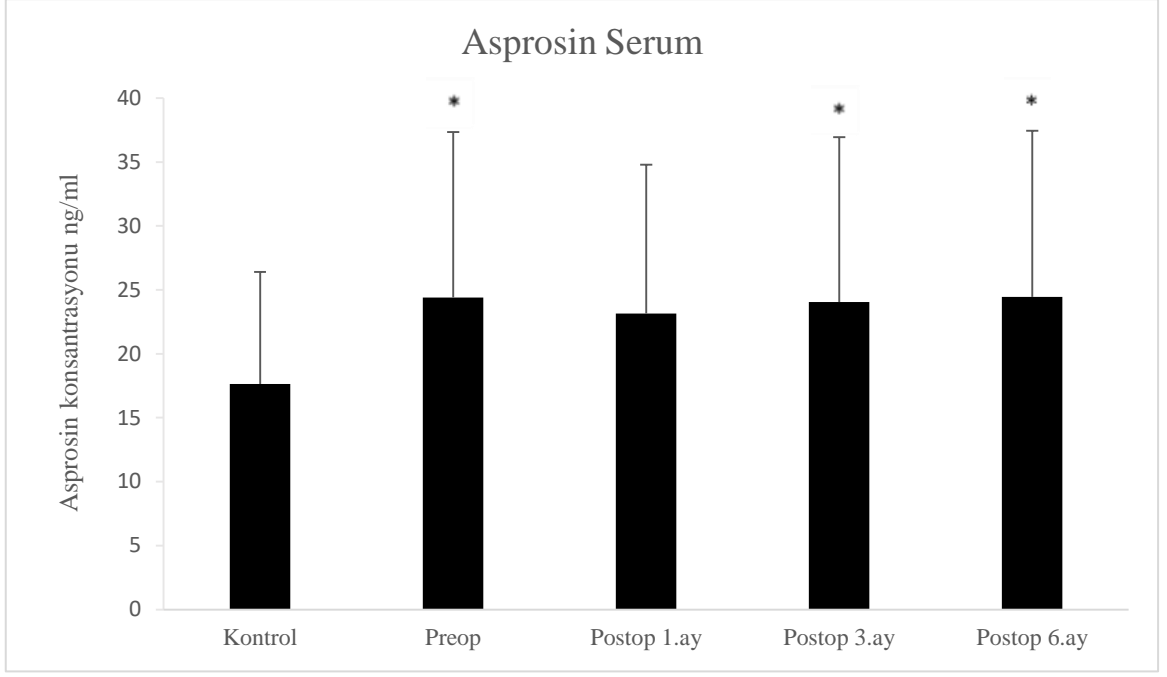
4.3.3 Asprosin Düzeylerindeki Değişimler

Yağ doku Asprosin düzeylerinde gruplar arası istatistiksel olarak önemli düzeyde fark saptanmamıştır (Şekil 10). Serum Asprosin düzeyleri hasta grubunda preop (p=0,015), 3. ay (p=0,038) ve 6. ayda (p=0,025) kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Şekil 11).



Şekil 10. Deneklerin yağ doku Asprosin ölçümleri

Aritmetik Ortalama±Standard Sapma, n=19

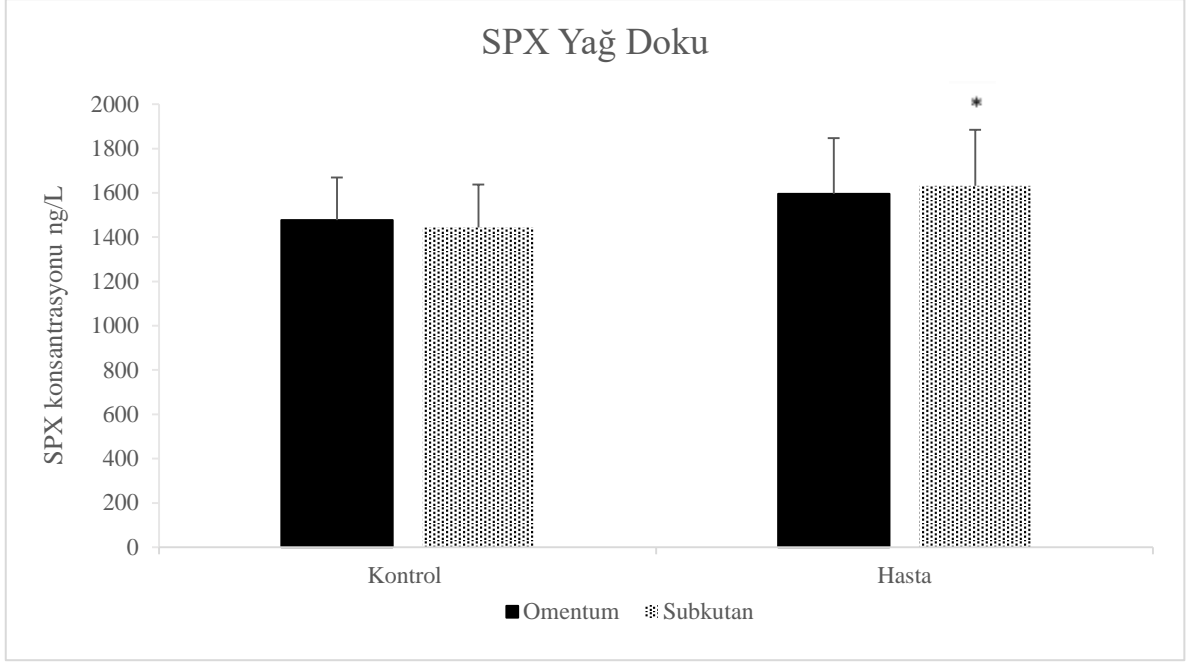


Şekil 11. Deneklerin serum Asprosin ölçümleri

Aritmetik Ortalama±Standard Sapma, kontrol grubu n=19, hasta grubu n=17, *: kontrolden fark p<0,05

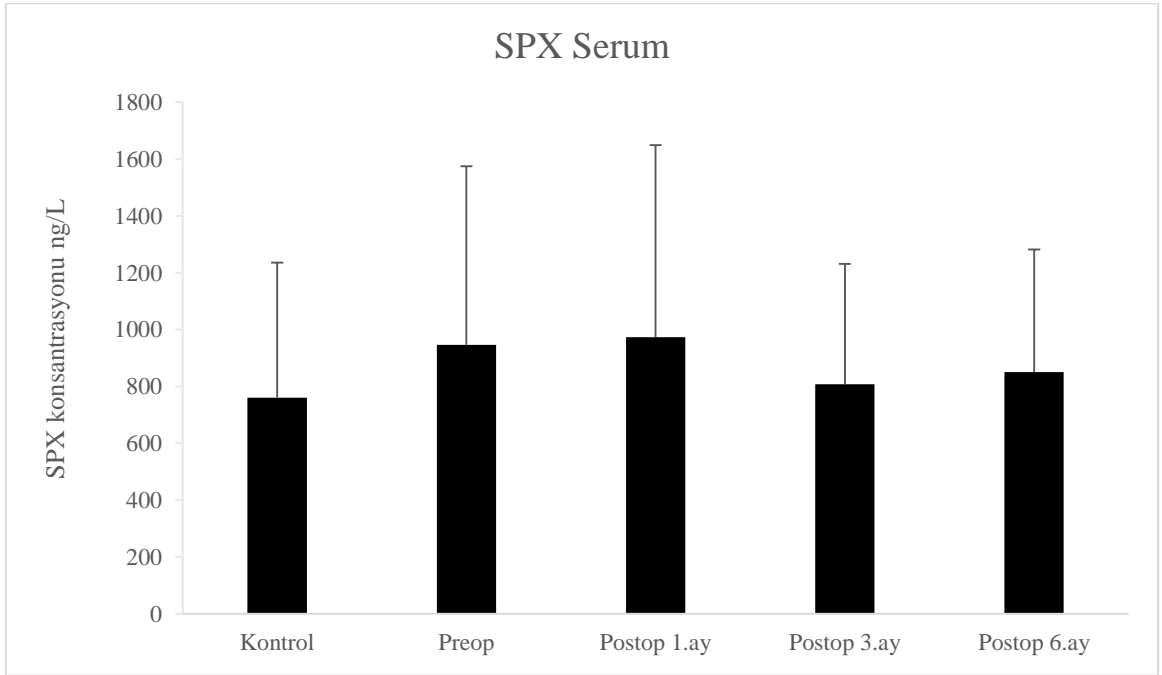
4.3.4 SPX Düzeylerindeki Değişimler

SPX düzeyleri hasta grubunda subkutan yağ dokuda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p=0,014) (Şekil 12). Serum SPX düzeyinde gruplar arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde fark tespit edilememiştir (Şekil 13).



Şekil 12. Deneklerin yağ doku SPX ölçümleri.

Aritmetik Ortalama±Standard Sapma, n=19, *: kontrolden fark p<0,05



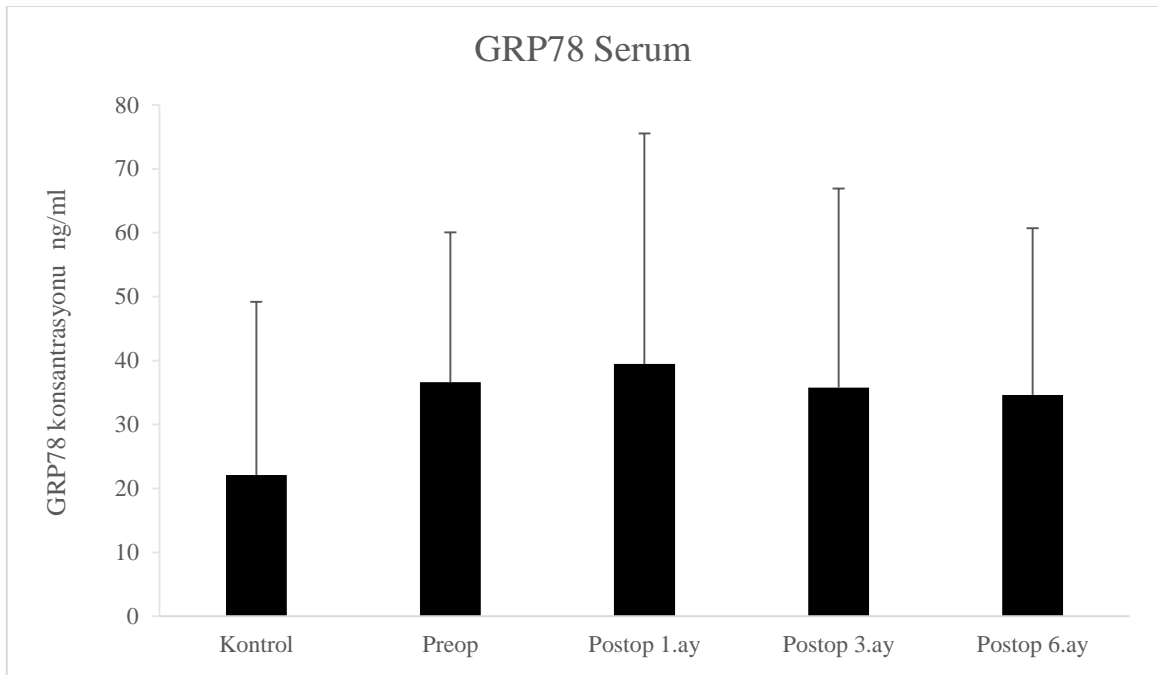
Şekil 13. Deneklerin serum SPX ölçümleri

Aritmetik Ortalama±Standard Sapma, kontrol grubu n=19, hasta grubu n=17

4.4 ER Stresi Değerlendirmeleri

4.4.1 GRP78 Düzeylerindeki Değişimler

Serum GRP78 düzeylerinde gruplar arası ve grup içi istatistiksel olarak önemli düzeyde fark saptanmamıştır (Şekil 14).

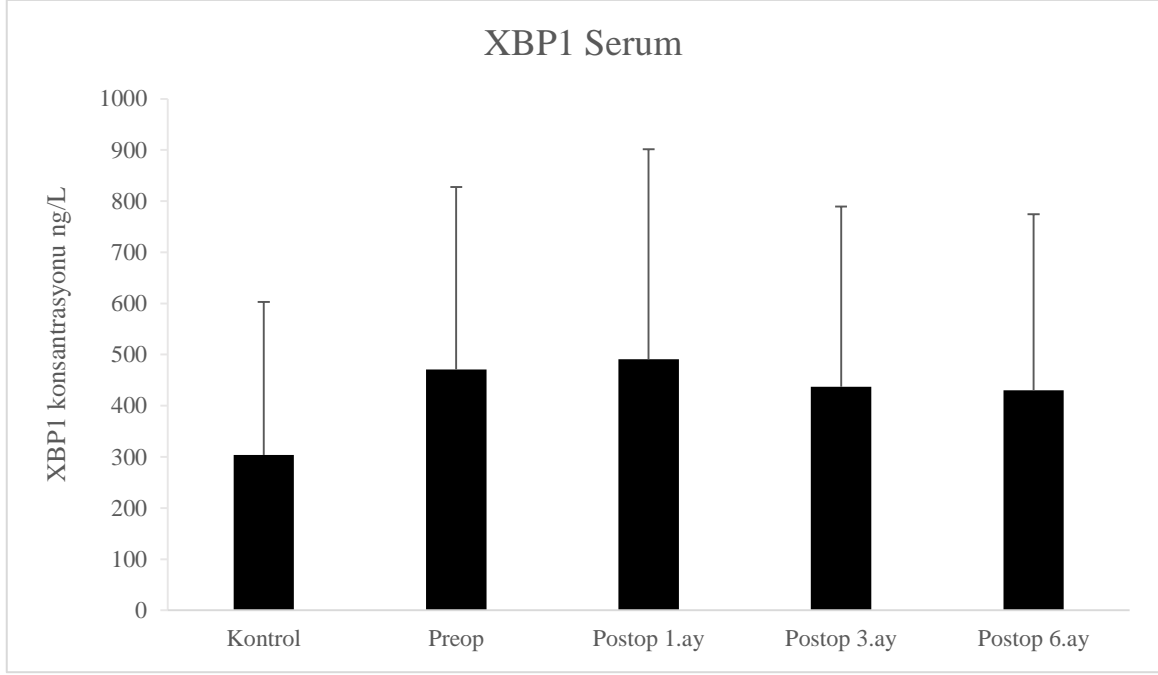


Şekil 14. Deneklerin serum GRP78 ölçümleri

Aritmetik Ortalama±Standard Sapma, kontrol grubu n=17, hasta grubu n=16

4.4.2 XBP1 Düzeylerindeki Değişimler

Serum XBP1 düzeylerinde gruplar arası ve grup içi istatistiksel olarak önemli düzeyde fark saptanmamıştır (Şekil 15).

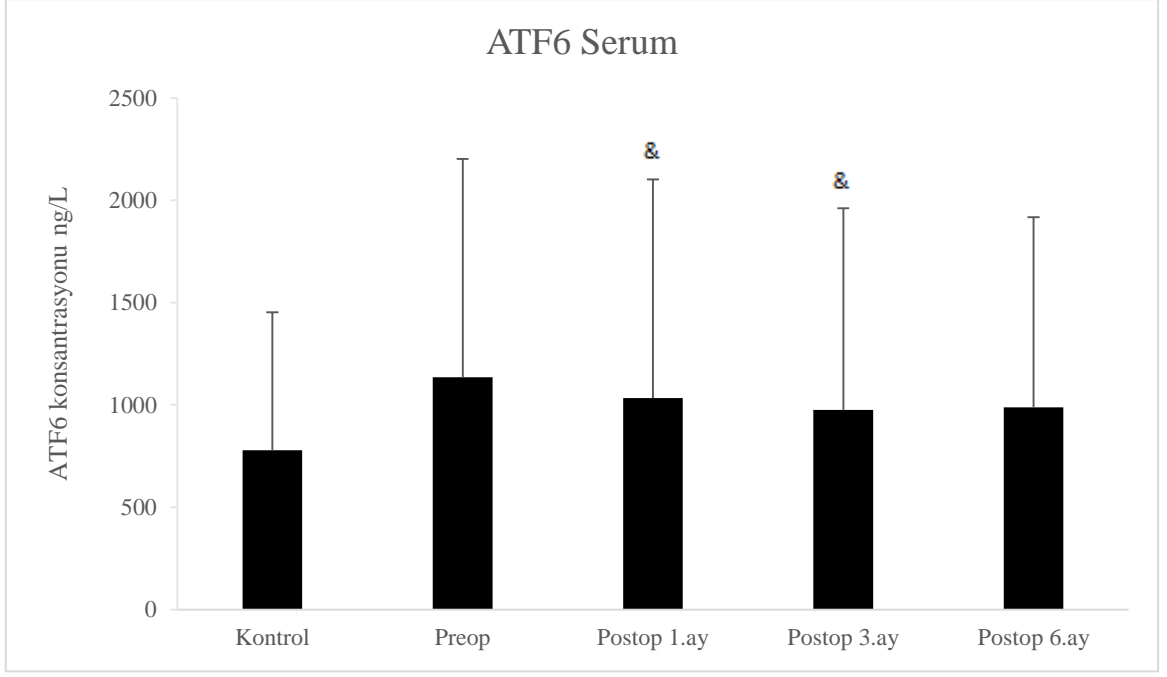


Şekil 15. Deneklerin serum XBP1 ölçümleri

Aritmetik Ortalama±Standard Sapma, kontrol grubu n=19, hasta grubu n=16

4.4.3 ATF6 Düzeylerindeki Değişimler

Serum ATF6 düzeyleri hasta grubunda postop 1. ve 3. ayda preop ölçüme göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır (p=0,003) (Şekil 16).

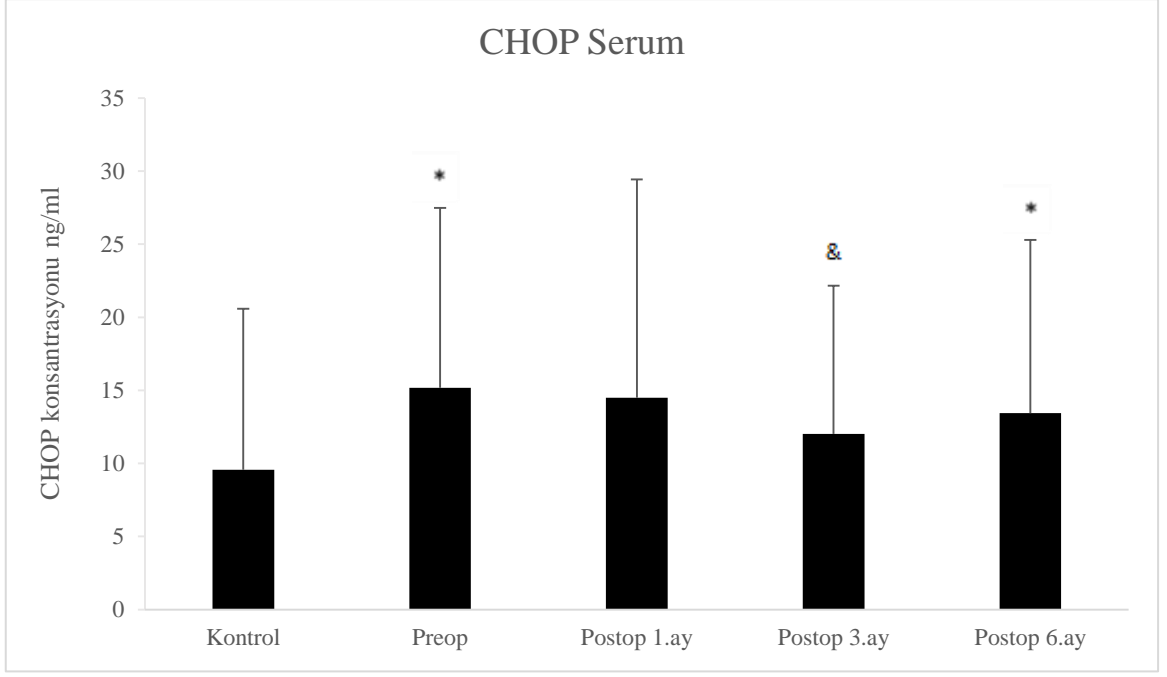


Şekil 16. Deneklerin serum ATF6 ölçümleri

Aritmetik Ortalama±Standard Sapma, kontrol grubu n=19, hasta grubu n=17, &: preoptan fark p<0,05

4.4.4 CHOP Düzeylerindeki Değişimler

Serum CHOP düzeyleri hasta grubunda preop (p=0,003) ve postop 6. ayda (p=0,017) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulunmuştur. Hasta grubunda postop 3. ayda preop düzeye göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük tespit edilmiştir (p=0,007) (Şekil 17).



Şekil 17. Deneklerin serum CHOP ölçümleri

Aritmetik Ortalama±Standard Sapma, kontrol grubu n=18, hasta grubu n=17, *: kontrolden fark, &: preoptan fark p<0,05

TARTIŞMA

DSÖ; 21. Yüzyılın en önemli sağlık sorununun obezite olacağını bildirmiştir (92). Obezite multifaktöriyel bir hastalık olup ve Tip 2 DM, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, hiperlipidemi, serebrovasküler hastalıklar, çeşitli kanserler, OSAS, karaciğer yağlanması, gastroözofajiyal reflü, polikistik over sendromu, osteoartroz ve depresyon gibi birçok kronik hastalığın gelişmesine neden olur. Bu yönleriyle obezite, ülkelerin sağlık bütçelerinde büyük yük oluşturmaktadır (2). Obezite önlenebilir, tedavi edilebilir ve tekrarlayabilir bir hastalıktır (93). Dolayısıyla başarılı bir sonuç elde etmek için doktor, beslenme uzmanı, psikolog ya da psikiyatrist, egzersiz uzmanından oluşan multidisipliner ekiple birlikte çalışılmalıdır (52). Obez hastalarda diyet ve medikal tedaviyle sonuç alınamazsa uygulanan tedavi seçeneklerinden biri de bariatrik cerrahidir (6). LSG 2009'dan sonra obezite tedavisinde tek başına bariatrik cerrahi yöntemi olarak uygulanmaya başlanmıştır (7). Operasyon tekniğinin nispeten basit olması, dikkate değer kilo kaybı sağlanması, anastomoz içermemesi, mezenterik defekt oluşmaması, pilorun ve sindirim sisteminin devamlılığının korunması, ghrelin üretiminin azalması ve gıdaların, minerallerin, vitaminlerin ve ilaçların emilimini değiştirmemesi (62) LSG'nin önemli avantajları olarak sıralanabilir.

Mevcut tez kapsamında obez bireylerde LSG operasyonuna yanıt olarak WISP1, Nrg4, Asprosin ve SPX adipokinlerinin ve ER stresinin zamana bağlı değişimleri incelenmiştir. Hastalar postop 6 ay takip edilmiştir. Çalışmamızın verileri şöyle özetlenebilir; Obez bireylerde fazla olan kilo ilk ölçümün yapıldığı postop 1. aydan itibaren azalmaya başlamıştır. Bununla beraber preop değerlere göre istatistiksel olarak önemli değişim postop 3. ayda ortaya çıkmıştır. Postop 6. ayda LSG operasyonu geçiren bireylerin kiloları hala kontrolden yüksektir. VKİ değişimleri incelendiğinde, postop 1. aydaki düşüş preop değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli düzeye erişmiştir. Gövde yağı ve toplam yağ miktarındaki azalma postop 3. ayda preop değerlerden istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük tespit edilmiştir. 6. ayda bu parametrelerdeki azalma devam etmiştir. Vücut yağ oranı ise LSG operasyonunu takiben 6. ayda anlamlı olarak değişmiştir. Obez bireylerle sağlıklı kontrol grubu arasında tez kapsamında ölçülen biyokimyasal parametreler açısından fark saptanmamıştır. Sadece HDL değeri obez bireylerde kontrol grubundan düşük bulunmuştur. Postop 1. ay

ölçümlerinde HDL değerlerinin azalmaya devam ettiği, postop 3. aydan itibaren artışa geçtiği gözlenmiştir. LSG'yi takiben 6. ayda ölçülen HDL değerlerinin kontrolden farklı olmadığı tespit edilmiştir. Obez bireyler başlangıçta hiperinsülinemik olup, postop 1. aydan itibaren insülin seviyelerinin düştüğü gözlenmiştir. Obez bireylerin preop HOMA-IR düzeyleri yüksek olup, 1. aydan itibaren düştüğü, 3. Ayda normal değerlere döndüğü saptanmıştır. Obez bireylerin preop dönemde LDL'leri normal sınırların üzerinde tespit edilmiştir. İlginç olarak, LSG operasyonunu takiben hastaların total kolesterol ve LDL seviyeleri 1. ayda azalırken, 3. aydan itibaren yeniden yükselmektedir. Hastaların kan glikoz ve serum trigliserid düzeyleri operasyondan sonra azalmaya başlamış, istatistiksel olarak önemli farklar 6. ayda gözlenmiştir. Sağlıklı bireylerle obezlerin yağ doku Asprosin ve NRG4 düzeyleri arasında fark tespit edilmemiştir. Öte yandan, obez bireylerin hem omentum hem de subkutan yağ dokularında WISP1 seviyeleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Obezlerde sadece subkutan yağ dokuda SPX düzeyi sağlıklı bireylerden istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksektir. Obez bireylerde serum WISP1 ve Asprosin seviyeleri kontrolden yüksek, Nrg4 seviyesi düşük tespit edilmiştir. Postop 3. ayda serum Nrg4 miktarı kontrol seviyesine ulaşmıştır. Serum Asprosin düzeyleri LSG'yi takiben 6., WISP1 3. ayda hala kontrolden yüksek devam etmektedir. Serum SPX düzeylerinde ise istatistiksel olarak önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. ER stres belirteçlerinden GRP78 ve XBP1 düzeylerinde grup içi ve gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır. LSG operasyonu postop 1. ve 3. ayda serum ATF6 düzeylerinde azalmaya sebep olmuştur. Obez bireylerde serum CHOP seviyesinin kontrolden yüksek olduğu, postop 3. ayda azaldığı ancak ameliyatı takiben 6. ayda hala kontrolden yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Antropometrik ölçümler incelendiğinde 6. ayda hala kilo ve VKİ kontrolden yüksek olsa da, kısa vadeli sonuçlar LSG'nin morbid obeziteyi tedavi etmekte etkili olduğunu göstermektedir (94). Karamanakos ve ark. LSG yapılan yapılan obez hastaları 1.,3. ve 6. aylarda VKİ açısından değerlendirdiklerinde, verilerimizle uyumlu olarak preop 1. ayda azalma başladığını tespit etmişlerdir (60). Literatürdeki başka çalışmalar da bizimkilerle benzer sonuçlar ortaya koymuştur (95,96).

Bariatrik cerrahinin glisemik kontrol ve dislipideminin düzelmesi üzerine faydalı etkileri olduğunu ileri süren yayınlar mevcuttur (96–98). Bununla beraber, RYGB ve biliyopankreatik diversiyon (BPD) ameliyatları ile LSG'nin lipid profilleri üzerine etkileri kıyaslandığında, RYGB ve BPD'nin lipid profilini iyileştirici etkilerinin daha

dikkat çekici olduğu ancak; LSG malabsorbsiyona sebep olmadığı için 6 aylık izlemde lipid profili üzerine önemli olumlu etkiler oluşturmadığı gözlenmiştir (99,100). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, LSG'yi takiben 1. ayda total kolesterol ve LDL düzeylerinde hafif düşüşler izlenirken, 3. aydan itibaren artış ortaya çıkmıştır. Bu durum kısmen ameliyatı takiben bireylerin ilk dönemlerde çok az besin alabilmeleri, büyük oranda sıvı ile beslenmeleri ile açıklanabilir. Obez bireylerde düşük olan HDL düzeyi postop 3. aydan itibaren yükselmeye başlamıştır. Postop 6. ayda elde edilen trigliserid düzeyleri preop değerlerden istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük saptanmıştır. Hastalarımızın glikoz, insülin ve HOMA-IR değerleri takip sırasında literatürle uyumlu olarak azalmıştır (96,98).

WISP1'in de üyesi olduğu CNN ailesi; hücre büyümesi, farklılaşması, proliferasyonu, apoptoz, adezyon ve hücre tiplerinin göçü, iskelet gelişimi, anjiyogenez, kondrojenez veya yara onarımı gibi çok yönlü biyolojik fonksiyonlara sahiptir. Anormal salgılanması fibrogenez, karsinogenez ve aterosklerozla ilişkilendirilmiştir (101). WISP1 adipoz dokuya ek olarak kalp, pankreas, akciğer, böbrek, ince bağırsak, over, dalak ve beyin dokusunda da ekspresye edilir (102). Ekspresye edildiği dokularda; adipoz dokuda obezite, iskelet sisteminde kemik mineral dansitesi, böbrekte kronik böbrek hastalarında renal fibrozis, mezenkimal kök hücrelerde adipogenezin indüklenmesi, hepatositlerde anormal ekspresyonu karsinom, beyinde beyin travması sonrası koruyucu rol ile ilişkilendirilmiştir. Metabolik olarak anormal sitokinlerin salınımı ile inflamasyona neden olur, Akt ve IRS fosforilasyonunu inhibe ederek insülin sinyalini bozar, TG birikimini ve adipoz doku sentezini artırır (103).

Bizim sonuçlarımızla benzer şekilde, obezitede hem yağ doku, hem de kanda WISP1 seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir Subkutan ve visceral yağ dokuda WISP1 mRNA ekspresyonunun makrofaj infiltrasyonu ile korele olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç adipoz doku inflamasyonu ile ilişkisini gösterir. Ayrıca insülin düzeyi ile yağ doku WISP1 düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanması insülin direncini yansıttığını düşündürmüştür (12,69,104). Yüksek yağlı diyetle beslenen WISP1-knockdown farelerde hepatik lipid birikiminin azaldığı, insülin duyarlılığının arttığından yola çıkarak WISP1'in hepatik steatoz ve insülin direncine katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (69). Mevcut tezde de obez bireylerde insülin düzeyleri yüksek iken, LSG'ye cevaben zamana bağlı azalmıştır. Ancak LSG'yi takiben 6 aylık süreçte serum WISP1 seviyelerinde anlamlı değişimler gözlenmemesi WISP1 ile insülin arasında ilişki kurulmasını

zorlaştırmaktadır. Öte yandan, çalışmamız kapsamında preop obez hastalarla kontrol grubu arasında HDL dışındaki kan yağlarında da istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Liu ve ark. yaptığı çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde WISP1 aşırı ekspresyonu veya downregülasyonunun farelerin total kolesterol, HDL ve LDL düzeyleri üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmadığı gösterilmiştir (105). Bu sonuçla birlikte çalışmamızda WISP1 düzeyinin postop 6 aylık süreçte değişmemiş olması nedeniyle kan lipid düzeyleri ile WISP1 arasında ilişki kurulamamıştır. Bizim çalışmamızda da postop 6 aylık süreçte WISP1 düzeylerinin değişmemiş olması, kan lipid profili değişimleri ile ilişki kurulmasını engellemektedir. Obez insanlara düşük kalorili diyet yaptırıldığında kilo verme ile birlikte bizim verilerimizle uyumlu olarak plazma WISP1 düzeyinin değişmediği tespit edilmiştir (12). Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla obeziteye ek hastalığı olmayan obez bireylerde LSG sonrası WISP1 adipokininin zamana bağlı değişimini inceleyen ilk çalışmadır.

Nrg4, EGF ailesinden bir adipokindir (70). Yağ dokuya ek olarak, pankreas ve iskelet kasında yüksek oranda eksprese olduğu saptanmıştır. Böbrek, beyin, akciğer, karaciğer, plasentada az miktarda gösterilmiştir (106). Nrg4'ün biyolojik fonksiyonları şu şekilde sıralanabilir; beyaz yağ dokunun kahverengileşmesini uyarır, kahverengi yağ doku aktivitesini artırır, yağ dokusundaki kan damarlarını artırır, nöronal etkileşimler yoluyla nörit büyümesini artırır, hepatositlerde JAK/STAT sinyal yolu aracılığıyla de novo lipogenezi düzenleyerek ve karaciğerdeki JNK aktivitesini, PI3K/Akt-yoluna bağımlı bir şekilde inhibe ederek karaciğer yağlanmasını engeller, insülin duyarlılığını korur ve glikoz homeostazını iyileştirir, endotel hücre apoptozunu önlediği ve böylece aterosklerozun ilerlemesini azalttığı bildirilen PI3K/Akt yolunu uyararak kardiyomiyositlerde antiapoptotik etkilere sahiptir (73). Hepatositlerde ErbB3 / 4 sinyalini aktive ederek ve de novo lipogenezi negatif yönde regüle ederek diyetle indüklenen obeziteyi engellediği gösterilmiştir. Nrg4 düzeylerinin serum trigliserid seviyesi ile negatif, HDL düzeyleri ile pozitif korele olduğu gösterilmiştir (107,108).

Literatürde sağlıklı ve obez bireylerin yağ doku Nrg4 düzeyleri ile ilgili birbirinden farklı sonuçlar vardır. Wang ve ark. yüksek yağlı diyetle beslenen obez farelerde beyaz yağ dokuda Nrg4 mRNA seviyesinin kontrol grubundan düşük olduğunu göstermişlerdir. Adipositler; obezite ile indüklenen sitokinler olan Tümör Nekroz Faktör α ve interlökin 1β ile muamele edilince Nrg4 ekspresyonu azalmıştır. Bu çalışmada, adiposit Nrg4 ekspresyonunun azalmasının obezitede artan proinflamatuvar

sinyalleşmenin etkisiyle olduğu sonucuna varılmıştır. (14). Öte yandan, fazla kilolu çocuklarda yapılan bir araştırmada subkutan yağ doku Nrg4 düzeyi normal kilolu çocuklara göre daha düşük iken, omentum yağ doku Nrg4 düzeyinde gruplar arası anlamlı bir fark bulunamamıştır (109). Comas ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise obez hastalarda viseral yağ doku Nrg4 düzeyi normal kilolu hastalardan daha yüksek iken subkutan yağ doku Nrg4 düzeylerinde gruplar arası anlamlı bir fark tespit edilememiştir (110). Bizim çalışmamızda obez bireylerin omentum ve subkutan yağ dokusunda Nrg4 miktarı sağlıklı bireylerden farklı değildir. Eken ve ark. literatürde ek hastalığı olmayan obez bireylerle sağlıklı kontroller arasında kan Nrg4 seviyelerini inceleyen tek çalışma olan araştırmalarında normal kilolu ve obez bireyler arasında serum Nrg4 düzeylerinde fark saptamamışlardır (111). Bizim verilerimiz sağlıklı obez bireylerde serum Nrg4 düzeylerinin kontrolden düşük olduğunu göstermektedir. Obezlerde düşük serum Nrg4 seviyeleri bu hastalardaki insülin direncine katkı sağlıyor olabilir. Rega-Kaun ve ark. RYGB olan obez hastaların 1 yıllık takipleri sürecinde plazma Nrg4 seviyelerinin değişmediğini saptamışlardır. Obezite cerrahisini takiben plazma Nrg4 seviyelerini değerlendiren literatürdeki bu tek çalışmada, RYGB ameliyatından önce ve sonra Nrg4 üretiminden farklı organların sorumlu olduğunun göz ardı edilemeyeceği sonucuna varılmıştır (72). Çalışmamız kapsamında LSG'ye cevaben serum dışında herhangi bir organda Nrg4 seviyeleri ölçülmemiştir. Ancak verilerimiz preop düşük olan serum Nrg4 seviyelerinin ameliyatı takiben 1 ay daha düşük devam ettiğini, 3 ve 6. ay ölçümlerinde normal kilolu bireylerle arasınlarında fark kalmadığını göstermektedir. Bu durum postop 3. aydan önce normal seviyelere gelen HOMA-IR düzeyleri, 6. ayda istatistiksel olarak önemli oranda düşen trigliserid seviyeleri, 3. aydan itibaren yükselmeye başlayan HDL seviyeleri ile ilişkili olabilir.

Asprosin, Romere ve ark. tarafından keşfedilen bir adipokindir ve yağ dokusu dışında kalp, adrenal bez, akciğer, böbrek gibi dokularda da salgınır (13). Asprosin santral sinir sistemi ve periferik dokulardaki etkileriyle iştah, insülin direnci, apoptoz ve glikoz metabolizmasını düzenler. Hipotalamusta AgRP nöronlarının aktivitesini artırarak iştahı artırır, oreksijenik bir hormon olduğu ileri sürülmektedir (17). Karaciğerde glikoz üretimini ve salgınımını artırır (74). İskelet kasında ER stresini ve inflamasyonu uyararak insülin duyarlılığını bozar. Asprosin antikorlarının özellikle metabolik sendrom ve Tip2 DM'de iştahı önleyen bir tedavi seçeneği olabileceği ileri sürülmüştür (13). Pankreas beta hücrelerinde oksidatif stresi ve proinflamatuvar sitokinleri artırarak inflamasyona ve

apoptoza neden olur. Ancak kalpte koruyucu rol oynayabilir. Mezenkimal miyokardiyal hücrelerde oksidatif stresi inhibe ederek apoptozu azaltır (74).

Obez bireylerde yağ doku Asprosin düzeyleri ile ilgili literatürde farklı sonuçlar vardır. Obezitede subkutan Asprosin mRNA düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu gösteren çalışmalar olmakla beraber (112), düşük olduğunu ve omental yağ doku asprosin mRNA ekspresyonunun kontrol grubundan göre farklı olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (113). Bizim çalışmamızda obez bireylerle, normal kilodaki bireyler arasında subkutan ve omental yağ doku Asprosin düzeyleri açısından fark saptanmamıştır. Öte yandan, literatürle uyumlu şekilde (20,114) obez bireylerde serum Asprosin düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Ek olarak, Uğur ve ark. serum asprosin düzeyi ile glikoz, LDL, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında pozitif, HDL arasında negatif korelasyon tespit etmişlerdir (114). Bizim çalışmamızda korelasyon değerlendirilmemiştir. Bununla beraber, obez bireylerde yukarıdaki bulguları destekler şekilde HDL düzeyi düşük, istatistiksel olarak önemli düzeye ulaşmamış olsa da serum glikoz, LDL ,total kolesterol ve trigliserid düzeyleri yüksektir. Literatürde obez hastalara 10 hafta paleolitik düşük karbonhidratlı ve orta karbonhidratlı diyetler yaptırılmak suretiyle kilo vermelerinin sağlanmasına rağmen serum Asprosin düzeylerinin değişmediği gösteren bir çalışma olmakla beraber (115), Wang CY ve ark. LSG ve bypass gibi bariatrik cerrahileri takiben 6. ayda serum Asprosin düzeyinin azaldığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada serum glikoz, LDL, HDL, trigliserid ve total kolesterol değerleri ile asprosin arasında korelasyon saptanmamıştır (20). Bizim çalışmamızda LSG 6 aylık süreçte serum Asprosin düzeylerinde anlamlı değişiklik oluşturmamıştır. Takip süresi daha uzun tutulabilseydi, serum asprosin düzeylerinde anlamlı değişiklikler elde edilme ihtimali olabilirdi.

SPX, SPX / galanin / kisspeptin gen ailesine ait bir adipokindir (11). Lipid metabolizması üzerinde etkili galanin reseptör tip 2 ve 3'ü aktive eder. SPX adipoz doku haricinde hipotalamus, serebral korteks, hipokampus, pons, retina, özefagus, mide, böbrek, over ve adreal bezde de saptanmıştır (76). İştahı azaltır, adipogenezi azaltarak ve lipolizi artırarak lipid metabolizması üzerine etkilidir. Hepatik lipidleri azaltarak karaciğer yağlanmasını önlediği, pankreas beta hücrelerinin canlılığını ve proliferasyonunu artırdığı bilinmektedir. Adipositlere uzun zincirli yağ asidi alımını inhibe ederek vücut ağırlığı üzerine olumlu etkileri vardır (80). Obezlerde subkutan, omental ve viseral yağ dokuda SPX gen ekspresyon düzeyleri kontrol grubuna göre düşük

saptanmıştır (18). Çalışmamızın verileri bu sonucu desteklememektedir. Obez bireylerde omentum yağ doku SPX düzeyinin kontrolden farklı olmadığı, subkutan yağ doku SPX düzeyinin ise kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur. Bu fark kısmen yukarıdaki çalışmada gen ekspresyonu bakılırken, bizde protein düzeyi ölçülmesine ve bizim çalışmamızdaki deneklerin VKİ'lerinin daha düşük olmasına bağlı olabilir.

Literatürde obezlerde serum SPX düzeyleri ile ilişkili farklı veriler mevcuttur. Walewski ve ark.'nın yaptığı çalışmada obez hastalarda serum SPX düzeyi kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Ek olarak obez farelerde de serum SPX düzeyi kontrol grubuna göre düşüktür (18). Bacopoulou ve ark.'nın yaptığı çalışmada obez adolesan kadınlarda serum SPX düzeyi ile kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır. Çalışmada SPX düzeyi yağ kütlesi, glikoz veya insülin direnci ile korele olmadığından, bulguların, klinik ortamda vücut adipozitesinin ve glikoz kontrolünün bir biyolojik belirteci olarak SPX'nin önerilen rolünü desteklemediği düşünülmektedir (116). Çalışmamızla benzer şekilde Amirpour ve ark.'nın yaptığı çalışmada da obez bireyler ile kontrol grubu arasında serum SPX düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (117). Biyokimya parametreleri ile SPX adipokininin ilişkisine bakıldığında HOMA-IR, insülin, glikoz, total kolesterol ve trigliserid düzeyi ile negatif korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar vardır (79,118–120). Öte yandan SPX düzeyi ile glisemik parametreler ve kan lipidleri arasında korelasyon olmadığı da gösterilmiştir (121,122). Ancak çalışmamızda obez bireyler ile kontrol grubu arasında ve obez bireylerin postop takibi sırasında serum SPX düzeyi değişmediği için biyokimyasal parametrelerle ilişki kurmamızı engellemektedir. Al-Daghri ve ark.'nın yaptığı çalışmada diyet ve fiziksel aktiviteyi artırmayı içeren yaşam şekli değişikliği yapılan obez hastalarda kilo vermeyle birlikte SPX düzeyi artmıştır. Hastalarda azalan glikoz düzeyi artan SPX ile ilişkilendirilmiştir ve SPX'in glikoz homeostazında rol oynadığı düşünülmektedir (123). Kumar ve ark. obez bireylere RYGB operasyonu uyguladıklarında serum SPX düzeyi 6. ayda yükselmiş ve 1. yıl kontrolünde 6. aya göre değişmemiş ancak preop ölçüme göre yüksek olarak ölçülmüştür. RYGB ile SPX'in artması obezite ve kilo kontrolünde rol oynadığının bir göstergesi olabilir (79). Atabey ve ark. hipertansiyon, Tip 2 DM gibi ek hastalıkları olan obez bireylere LSG'yi takiben 3. ayda plazma SPX düzeyinin yükseldiğini göstermişlerdir (119). Çalışmamız kapsamında obez bireylerin postop 6 aylık takibinde serum SPX düzeyi değişmemiştir. Sonuçlardaki farklılıklar; çalışma koşulları, örneklem büyüklüğü, deneklerin demografik özelliklerindeki farklılığa bağlı olabilir. Ayrıca çalışma plazma ile ve farklı bir ticari kitle

yapılmıştır. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarımızın açlık kan glukoz düzeylerinin normal olması da sonuçları etkilemiş olabilir. SPX ile ilgili bugüne kadarki kanıtlar, temel olarak, nedensellikten ziyade ilişkiler hakkında bilgi veren kesitsel çalışmalara dayanmaktadır. SPX'in hastalıkların etyopatogenezindeki rolünü daha iyi anlamak, SPX ile ilgili mekanizmaları hedeflemek ve manipüle etmek için çeşitli yaş ve sağlık durumu gruplarını içeren daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (124). Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız ek hastalığı olmayan obez bireylerde LSG operasyonu sonrası SPX düzeyini inceleyen literatürdeki ilk çalışmadır.

ER stresi bazı kronik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (22). Aşırı beslenme, obezitede artan serbest yağ asitleri ve inflamasyonun ER stresine yol açtığı gösterilmiştir (125). Ayrıca obez hastalarda dolaşımda artan glikoz ve insülin düzeyi ER stresine yol açar (126). Bununla birlikte çevresel toksinler, kalsiyum düzeyindeki değişiklikler, oksidatif stres, homosistein artışı da ER stresi oluşturabilir (127). ER stresi sırasında biriken yanlış katlanmış proteinler UPR'ye neden olur ve IRE1 α , ATF6 ve PERK gibi 3 yolağı uyarır. Stres durumunda adaptif yanıt başarısız olursa ya da stres kronikleşirse UPR; CHOP gibi proapoptotik faktörlerin üretilmesine neden olur (81). UPR yolağındaki GRP78'in başlıca görevleri; proteinin ER'e translokasyonunun düzenlenmesi, protein katlanmasının sağlanması, kalsiyum bağlanması, apoptozisin düzenlenmesi, protein kalite kontrolünün sağlanması ve yanlış katlanmış proteinin yıkımının sağlanmasıdır (128). ATF6; protein katlanmasında rol oynayan proteinlerin sentezinde rol oynar. PERK ise ER'a giren katlanmamış proteinlerin akışını azaltır ve apoptoziste rol oynayan CHOP'u uyarır (90). IRE1 α ; XBP1 proteini aracılığıyla ER şaperonlarının ve katlanmaya yardımcı olan enzimlerin upregülasyonunu sağlar (129). Obezite ile ilgili ER stresi çalışmaları çeşitli dokularda yapılmıştır.

Sharma ve ark.'nın yaptığı çalışmada obez bireylerde subkutan adipoz dokuda ATF6 ve GRP78 gen ekspresyonu kontrol grubundan daha yüksek iken, XBP1 ve CHOP düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışma ATF6 yolağının aktivasyonunu temsil eden ER stresi belirteçlerinin obez kişilerde subkutan yağ dokuda arttığını göstermiştir (130). Ezquerro ve ark. yüksek yağlı diyetle beslenen obez farelerde karaciğer ATF6 ve CHOP mRNA düzeyini ve GRP78, XBP1 ve CHOP protein düzeyini kontrol grubuna göre yüksek tespit etmiştir. Obezite; artmış karaciğer ER stresi ile ilişkilidir (131). Obez farelere RYGB ve LSG operasyonu yapıldığında, LSG ile karaciğer ATF6 ve CHOP mRNA düzeyi, GRP78 ve XBP1 proteinlerinin azaldığı tespit edilmiştir.

RYGB ile ise karaciğer CHOP mRNA düzeyi, GRP78 ve XBP1 proteinleri azalmıştır. Çalışmadaki aynı miktarda yiyecek verilen diyet grubunda ER stresi belirteçlerinde azalma olmaması sonucun bariatrik cerrahi sonrası gıda alımının azalmasıyla ilgili olmadığını düşündürmüştür (131). Zhang ve ark. duodenojejunal bypass ve sleeve gastrektomi olmak üzere bariatrik cerrahi yapılan diyabetik sıçanlarda cerrahi sonrası kardiyak dokuda ER stresi markerlarından GRP78 ve CHOP'un azaldığını, ATF6'nın değişmediğini saptamışlardır. GRP78 protein ekspresyonunun aktivasyonu, ER stresinin yaygın olarak kullanılan bir göstergesidir. GRP78'in bariatrik cerrahi ile azalması, bariatrik cerrahinin kardiyomiyosit ER stresini azalttığını doğrulamaktadır. Bu çalışmada ayrıca PERK proteini ölçülmüştür. UPR yolunun temsilcilerinden yalnızca PERK proteini önemli ölçüde azalmıştır. Bu sonuç bariatrik cerrahinin PERK yolunu ihhabe ederek kardiyak disfonksiyonu azalttığını gösterir. CHOP aynı zamanda PERK aşağı akış sinyalidir. ER stresinin neden olduğu hücre apoptozunun ana bileşenidir. Çalışmada bariatrik cerrahi CHOP apoptoz sinyal yollarını önemli ölçüde inhibe etmiştir. Diyabetin kardiyak miyositlerin ER stres yanıtı için önemli bir uyarıcı olduğu tespit edilmiştir. Sıçanlar bariatrik cerrahi geçirdikten sonra, ER stres aracılı miyokardiyal hücre apoptozu, PERK UPR yolu inhibe edilerek hafifletilmiştir ve bu durumun sıçanların kardiyak disfonksiyonunu iyileştirmesine aracılık ettiği sonucuna varılmıştır (25). Constantin ve ark.'nın 2019 yılında yaptığı çalışmada Tıp2 DM tanılı obez hastalarda farmakoterapi alanlar ve LSG olanlar karşılaştırılmış ve hastalar 6 ay takip edilmiştir. Pankreatik beta hücre kültürü hastaların serumları ile inkübe edilmiştir. Farmakoterapi alan hastalarda 6 ay sonunda hala normalden yüksek seviyede olmakla birlikte sadece serum glukoz seviyesi azalırken, LSG yapılan hastalarda serum glukoz, insülin, c-peptid ve HbA1c seviyeleri de azalmıştır ve farmakoterapi ile hastaların çoğu diyabetik durumları iyileşmemiştir. Farmakoterapi alan hastalarda pankreas beta hücre canlılığı değişmemiştir ancak pankreas beta hücre proliferasyon hızı azalmıştır. LSG yapılan hastalarda ise pankreas beta hücre canlılığı ve pankreas beta hücre proliferasyon hızı artmıştır. Ayrıca farmakoterapi alan hastalarda pankreas beta hücrelerinde insülin protein ekspresyonu değişmemişken LSG yapılan hastalarda artmıştır. Bu sonuç LSG ile yeterli glikemik kontrol elde edilen hastalarda pankreas beta hücre canlılığının ve hücre fonksiyonunun iyileştiğini göstermiştir. Farmakoterapi alan hastalarda ER stres belirteçleri ATF6 ve CHOP transkript seviyeleri ve CHOP protein düzeyleri belirgin şekilde artmıştır. Hiperglisemi altındaki insan pankreas adacıkları ER stres ile baş edebilmek için UPR aktivasyonu göstermiştir. Bununla tutarlı bir şekilde ATF6 ve CHOP artışı ER stres

aktivasyonunu gösterir. Ayrıca farmakoterapi alan hastalarda pankreas beta hücre proliferasyon hızının azalması artan proapoptotik CHOP ile bağlantılı olduğunu düşündürmektedir. LSG yapılan hastalarda ise CHOP gen ekspresyonu, XBP1 mRNA oranı ve CHOP protein ekspresyonu azalmıştır. LSG ile azalan CHOP düzeyi artan pankreas beta hücre canlılığı ve çoğalması için destekleyicidir. Bu çalışmada LSG ile yeterli glisemik kontrol elde edilen hastalarda ER stresi üzerine faydalı etkiler elde edildiği gösterilmiştir (89).

Gregor ve ark. gastrik bypass yapılan hastaların bir yıllık takibinde subkutan yağ dokuda ER stres belirteçlerinden XBP1 ve GRP78 düzeyinin azalmış , CHOP düzeyinin ise değişmediğini göstermişlerdir. CHOP düzeyinde bir değişiklik olmaması ilginçtir. CHOP diğer sinyallerle düzenleniyor ve vücut ağırlığındaki değişikliklere yanıt vermiyor olabilir. Deneklerdeki kilo kaybının neden olduğu ER stresi azalmasından sorumlu mekanizma bilinmemektedir. Potansiyel faktörler; yağ doku trigliserid içeriğindeki azalma, kan glukoz ve insülin konsantrasyonundaki düşüş olabilir. İn vitro çalışmalarda gösterilen iltihaplanma, reaktif oksijen türleri, doymuş yağ asitleri veya hipoksinin ER stresine neden olması buna dahil olabilir. ER stresi yolaklarının özellikle obezite ve Tip 2 DM gibi insan metabolik hastalıklarıyla ne ölçüde ilgili olduğu cevaplanmamış bir soru olmaya devam etmektedir. Veriler doğrultusunda azalmış kilo kaybı ER stresi ve gelişmiş insülin duyarlılığı ile ilişkili görünmektedir. ER'nin obez insanlarda insülin etkisinin düzenlenmesinde yer alma olasılığı ortaya koyulmaktadır. Bu nedenle ER, obezitenin metabolik komplikasyonlarını tedavi etmek için yeni bir hedef olabilir. Mevcut bulgular gastrik bypass ile kilo kaybindan sonra yağ dokuda ER stresinin azaldığını göstermiştir (132). Literatürdeki özetlenen çalışmalarla bariatrik cerrahiyle ER stresinin azaldığı ortaya koyulmuştur.

Kalori kısıtlaması yapılan obez farelerde karaciğer GRP78, XBP1, CHOP mRNA düzeyi ve viseral yağ doku GRP78, CHOP mRNA düzeyi azalmıştır (133). Obez hastalara 6 hafta çok düşük kalorili diyet ve sonra 18 hafta düşük kalorili diyet yaptırılmıştır. ER stresi proteinleri lökositlerin inkübe edilmesiyle ekstrakte edilmiştir. Kilo kaybıyla birlikte ER stresi belirteçlerinden XBP1 protein ekspresyonunda değişiklik olmamıştır. ATF6 ve CHOP düzeyi ise azalmıştır. ATF6 ile HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. ER homeostazı, glikoz yönetimi ve insülin direnci gelişimi arasında bir bağlantı olduğu düşünülmektedir. Bağışıklık hücrelerindeki UPR yolaklarının aktive olmasının kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesinde rol oynadığı daha önce

gösterilmiştir. Bu çalışmada kardiyovasküler risk faktörlerinin iyileşmesine paralel olarak CHOP azalması gözlenmiştir. Bu değişikliklerin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi araştırılmaya devam etmektedir (134). Literatür verileri, kilo verme yöntemi olarak yaşam şekli değişikliği yapıldığında da ER stresinin azaldığını göstermektedir.

Mevcut tez, bildiğimiz kadarıyla obeziteye ek hastalığı olmayan bireylerde LSG operasyonuna yanıt olarak serum ER stresini inceleyen ilk çalışmadır. Hücrenin değişen ortamı ve ER'nin bu duruma adaptif yanıtı göz önüne alındığında tek bir UPR molekülü ER'nin fonksiyonel kapasitesini ortaya koymada güvenilir bir gösterge olmayabilir. Bu nedenle farklı UPR yollarını değerlendirmek için çoklu ER stresi belirteçlerini ölçtük. Bunun için ER stresinin yaygın olarak kullanılan belirteci GRP78'i, IRE1 α yolağında görevli XBP1 belirtecini, ATF6 yolağını değerlendirmek için ATF6 belirtecini, PERK yolağının akışında yer alan ve proapoptotik etkisi olan CHOP belirtecini seçtik. Mevcut tez verileri ER stres belirteçlerinden serum GRP78, XBP1 ve ATF6 düzeylerinin obez hastalarda sağlıklı bireylerden yüksek iken, bu yüksekliğin istatistiksel olarak önemli düzeye ulaşmadığını; öte yandan serum CHOP seviyelerinin obez bireylerde preop ölçümlerde kontrolden istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğunu göstermektedir. Obez hastaların postop takibinde GRP78 ve XBP1 düzeyleri değişmemiştir. Bu hastaların oksidatif stres durumu, inflamasyon durumu, çevresel toksinlere maruziyeti, diğer organların ER stresi belirteçlerinin değişimi bilinmemektedir. Eğer bilinseydi verilerin yorumlanmasına katkıda bulunabilirdi. Öte yandan sonuçlardaki standart sapmaların yüksek olması, çalışılan Elisa yönteminde kullanılan ticari kit de sonucu etkilemiş olabilir. Obez hastaların postop takibinde 1. ve 3. ayda serum ATF6 düzeylerinde ameliyat öncesine göre azalma tespit edilmiştir. Verilerimiz LSG'nin UPR'yi esas olarak ATF6 aktivasyonunda bir azalma ile modüle ettiğini göstermektedir. Öte yandan, obez hastaların preop serum CHOP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir. Obez hastalarda postop CHOP düzeylerinin takibinde 3. ayda preop değere göre azalma tespit edilirken, 6. ayda kontrol grubundan hala istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu gözlenmiştir. Hastaların daha uzun süreli takipleri, obez hastalarda LSG'ye cevaben ER stresinin değişimleri ile ilgili detaylı bilgiler verebilecektir. Ek olarak, proapoptotik faktör olan CHOP'un serum seviyesi; stres, operasyon sonrası beslenme bozukluğu ve hızlı kilo vermeye bağlı yağ dokudan açığa çıkan toksinlerden de etkilenmiş olabilir. Ayrıca serum protein düzeyi pek çok organdan etkilendiği için farklı organların değerlendirilmesi daha aydınlatıcı sonuçlar ortaya

koyabilirdi. UPR sensörlerinin aktivasyonunda gözlenen farklılıkların ER stres türlerine bağlı olarak transkripsiyon faktörlerinin nasıl belirlendiğini anlamak için gelecekte ileri düzeyde çalışmalara ihtiyaç vardır (135). UPR farklı hücre tiplerinde farklı şekilde temsil edilebilir ancak UPR'nin doku ve hücre tipine göre özelleşmesi henüz tam anlaşılammıştır (90). UPR yolaklarının seçici olarak aktive edilip edilmediğinin araştırılmasına ihtiyaç vardır (136). ER stresi azalmış olan ve gastrik bypass yapılan hastalarda, diyet yaptırılan hastalarda ve kalori kısıtlaması yapılan farelerde çalışmamızla benzer şekilde insülin, açlık glikoz, HOMA-IR ve trigliserid düzeylerinin azalması ve HDL'nin artması (132–134); kilo vermeyle birlikte iyileşen biyokimyasal parametrelerle ER stresi arasında ilişki kurulabileceğini düşündürmüştür.

SONUÇLAR

Obeziteye ek hastalığı olmayan bireylerde LSG operasyonunun 6 aylık izlemdeki etkileri aşağıda özetlenmiştir;

- 1) LSG operasyonu VKİ'nde, gövde yağında, toplam yağda ve vücut yağ oranında azalmaya neden olmuştur.
- 2) LSG'yi takiben serum glukoz, insülin, HOMA-IR ve trigliserid düzeyleri azalmıştır. HDL düzeyi artmıştır. Total kolesterol ve ve LDL kontrol grubu ve postop 1. aya göre yükselmiştir.
- 3) Hem subkutan hem omental yağ dokuda WISP1 düzeyi obez hastalarda kontrol grubuna göre yüksektir. Obez bireylerde kontrol grubundan yüksek olan serum WISP1 düzeyi 1. ayda azalmış, postop 3. ayda artmıştır. Ancak postop 6. ayda fark ortadan kalkmıştır.
- 4) Obez hastalarla kontrol grubu arasında yağ doku Nrg4 düzeylerinde fark tespit edilmemiştir Kontrol grubuna göre yüksek olan serum Nrg4 düzeyi; LSG operasyonu sonrası 1. ayda hala yükseliğini korurken, 3. ve 6. aylarda fark ortadan kalkmıştır.
- 5) Obez hastaların yağ doku Asprosin düzeylerinin normal bireylerden farklı olmadığı tespit edilmiştir. Kontrol grubuna göre yüksek olan serum Asprosin düzeyinde; LSG operasyonu ile 1. ayda bir fark gözlenmezken, 3. ve 6. aylarda kontrol grubuna göre yükseklik devam ettirmiştir.
- 6) Obez hastalarda subkutan yağ doku SPX düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Serum SPX düzeyinde herhangi bir fark saptanmamıştır.
- 7) Serum GRP78 düzeyinde herhangi bir fark bulunmamıştır.
- 8) Serum XBP1 düzeyinde herhangi bir fark tespit edilmemiştir.
- 9) LSG operasyonu; serum ATF6 düzeyinin postop 1. ve 3. aylarda azalmasına neden olmuştur. 6. ayda ise fark gözlenmemiştir.

10) Kontrol grubuna göre yüksek olan serum CHOP düzeyinde; LSG operasyonu 1. ayda herhangi bir farka neden olmamıştır. 3. ayda 1. aya göre serum CHOP düzeyi azalırken 6. ayda tekrar kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir.

Kaynaklar

1. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJF, et al. Obesity. Nat Rev Dis Primers 2017;3.
2. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019. www.temd.org.tr Erişim tarihi: 22.10.2021.
3. Di Cesare M, Bentham J, Stevens GA, Zhou B, Danaei G, Lu Y, et al. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. Lancet 2016;387(10026):1377–96.
4. Bentham J, Di Cesare M, Bilano V, Bixby H, Zhou B, Stevens GA, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. Lancet 2017;390(10113):2627–42.
5. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Endocrinol 2019;15(5):288–98.
6. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American College of cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the obesity society. Circulation 2014;129.
7. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Formisano G, Buchwald H, Scopinaro N. Bariatric Surgery Worldwide 2013. Obes Surg 2015;25(10):1822–32.
8. Ruban A, Stoenchev K, Ashrafian H, Teare J. Current treatments for obesity. J R Coll Physicians Lond 2019;19:205–12.
9. Jacobi D, Stanya K, Lee C-H. Adipose tissue signaling by nuclear receptors in metabolic complications of obesity. Adipocyte 2012;1(1):4–12.
10. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994;372(6505):425–32.

11. Gu L, Ma Y, Gu M, Zhang Y, Yan S, Li N, et al. Spexin peptide is expressed in human endocrine and epithelial tissues and reduced after glucose load in type 2 diabetes. *Peptides* 2015;71:232–9.
12. Murahovschi V, Pivovarova O, Ilkavets I, Dmitrieva RM, Döcke S, Keyhani-Nejad F, et al. WISP1 Is a novel adipokine linked to inflammation in obesity. *Diabetes* 2015;64(3):856–66.
13. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, et al. Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell* 2016;165(3):566–79.
14. Wang GX, Zhao XY, Meng ZX, Kern M, Dietrich A, Chen Z, et al. The brown fat-enriched secreted factor Nrg4 preserves metabolic homeostasis through attenuation of hepatic lipogenesis. *Nat Med* 2014;20(12):1436–43.
15. Rosell M, Kaforou M, Frontini A, Okolo A, Chan YW, Nikolopoulou E, et al. Brown and white adipose tissues: intrinsic differences in gene expression and response to cold exposure in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014;306(8).
16. Ma Y, Gao M, Liu D. Preventing High Fat Diet-induced Obesity and Improving Insulin Sensitivity through Neuregulin 4 Gene Transfer. *Sci Rep* 2016;6.
17. Duerrschmid C, He Y, Wang C, Li C, Bournat JC, Romere C, et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nat Med* 2017;23(12):1444–53.
18. Walewski JL, Ge F, Lobdell IV H, Levin N, Schwartz GJ, Vasselli JR, et al. Spexin is a novel human peptide that reduces adipocyte uptake of long chain fatty acids and causes weight loss in rodents with diet-induced obesity. *Obesity* 2014;22(7):1643–52.
19. Ge JF, Walewski JL, Anglade D, Berk PD. Regulation of Hepatocellular Fatty Acid Uptake in Mouse Models of Fatty Liver Disease with and without Functional Leptin Signaling: Roles of NfKB and SREBP-1C and the Effects of Spexin. *Semin Liver Dis* 2016;36(4):360–72.
20. Wang CY, Lin TA, Liu KH, Liao CH, Liu YY, Wu VCC, et al. Serum asprosin levels and bariatric surgery outcomes in obese adults. *Int J Obes* 2019;43(5):1019–25.

21. Rutkowski DT, Kaufman RJ. A trip to the ER: Coping with stress. *Trends Cell Biol* 2004;14(1):20–8.
22. Cao SS, Kaufman RJ. Unfolded protein response. *Curr Biol* 2012;22.
23. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:85–97.
24. Mosinski JD, Pagadala MR, Mulya A, Huang H, Dan O, Shimizu H, et al. Gastric bypass surgery is protective from high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease and hepatic endoplasmic reticulum stress. *Acta Physiol* 2016;217(2):141–51.
25. Zhang X, Liu S, Zhang G, Zhong M, Liu T, Wei M, et al. Bariatric Surgery Ameliorates Diabetic Cardiac Dysfunction by Inhibiting ER Stress in a Diabetic Rat Model. *Obes Surg* 2017;27(5):1324–34.
26. Centers for Diseases Control and Prevention. www.cdc.gov/obesity/adult/defining.html Erişim tarihi: 30.03.2021
27. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> Erişim tarihi:06.07.2020
28. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev* 2017;18(7):715–23.
29. Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, Freedman DS, Ogden CL. Trends in obesity and severe obesity prevalence in us youth and adults by sex and age, 2007-2008 to 2015-2016. *J Am Med Assoc* 2018;319(16):1723–5.
30. Onat A, Can G, Yüksel H, Ademoğlu E, Erginler-Ünaltuna N, Kaya A, et al. TEKHARF 2017: Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük . *Tekharf* 2017; 120–131
31. World Health Organization. https://www.who.int/nmh/countries/tur_en.pdf?ua=1 Erişim tarihi: 06.07.2020.

32. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25(9):1551–6.
33. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28(2):169–80.
34. Visscher TLS, Seidell JC. The public health impact of obesity. *Annu Rev Public Health*; 2001;22:355–75.
35. Moyad MA. Current methods used for defining, measuring, and treating obesity. *Semin Urol Oncol*; 2001;19:247–56.
36. National Institutes of Health. www.nhlbi.nih.gov/health/educational/lose_wt/risk.htm Erişim tarihi: 05.04.2021.
37. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, de Gonzalez AB, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016;388(10046):776–86.
38. Mawanda F, Wallace R. The obesity epidemic in the United States--gender, age, socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and meta-regression analysis. *Epidemiol Rev* 2013;35(1):161–80.
39. Allison DB, Fontaine KR, Manson JAE, Stevens J, VanItallie TB. Annual deaths attributable to obesity in the United States. *J Am Med Assoc* 1999;282(16):1530–8.
40. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, et al. A Potential Decline in Life Expectancy in the United States in the 21st Century. *N Engl J Med* 2005;352:1138–45.
41. Bachman KH. Obesity, weight management, and health care costs: A primer. *Dis Manag* 2007;10:129–37.
42. Abdullah A, Peeters A, de Courten M, Stoelwinder J. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;89(3):309–19.

43. Aune D, Norat T, Vatten LJ. Body mass index, abdominal fatness and the risk of gallbladder disease. *Eur J Epidemiol* 2015;30(9):1009–19.
44. Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA, et al. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. *Int J Mol Sci* 2019;20(9).
45. Aune D, Norat T, Vatten LJ. Body mass index and the risk of gout: a systematic review and dose–response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr* 2014;53:1591–601.
46. Ackerman SE, Blackburn OA, Marchildon F, Cohen P. Insights into the Link Between Obesity and Cancer. *Curr Obes Rep*; 2017;6:195–203.
47. Hall JE, Da Silva AA, Do Carmo JM, Dubinon J, Hamza S, Munusamy S, et al. Obesity-induced hypertension: Role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem* 2010;285(23):17271–6.
48. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: An update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on obesity and heart disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism . *Circulation* 2006;113:898–918.
49. Satman İ. Türkiye’de Obezite Sorunu. *Turkiye Klin J Gastroenterohepatol Top.* 2016;9(2):1–11.
50. World Health Organization. http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/ Erişim tarihi: 06.07.2020.
51. Luig T, Anderson R, Sharma AM, Campbell-Scherer DL. Personalizing obesity assessment and care planning in primary care: patient experience and outcomes in everyday life and health. *Clin Obes* 2018;8(6):411–23.
52. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts* 2019;12(1):40–66.

53. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41:459–71.
54. Mabire L, Mani R, Liu L, Mulligan H, Baxter D. The influence of age, sex and body mass index on the effectiveness of brisk walking for obesity management in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Phys Act Health* 2017;14:389–407.
55. Garaulet M, Pérez De Heredia F. Behavioural therapy in the treatment of obesity (II): Role of the Mediterranean diet. *Nutr Hosp* 2010;25(1):9–17.
56. Montan PD, Sourlas A, Olivero J, Silverio D, Guzman E, Kosmas CE. Pharmacologic therapy of obesity: mechanisms of action and cardiometabolic effects. *Ann Transl Med* 2019;7(16):393–393.
57. Mehta A, Marso SP, Neeland IJ. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. *Obes Sci Pract* 2017;3(1):3–14.
58. Buchwald H. The evolution of metabolic/bariatric surgery. *Obes Surg* 2014;24:1126–35.
59. Thomusch O. History of obesity and metabolic surgery. In: *Principles of Metabolic Surgery*. Berlin Heidelberg:Springer 2012;3–12.
60. Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-yy levels after roux-en-y gastric bypass and sleeve gastrectomy a prospective, double blind study. *Ann Surg* 2008;247(3):401–7.
61. Grundy S et al. The National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Program: Gastrointestinal Surgery for Severe Obesity. 1991;9(1):1-20.
62. Medina ARD La, Noguera-Rojas W, Anitúa-Valdovinos MDM, Muñoz-Joachim C. Acute postgastric reduction surgery neuropathy and severe malnutrition after sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Surg Obes Relat Dis* 2011;7(1):119–21.
63. Kassir R, Debs T, Blanc P, Gugenheim J, Ben Amor I, Boutet C, et al. Complications of bariatric surgery: Presentation and emergency management. *Int J Surg* 2016;27:77–81.

64. Kheirvari M, Dadkhah Nikroo N, Jaafarinejad H, Farsimadan M, Eshghjoo S, Hosseini S, et al. The advantages and disadvantages of sleeve gastrectomy; clinical laboratory to bedside review. 2020;6.
65. Nadir I, Oğuz Dilek. Adipokinler. *Güncel Gastroenterol Derg* 2009;13/2 107
66. Lee H, Lee IS, Choue R. Obesity, inflammation and diet. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2013;16:143–52.
67. Katoh M, Katoh M. WNT signaling pathway and stem cell signaling network. *Clin Cancer Res*; 2007;13:4042–5.
68. Gordon MD, Nusse R. Wnt signaling: Multiple pathways, multiple receptors, and multiple transcription factors. *J Biol Chem* 2006;281:22429–33.
69. Jung TW, Kang C, Goh J, Chae SI, Kim HC, Lee TJ, et al. WISP1 promotes non-alcoholic fatty liver disease and skeletal muscle insulin resistance via TLR4/JNK signaling. *J Cell Physiol* 2018;233(8):6077–87.
70. Falls DL. Neuregulins: Functions, forms, and signaling strategies. *Exp Cell Res* 2003;284:14–30.
71. Chen LL, Peng MM, Zhang JY, Hu X, Min J, Huang QL, et al. Elevated circulating Neuregulin4 level in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2017;33(4).
72. Rega-Kaun G, Kaun C, Jaegersberger G, Prager M, Hackl M, Demyanets S, et al. Roux-en-Y-Bariatric Surgery Reduces Markers of Metabolic Syndrome in Morbidly Obese Patients. *Obes Surg* 2020;30(2):391–400.
73. Tutunchi H, Ostadrahimi A, Hosseinzadeh-Attar M-J, Miryan M, Mobasser M, Ebrahimi-Mameghani M. A systematic review of the association of neuregulin 4, a brown fat-enriched secreted factor, with obesity and related metabolic disturbances. *Obes Rev* 2020;21(2):12952.
74. Yuan M, Li W, Zhu Y, Yu B, Wu J. Asprosin: A Novel Player in Metabolic Diseases. *Front Endocrinol* 2020;0:64.
75. Mirabeau O, Perlas E, Severini C, Audero E, Gascuel O, Possenti R, et al. Identification of novel peptide hormones in the human proteome by hidden Markov model screening. *Genome Res* 2007;17(3):320–7.

76. Kim DK, Yun S, Son GH, Hwang JI, Park CR, Kim J II, et al. Coevolution of the spexin/galanin/kisspeptin family: Spexin activates galanin receptor type II and III. *Endocrinology* 2014;155(5):1864–73.
77. Kolodziejcki PA, Pruszyńska-Oszmałek E, Micker M, Skrzypski M, Wojciechowicz T, Szwarckopf P, et al. Spexin: A novel regulator of adipogenesis and fat tissue metabolism. *Mol Cell Biol Lipids* 2018;1863(10):1228–36.
78. Walewski JL, Berk PD. Obesity-related genes and their proteins and uses thereof (Google Patents). 2013.
79. Kumar S, Hossain MJ, Inge T, Balagopal PB. Roux-en-Y gastric bypass surgery in youth with severe obesity: 1-year longitudinal changes in spexin. *Surg Obes Relat Dis* 2018;14(10):1537–43.
80. Shuang-Yu L, Yu-Chen Z, Xiao-Mei Z, Wei-Dong C, Yan-Dong W. Emerging Roles of NPQ/Spexin in Physiology and Pathology. *Front Pharmacol* 2019;10(5).
81. Allagnat F, Fukaya M, Nogueira TC, Delaroché D, Welsh N, Marselli L, et al. C/EBP homologous protein contributes to cytokine-induced pro-inflammatory responses and apoptosis in β -cells. *Cell Death Differ* 2012;19(11):1836–46.
82. Wang M, Wey S, Zhang Y, Ye R, Lee AS. Role of the unfolded protein response regulator GRP78/BiP in development, cancer, and neurological disorders. *Antioxid Redox Signal* 2009;11.
83. Little E, Ramakrishnan M, Roy B, Gazit G, Lee AS. The glucose-regulated proteins (GRP78 and GRP94): Functions, gene regulation, and applications. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1994;4:1–18.
84. Kaufman RJ. Orchestrating the unfolded protein response in health and disease. *J Clin Invest* 2002;110(10):1389–98.
85. Lee AS. GRP78 Induction in Cancer: Therapeutic and Prognostic Implications. *Cancer Res* 2007;67(8):3496–9.
86. Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L, Furuhashi M, Vaillancourt E, Smith RO, et al. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science* 2006;313(5790):1137–40.

87. Xiao C, Giacca A, Lewis GF. Sodium phenylbutyrate, a drug with known capacity to reduce endoplasmic reticulum stress, partially alleviates lipid-induced insulin resistance and β -cell dysfunction in humans. *Diabetes* 2011;60(3):918–24.
88. Qiu H, Schlegel V. Impact of nutrient overload on metabolic homeostasis. *Nutr Rev* 2018;76(9):693–707.
89. Constantin A, Dumitrescu M, Nemezc M, Picu A, Smeu B, Guja C, et al. Sera of Obese Type 2 Diabetic Patients Undergoing Metabolic Surgery Instead of Conventional Treatment Exert Beneficial Effects on Beta Cell Survival and Function: Results of a Randomized Clinical Study. *Obes Surg* 2019;29(5):1485–97.
90. Walter P, Ron D. The Unfolded Protein Response: From Stress Pathway to Homeostatic Regulation. *Science* 2011;334(6059):1081–6.
91. A U, A S, H N, K O, T S, G W. Effects of changes in adipocyte hormones and visceral adipose tissue and the reduction of obesity-related comorbidities after laparoscopic sleeve gastrectomy in Japanese patients with severe obesity. *Endocr J* 2014;61(4):381–91.
92. World Health Organization. apps.who.int/iris/handle/10665/63854 Erişim tarihi: 18.10.2021
93. De Lorenzo A, Romano L, Di Renzo L, Di Lorenzo N, Cennamo G, Gualtieri P. Obesity: A preventable, treatable, but relapsing disease. *Nutrition* 2020;71.
94. Salminen P, Helmiö M, Ovaska J, Juuti A, Leivonen M, Peromaa-Haavisto P, et al. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss at 5 Years Among Patients With Morbid Obesity: The SLEEVEPASS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319(3):241–54.
95. Helmiö M, Victorzon M, Ovaska J, Leivonen M, Juuti A, Peromaa-Haavisto P, et al. Comparison of short-term outcome of laparoscopic sleeve gastrectomy and gastric bypass in the treatment of morbid obesity: A prospective randomized controlled multicenter SLEEVEPASS study with 6-month follow-up. *Scand J Surg* 2014;103(3):175–81.

96. Zhang X, Zhu C, Gao J, Mei F, Yin J, Bu L, et al. Gender difference in the relationship between serum uric acid reduction and improvement in body fat distribution after laparoscopic sleeve gastrectomy in Chinese obese patients: a 6-month follow-up. *Lipids Health Dis* 2018;17(1).
97. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Bariyatrik Cerrahi Kılavuzu 2019. www.temd.org.tr Erişim tarihi: 04.11.2021.
98. Li L, Wang Q, Qin C. Serum myonectin is increased after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Ann Clin Biochem* 2020;57(5):360–4.
99. Benaiges D, Flores-Le-Roux JA, Pedro-Botet J, Ramon JM, Parri A, Villatoro M, et al. Impact of restrictive (sleeve gastrectomy) vs hybrid bariatric surgery (Roux-en-Y gastric bypass) on lipid profile. *Obes Surg* 2012;22(8):1268–75.
100. Min T, Prior SL, Churm R, Dunseath G, Barry JD, Stephens JW. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy on Static and Dynamic Measures of Glucose Homeostasis and Incretin Hormone Response 4-Years Post-Operatively. *Obes Surg* 2020;30(1):46–55.
101. Mirr M, Owecki M. An Update to the WISP-1/CCN4 Role in Obesity, Insulin Resistance and Diabetes. *Medicina* 2021;57(2):1–7.
102. Maiese K, Chong ZZ, Shang YC, Wang S. Targeting disease through novel pathways of apoptosis and autophagy. *Expert Opin Ther Targets* 2012;16(12):1203–14.
103. Yaribeygi H, Atkin SL, Sahebkar A. Wingless-type inducible signaling pathway protein-1 (WISP1) adipokine and glucose homeostasis. *J Cell Physiol*. 2019;234(10):16966–70.
104. Barchetta I, Cimini FA, Capoccia D, De Gioannis R, Porzia A, Mainiero F, et al. WISP1 Is a Marker of Systemic and Adipose Tissue Inflammation in Dysmetabolic Subjects With or Without Type 2 Diabetes. *J Endocr Soc* 2017;1(6):660–70.
105. Liu D, Wang X, Zhang M, Tian J, Liu M, Jin T, et al. WISP1 alleviates lipid deposition in macrophages via the PPAR γ /CD36 pathway in the plaque formation of atherosclerosis. *J Cell Mol Med* 2020;24(20):11729–41.

106. Harari D, Tzahar E, Romano J, Shelly M, Pierce JH, Andrews GC, et al. Neuregulin-4: a novel growth factor that acts through the ErbB-4 receptor tyrosine kinase. *Oncogene* 1999 1817. 1999;18(17):2681–9.
107. Yan P, Xu Y, Wan Q, Feng J, Li H, Yang J, et al. Plasma Neuregulin 4 Levels Are Associated with Metabolic Syndrome in Patients Newly Diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus. *Dis Markers* 2018;2018.
108. Tutunchi H, Mobasser M, Aghamohammadzadeh N, Hooshyar J, Naeini F, Najafipour F. Serum neuregulin 4 (NRG-4) level and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A case-control study. *Int J Clin Pract* 2021;75(10).
109. Wang R, Zhou W, Zhu X, Zhou N, Yang F, Sun B, et al. Differences in Neuregulin 4 Expression in Children: Effects of Fat Depots and Obese Status. *Endocr Res* 2020;45(3):190–201.
110. Comas F, Martínez C, Sabater M, Ortega F, Latorre J, Díaz-Sáez F, et al. Neuregulin 4 Is a Novel Marker of Beige Adipocyte Precursor Cells in Human Adipose Tissue. *Front Physiol* 2019;10(1).
111. Kurek Eken M, Sahin Ersoy G, Yayla Abide C, Sanverdi İ, Devranoglu B, Kutlu T, et al. Association between circulating neuregulin 4 levels and metabolic, aterogenic, and AMH profile of polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol* 2019;39(7):975–80.
112. Miao Y, Qin H, Zhong Y, Huang K, Rao C. Novel adipokine asprosin modulates browning and adipogenesis in white adipose tissue. *J Endocrinol* 2021;249(2):83–93.
113. Lad N, Murphy AM, Parenti C, Nelson CP, Williams NC, Sharpe GR, et al. Asprosin impact on mitochondrial metabolism in obese adipose tissue, a tale of two depots? *Endocr Abstr* 2021;77.
114. Ugur K, Aydin S. Saliva and Blood Asprosin Hormone Concentration Associated with Obesity. *Int J Endocrinol* 2019;2521096.
115. Shemirani F, Djafarian K, Fotouhi A, Azadbakht L, Rezaei N, Chamari M, et al. Effect of Paleolithic-based low-carbohydrate vs. moderate-carbohydrate diets with portion-control and calorie-counting on CTRP6, Asprosin and metabolic markers

- in adults with metabolic syndrome: A randomized clinical trial. *Clin Nutr ESPEN* 2021;11
116. Bacopoulou F, Apostolaki D, Mantzou A, Doulgeraki A, Pałasz A, Tsimaris P, et al. Serum Spexin is Correlated with Lipoprotein(a) and Androgens in Female Adolescents. *J Clin Med* 2019;8(12).
 117. Amirpour M, Tarighat-Esfanjani A, Payahoo L, Jafarabadi MA, Razmi H, Mirzaei E, et al. Relationship between serum spexin levels and metabolic syndrome components in obese and normal weight people with or without diabetes. *Obes Med* 2021;24:100337.
 118. Kołodziejcki PA, Pruszyńska-Oszmałek E, Korek E, Sassek M, Szczepankiewicz D, Kaczmarek P, et al. Serum levels of spexin and kisspeptin negatively correlate with obesity and insulin resistance in women. *Physiol Res* 2018;67(1):45–56.
 119. Atabey M, Aykota MR, Özel Mİ, Arslan G. Short-term changes and correlations of plasma spexin, kisspeptin, and galanin levels after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Today* 2021;51(4):651–8.
 120. Chen T, Wang F, Chu Z, Sun L, Lv H, Zhou W, et al. Circulating Spexin Decreased and Negatively Correlated with Systemic Insulin Sensitivity and Pancreatic β Cell Function in Obese Children. *Ann Nutr Metab* 2019;74(2):125–31.
 121. Kumar S, Hossain J, Nader N, Aguirre R, Sriram S, Babu Balagopal P. Decreased Circulating Levels of Spexin in Obese Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(7):2931–6.
 122. Karaca A, Bakar-Ates F, Ersoz-Gulcelik N. Decreased Spexin Levels in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Med Princ Pract* 2018;27(6):549–54.
 123. Al-Daghri NM, Wani K, Yakout SM, Al-Hazmi H, Amer OE, Hussain SD, et al. Favorable Changes in Fasting Glucose in a 6-month Self-Monitored Lifestyle Modification Programme Inversely Affects Spexin Levels in Females with Prediabetes. *Sci Rep* 2019;9(1).
 124. Kumar S, Mankowski RT, Anton SD, Babu Balagopal P. Novel insights on the role of spexin as a biomarker of obesity and related cardiometabolic disease. *Int J Obes* 2021;45(10):2169–78.

125. Gregor MF, Hotamisligil GS. Thematic review series: Adipocyte Biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res* 2007;48(9):1905–14.
126. Kim OK, Jun W, Lee J. Mechanism of ER Stress and Inflammation for Hepatic Insulin Resistance in Obesity. *Ann Nutr Metab* 2015;67(4):218–27.
127. Wang H, Shi X, Qiu M, Lv S, Liu H. Hydrogen Sulfide Plays an Important Protective Role through Influencing Endoplasmic Reticulum Stress in Diseases. *Int J Biol Sci* 2020;16(2):264–71.
128. Düzgün A, Alaçam H, Okuyucu A. Endoplazmik retikulum stresi ve katlanmamış protein cevabi. *Ondokuz Mayıs Univ Tıp Derg* 2012;29(2):95–100.
129. Liu C Y, Schroder M, Kaufman RJ. Ligand-independent dimerization activates the stress response kinases IRE1 and PERK in the lumen of the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 2000;275(32):24881–5.
130. Sharma NK, Das SK, Mondal AK, Hackney OG, Chu WS, Kern PA, et al. Endoplasmic reticulum stress markers are associated with obesity in nondiabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(11):4532–41.
131. Ezquerro S, Becerril S, Tuero C, Méndez-Giménez L, Mocha F, Moncada R, et al. Role of ghrelin isoforms in the mitigation of hepatic inflammation, mitochondrial dysfunction, and endoplasmic reticulum stress after bariatric surgery in rats. *Int J Obes.* 2020;44(2):475–87.
132. Gregor MF, Yang L, Fabbrini E, Mohammed BS, Eagon JC, Hotamisligil GS, et al. Endoplasmic reticulum stress is reduced in tissues of obese subjects after weight loss. *Diabetes* 2009;58(3):693–700.
133. Tsutsumi A, Motoshima H, Kondo T, Kawasaki S, Matsumura T, Hanatani S, et al. Caloric restriction decreases ER stress in liver and adipose tissue in ob/ob mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;404(1):339–44.
134. López-Domènech S, Abad-Jiménez Z, Iannantuoni F, de Marañón AM, Rovira-Llopis S, Morillas C, et al. Moderate weight loss attenuates chronic endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction in human obesity. *Mol Metab* 2019;19:24–33.

135. DuRose JB, Tam AB, Niwa M. Intrinsic capacities of molecular sensors of the unfolded protein response to sense alternate forms of endoplasmic reticulum stress. *Mol Biol Cell* 2006;17(7):3095–107.
136. Rutkowski DT, Kaufman RJ. That which does not kill me makes me stronger: adapting to chronic ER stress. *Trends Biochem Sci* 2007;32(10):469–76.