

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**OBEZİTE CERRAHİSİ GEÇİRMİŞ HASTALARDA DNA TAMİRİ
İLİŞKİLİ LNCRNA-P5549 EKSPRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. EZGİ DOĞA YORAN**

**DANIŞMAN
DOÇ.DR. MUHAMMED RAŞİD AYKOTA**

DENİZLİ - 2023

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

OBEZİTE CERRAHİSİ GEÇİRMİŞ HASTALARDA DNA TAMİRİ
İLİŞKİLİ LNCRNA-P5549 EKPREZYONUNUN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. EZGİ DOĞA YORAN

DANIŞMAN
DOÇ.DR. MUHAMMED RAŞİD AYKOTA

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 21-07-2022 tarih ve 2022TIPF023 no'lu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım hocalarım başta Ana Bilimdalı Başkanı Prof. Dr. Uğur Sungurtekin olmak üzere, Prof. Dr. Akın Özden, Prof. Dr. Ergün Erdem, Prof. Dr. Burhan Kabay, Prof. Dr. Murat Özban, Prof.Dr. Onur Birsen, Doç. Dr. Sevda Yılmaz, tez danışmanım Doç. Dr. Muhammed Raşid Aykota ve Dr. Öğr. Üyesi Utku Özgen'e teşekkürlerimi borç bilirim.

Tez çalışmam esnasında yardımlarını esirgemeyen Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD öğretim üyeleri Doç. Dr. Selda Şimşek ve Dr. Öğr. Üyesi Buket Urgancı Er'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan başta Uzm. Dr. Mesut Eker, Uzm. Dr. Samet Demirci ve Uzm. Dr. Taha Yasin Baran olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma; genel cerrahi servis, poliklinik ve ameliyathanede görev yapan hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Beni hayatım boyunca iyi ve kötü günlerde destekleyen, koşullar ne olursa olsun her zaman yanımda olan ve bu gururuma ortak olan anneme, babama ve kardeşime minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
TABOLAR DİZİNİ.....	vii
ÖZET.....	viii
İNGİLİZCE ÖZET.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Obezite.....	3
2.1.1 Obezite tanımı ve sınıflandırması.....	3
2.1.2 Obezite epidemiyolojisi.....	3
2.1.3 Obezite etiyolojisi ve patogenezi.....	5
2.1.4 Obeziteye eşlik eden hastalıklar.....	5
2.1.5 Obezite tedavisi.....	8
2.1.6 Bariatrik cerrahi.....	8
2.2 Kodlamayan RNA'lar (NcrRNA'lar).....	11
2.2.1 Uzun kodlamayan RNA'lar (LncRNA'lar).....	12
2.2.2 LncRNA'ların hastalıklarla ilişkisi.....	14
2.2.3 LncRNA'ların obezite ve insulin direnci ile ilişkisi.....	14
2.3. Timin DNA Glikozilaz (TDG).....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1 Serum RNA izolasyonu.....	18
3.2 cDNA sentezi.....	19
3.3 Ekspresyon analizi.....	19
3.4 İstatistiksel analiz.....	20
4. BULGULAR.....	21
4.1 Hastaların antropometrik ve metabolik özellikleri.....	21
4.2 Ekspresyon analizleri.....	22
4.3 Hasta değişkenleri ve ekspresyon analizlerinin korelasyonları.....	22
5. TARTIŞMA.....	25
6. SONUÇ.....	32
KAYNAKLAR.....	33

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ASA: American Society of Anesthesiologists
ASMBS: American Society of Metabolic and Bariatric Surgery
BER: Baz eksizyon onarımı
BPD: Biliyopankreatik diversiyon
CRP: C-reaktif protein
DNA: Deoksiribonükleik asit
DS: Duodenal switch
FGFR-1: Fibroblast Growth Factor Receptor-1
GÖRH: Gastroözofageal reflü hastalığı
GLP-1: Glucagon like peptid-1
HDL: High density lipoprotein
HOMA-IR: Homeostatic model assesment for insulin resistance
IL: İnterlökin
İVA: İdeal vücut ağırlığı
LCT: Lactaz
LDL: Low density lipoprotein
LncRNA: long non-coding RNA
LSG: Laparoskopik sleeve gastrektomi
MC4R: Melanocortin receptor 4
miRNA: MicroRNA
MMR: Mismatch onarımı
MTNR1 β : Melatonine receptor 1 β
NASH: Non-alkolik steatohepatit
NAYKH: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
ncRNA: non-coding RNA
NER: Nükleotit eksizyon onarımı
OSAS: Obstrüktif uyku apne sendromu
PKOS: Polikistik over sendromu
ROS: Reaktif oksijen radikalleri
RNA: Ribonükleik asit
RYGB: Roux-en-Y gastrik bypass
SHBG: Sex hormone binding globulin
SRA: steroid receptor RNA activator
TDG: timin-DNA glikozilaz

T2D/DM: Tip 2 Diyabet

TLR4: Toll like receptor 4

TNF- α : Tumor necrosing factor- α

UCP-1: Uncoupling protein-1

VKÍ: Vücut kitle indeksi

VLDL: Very low density lipoprotein

WHO: World Health Organisation

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo-1 Bariyatrik cerrahi endikasyonları ve kontrendikasyonları.....	9
Tablo-2 cDNA sentezi için hazırlanan reaksiyon karışımı.....	19
Tablo-3 Real-Time PCR reaksiyon karışımı.....	20
Tablo-4 Katılımcıların antropometrik ve metabolik özellikleri.....	21
Tablo-5 TDG ve lncRNA-p5549'un preoperatif ve postoperatif ekspresyon değişimleri.....	23

ÖZET

Obezite cerrahisi geçirmiş hastalarda DNA tamiri ilişkili lncRNA-p5549 ekspresyonunun araştırılması

Dr. Ezgi Doğa Yoran

Obezite Tip 2 diyabet, koroner kalp hastalığı ve kanser riskini arttıran ve sonuçta artmış mortaliteyle ilişkili bir halk sağlığı sorunudur. Bu komorbiditelerin hiperinsülinemi, kronik inflamasyon ve ROS (reaktif oksijen radikalleri) kaynaklı sinyaller nedeniyle geliştiği düşünülmektedir. Son dönemde epigenetik faktörlerin obezite ve komorbiditelerinin gelişimine etkisi üzerinde durulmaktadır. Bu çalışmada lncRNA-p5549 ve ilişkili gen TDG ekspresyonlarının obezite, neden olduğu metabolik- inflamatuvar durum ve bariyatrik cerrahi ile ilişkisi araştırılmıştır. Obez bireylerde artmış lncRNA ve TDG gen ekspresyonu bariyatrik cerrahi sonrası sağlıklı kontrol seviyesine inmiş bulunmaktadır. lncRNA-p5549 ve DNA tamiri ile ilişkili TDG gen ekspresyonunun cerrahi sonrası azalması bariyatrik cerrahinin DNA hasarını azalttığını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: obezite, bariyatrik cerrahi, sleeve gastrektomi, lncRNA-p5549, TDG, DNA hasarı

SUMMARY

Investigation of DNA repair-associated lncRNA-p5549 expression in patients who have undergone bariatric surgery

Dr. Ezgi Doğa Yoran

Obesity is a public health problem that increases the risk of Type 2 diabetes, coronary heart disease and cancer, and is associated with increased mortality. These comorbidities are thought to develop due to hyperinsulinemia, chronic inflammation and ROS-induced signals. Recently, the effect of epigenetic factors on the development of obesity and its comorbidities has been emphasized. In this study, the relationship of lncRNA-p5549 and related gene TDG expressions with obesity, the metabolic-inflammatory condition it causes and bariatric surgery were investigated. Increased lncRNA and TDG gene expression in obese individuals have decreased to healthy control levels after bariatric surgery. The post-surgical reduction of lncRNA-p5549 and TDG gene expression associated DNA repair suggests that bariatric surgery reduces DNA damage.

Keywords: obesity, bariatric surgery, sleeve gastrectomy, lncRNA-p5549, TDG, DNA damage

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, kalori alımı ve harcanması arasındaki farktan kaynaklanıp vücuttaki fazla enerjinin yağ birikimine neden olmasıyla gelişmektedir. Dünya genelinde yaklaşık 700 milyon obez birey olduğu düşünülmektedir. 2030 yılına kadar 2,16 milyar insanın (%38) fazla kilolu, 1,12 milyar insanın (%10) obez olarak değerlendirileceği öngörülmektedir (1).

Obezite, birçok ciddi hastalığın gelişmesinde önemli bir risk faktörüdür. Bunlar arasında en büyük payı diyabet ve koroner kalp hastalıkları oluşturmaktadır. Obezitenin tedavisi, özellikle morbid obezitesi olan hastalar ($VKI > \%40$) için pahalı ve zaman alıcıdır. Bariatrik cerrahi, uzun etkili sonucu ve düşük riski nedeniyle tercih edilen tedavi olarak sunulmaktadır. Bu amaçla farklı etkinlikler gösteren farklı cerrahi teknikler geliştirilmiştir (2). En sık tercih edilen operasyonlar laparoskopik sleeve gastrektomi (3) ve Roux-en-Y gastrik by-pass'tır (4).

Kodlanmayan RNA'lar (ncRNA) fizyolojik ve patofizyolojik durumlarda ilgili transkripsiyonel faktörler olarak ortaya çıkmıştır; bu nedenle kullanımları ile gen susturulması terapötik bir strateji olarak kullanılabilir (5). Genom çalışmalarında gösterildiği gibi, insan genomunda farklı ncRNA türleri vardır; mikro RNA (miRNA), uzun kodlanmayan RNA (lncRNA), vb. (6). Uzun bir süre, genomun transkripsiyonel "gürültüsü" olarak kabul edilmelerine rağmen, son yıllarda yapılan çalışmalar ile lncRNA'lar öne çıkmaya başlamıştır (7). lncRNA'lar, genomda çok sayıda bulunan 200'den fazla nükleotide sahip RNA molekülleri olarak tanımlanır. lncRNA'lar gen ekspresyonunu düzenleyen yeni bir RNA sınıfı oluşturur; ilgili hücresel fonksiyonlara ait birkaç genin ekspresyonunun düzenlenmesinde yer alırlar. Ayrıca kromatin yeniden şekillenmesinin yanı sıra transkripsiyon sonrası regülasyonda da yer alırlar (8). Son yıllarda, obezite ve komorbiditelerinin gelişimine daha fazla yakınlık oluşturduğu ve çevresel etmenlerle arasında bir bağlantı olduğu düşünülerek çalışmalar epigenetiğe odaklanmaktadır (7). Bu çalışmalar, epigenetik modifikasyonları obezite gibi hastalıklar için erken prognostik belirteçler olarak önermekle birlikte, metabolik bir bozukluk geliştirme riskine ve kişiselleştirilmiş hastalık önleme ve tedavi stratejilerinin tasarlanmasına bağlı olarak bireyselleştirilmesini sağlamaktadır (9). Bariatrik cerrahi sonrası lncRNA ekspresyonunun modülasyonunu az sayıda çalışma araştırmış ve bunların çoğu hayvan modellerinde gerçekleştirilmiştir. Metabolizma ve endokrin regülasyonu ile ilgili değişen ekspresyonlarının araştırılması, obezite için

potansiyel terapötik hedeflerin tanımlanması için daha fazla araştırma yapılmasını gerektirmektedir (10).

Artan VKİ'nin daha yüksek DNA hasarı ile ilişkili olduğu daha önce yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir, ancak kilo kaybı ve DNA hasarının olası azalması ile ilgili veriler şu ana kadar yetersizdir. Bunun nedeni, etkili kilo kaybının insan çalışma gruplarında başarılması ve sürdürülmesinin çok zor olması ve / veya DNA hasarının azaltılmasının sadece büyük kilo kaybından sonra ortaya çıkması veya yalnızca çok yüksek VKİ olan kişilerde saptanabilmesinden kaynaklanabilir. Bu nedenle cerrahi müdahalenin DNA hasarının azaldığını gösterebilecek en etkili seçenek olduğunu düşündürmüştür (11).

Sun ve ark. (2016) yaptığı bir çalışmada dolaşımda olan lncRNA-p5549, lncRNA-p21015 ve lncRNA-p19461 obez bireylerin sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında ekspresyonlarının down-regüle olduğu görülmüştür (10). LncRNA'lar ve birlikte eksprese olan mRNA'ların DNA hasarına cevapta rol oynadığı yine bu çalışmada biyoinformatik olarak öngörülmüştür. lncRNA-p5549, DNA onarımı, DNA demetilasyonu ve transkripsiyonel düzenlemeye dahil olan timin-DNA glikosilaz (TDG) ile ilişkilendirilmiştir (12).

Bu çalışma ile obezite ameliyatı öncesi, sonrası ve sağlıklı bireylerin kan örneklerinden total RNA izolasyonu gerçekleştirip, lncRNA-p5549'u ve ilişkili gen TDG ekspresyonunu araştırarak DNA hasarı açısından bu 3 grubun karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.OBEZİTE

2.1.1.Obezitenin Tanımı ve Sınıflandırması

Obezite sağlığa kötü yönde etki eden aşırı yağ dokusu kütlesi durumu olarak tanımlanır. Yağ kütlesinin doğrudan ölçümü rutin klinik uygulamada kolayca uygulanamadığı için genellikle vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılır. VKİ ağırlık/boy² (kg/m²) olarak hesaplanır. VKİ tanımları belirli morbiditeler ve mortalite ile olan ilişkilere dayalı olarak oluşturulmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 30 kg/m²'lik bir VKİ'yi obezite için sınır noktası olarak tanımlarken, 25 ile 30 kg/m² arasında değerlere sahip bireyler fazla kilolu olarak sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflamaya göre VKİ 30-34.9 arası 1. derecede obez, VKİ 35-39.9 arası 2. derecede obez ve VKİ >40 olanlar 3. derecede obez olarak kabul edilmektedir (13).

Genel olarak kadınlar, özellikle kalçalar, uyluklar ve üst kollar olmak üzere deri altı dokularında daha fazla yağ depolarken, erkekler karın içi, gövde ve deri altı bölgelerinde yağ depolamaya daha yatkındır. Bel-kalça oranının ölçülmesiyle basit bir yağ dağılımı ölçümü sağlanır. Bir kişinin ne kadar obez olduğundan bağımsız olarak kadınlarda >0.9 ve erkeklerde >1.0 bel-kalça oranı, tip 2 diyabet ve dislipidemi gibi olumsuz sonuçlarla ilişkilidir (13).

2.1.2.Obezite Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 2016 yılında 18 yaşından büyük yetişkinlerin %39'u aşırı kilolu ve %13'ü obez olarak sınıflandırılmıştı (1). DSÖ'ye göre aynı yıl 5-19 yaş aralığındaki 340 milyon çocuk da aşırı kilolu veya obez olarak sınıflandırıldı.

Türkiye obezite yaygınlığında Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) ülkeleri arasında dünyada üçüncü ülke durumuna gelmiştir. 15 yaş ve üstündeki obez bireyler 2019 yılında %21,1 oranına ulaşmıştır (14).

2.1.3.Obezite Etiyolojisi ve Patogenezi

Obezitede enerji dengesi bozulmuştur. Kültürel, psikolojik, yüksek enerjili diyet, fiziksel inaktivite, sedanter yaşam tarzı gibi çevresel etmenler ile yeme bozuklukları obezite gelişimini hızlandırmaktadır (15).

Genetik faktörlerin insanları adipoziteye yatkın hale getirmede önemli bir rol oynadığı tek yumurta ikizlerini karşılaştıran çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Farklı ailelerde büyümüş tek yumurta ikizlerinin yetişkin yaşamlarındaki yağlanma derecesinin ikizler arasında çok benzer olması, ancak birlikte büyüdükleri evlatlık kardeşleriyle hiçbir şekilde ilişkili olmaması anlamlıdır (16).

MC4R (melanokortin 4 reseptörü), ghrelin reseptör, LCT (laktaz), MTNR1B (melatonin reseptör 1 B), TLR4 (toll like reseptör 4) ve LEP/LEPR (leptin/leptin reseptörü) gibi birçok genin obezitede rol oynadığı gösterilmiştir (17).

Gıda eksikliğinin obeziteye en yatkın bireyde bile obeziteyi sınırlandırması çevrenin obezitedeki kilit etkisini kanıtlar. Çevresel toksinler ve diyet obeziteyle ilişkili genlerde epigenetik değişikliklere yol açarak obeziteye duyarlılığı etkilemektedir.

Kültürel faktörler hem diyetin bileşimi hem de fiziksel aktivite seviyesindeki değişikliklerle ilgilidir. Sanayi toplumlarında yoksul kadınlar arasında obezite daha yaygınken, az gelişmiş ülkelerde daha varlıklı kadınlar arasında obezite daha sıktır. Çocuklarda obezite, televizyon izleyerek geçirilen zamanla ilişkilidir.

Diyet bileşiminin obezitedeki rolü tartışmalıdır. Yüksek yağlı diyetlerin basit hızla emilen karbonhidratlarla birleştirildiğinde obeziteyi artırabileceği görülmektedir (18).

Obezite yağ hücrelerinde hipertrofi ve inflamasyona yol açarak adipokin salgılanmasında değişiklik meydana getirir. Beyaz adipoz doku cilt altında bulunan ve enerji depolanmasından sorumlu adipoz dokudur. Bej yağ dokusu da bir miktar termojenik etkisi olan bir dokudur. Bu iki doku cilt altı dışında organlar ve iskelet kaslarında ektopik olarak birikerek hafif dereceli inflamasyona ve insülin rezistansına neden olur (19). Adipositler inflamasyona neden olan birçok faktör salgılar (Adiponektin, leptin, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), C-reaktif protein (CRP) vb.) (20). Kahverengi adipoz doku enerji harcanmasından sorumlu servikal ve supraklaviküler bölgelerde biriken yağ dokudur. Burada üretilen Uncoupling protein 1 (UCP 1) enerji harcanmasını sağlayan esas proteindir (21).

Hayvan çalışmalarında bağırsak mikrobiyomundaki değişikliklerin enerji dengesini değiştirme kapasitesine sahip olabileceği gösterilmiştir (22).

Bunlar dışında hem epidemiyolojik korelasyonlar hem de deneysel veriler uyku yoksunluğunun obeziteye yol açtığını göstermektedir (23).

2.1.4.Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar

Obezite normal kilolu bireylere kıyasla, tüm nedenlere bağlı (çoğunlukla kardiyovasküler nedenler) ölüm riskinde %50-100'lük bir artışla ilişkilidir. Obezite ve aşırı kilo, Amerika Birleşik Devletleri'nde önlenebilir ölümlerde ikinci sıradadır ve yılda 400.000 ölümden sorumludur (24). VKİ arttıkça mortalite oranları artar. Orta derecede obez bir bireyin yaşam beklentisinin 2-5 yıl, VKİ>45 olan 20-30 yaşındaki bir erkekinkinin ise 13 yıl kısalacağı gösterilmiştir (25).

2.1.4.1.İnsülin Direnci ve Tip 2 DM

Hiperinsülinemi ve insülin direnci kilo alımıyla artıp kaybıyla azalan yaygın bir durumdur. İnsülin direnci karın içi yağ ile bağlantılıdır. Yağ, kas ve karaciğerde obezite ve insülin direnci arasındaki moleküler bağlantılar uzun yıllardır araştırılmaktadır. Son yıllarda üç ana hipotez geliştirilmiştir: (1) "İnflamatuar hipotez" obezitede yağ dokusuna sızan makrofajlar tarafından üretilen inflammatuar moleküllerin insüline duyarlı dokularda ve β -hücrelerinde patolojik değişiklikler oluşturduğu kronik bir inflamasyon durumu oluşturduğunu ileri sürer. (26) "Lipid taşma hipotezi" yağ dokusunun yağ depolamak için sınırlı kapasitesi olması nedeniyle obezitenin ektopik lipid depolarında artışa neden olabileceğini öngörür. Lipid bileşenleri ve metabolitleri periferik hücrelerde sitotoksik etkiler gösterebilir. (3) "Adipokin hipotezi" beyaz adipoz hücrelerin bir endokrin organ olarak işlev görerek çeşitli hormonlar salgılaması temel özelliğidir. Genişlemiş yağ depoları endokrin faktörlerin disfonksiyonel sekresyonuna neden olabilir. Böylece insülin hedef dokuları metabolik olarak zarara uğrar ve insülin üreten β -hücrelerinde patolojik değişiklikler meydana gelir (27).

Yüksek insülin direnci prevalansına rağmen çoğu obez bireyde diyabet gelişmez. Bununla birlikte obezite, diyabet gelişiminde risk faktörüdür. Tip 2 diyabet hastalarının yaklaşık %80'i obezdır. Kilo kaybı ve egzersiz insülin duyarlılığını arttırarak glukoz kontrolünü iyileştirir.

2.1.4.2.Üreme Bozuklukları

Obezitede testosteron düzeyi düşer ve hipogonadizmle ilişkilidir. Kilo kaybıyla testosteron düzeyi artmaktadır. Kilosu ideal vücut ağırlığının (İVA) %160'ından fazla olan erkeklerde, plazma testosteronu ve seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) genellikle azalır ve östrojen seviyeleri (adipoz dokuda adrenal androjenlerin dönüşümünden elde edilir) artar. Jinekomasti görülebilir. Bununla birlikte bu bireylerin çoğunda maskülinizasyon, libido, potens ve spermatogenez korunmuştur.

Obezite menstrual siklus anormallikleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu kadınlardaki bulgular androjen üretiminin artması, SHBG'nin azalması ve androjenin östrojene periferik dönüşümünün artmasıdır.

Polikistik over sendromu (PKOS) reproduktif dönemdeki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluklardan biridir. PKOS'ta tip 2 diyabet, HT, lipid bozuklukları, KVS hastalıkları, meme ve endometrium kanseri gibi hastalıkların gelişme riski artar. Polikistik over sendromlu kadınların %40'ı obezdir. Obez olmayan ancak PKOS'u olan kadınların büyük çoğunluğu da aynı zamanda insüline dirençlidir. İnsülin direncinin hem obez hem de zayıf bireylerde PCOS'a neden olduğu gösterilmiştir (28). PKOS'lu obez kadınlarda kilo vermeye genellikle normal siklus sağlanır.

Androstenedionun östrojene dönüşümünün artması nedeniyle postmenopozal obez kadınlarda uterus kanseri insidansı artmıştır (29).

2.1.4.3.Kardiyovasküler Hastalıklar

Framingham Çalışması, obezitenin kardiyovasküler sistem hastalıkları insidansı (koroner hastalık, inme ve KKY dahil) için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (30). Bel-kalça oranı bu riskin en iyi göstergelerinden biridir. Özellikle abdominal obezite aterojenik lipid profili ile ilişkilidir. LDL kolesterol, VLDL kolesterol ve trigliserid artar, HDL kolesterol ve vasküler koruyucu adipokin "adiponektin" seviyeleri azalır.

Obezite hipertansiyon ile de ilişkilidir. Obezite kaynaklı hipertansiyon, artan periferik direnç ve kalp debisi, artan sempatik sinir sistemi tonusu, artan tuz duyarlılığı ve insülin aracılı tuz tutulması ile ilişkilidir. Genellikle kilo kaybına yanıt verir.

2.1.4.4.Pulmoner Hastalıklar

Obezitenin neden olduğu pulmoner sistem patolojileri azalmış göğüs duvarı kompliyansı, artan solunum işi, artan metabolik hıza bağlı olarak artan dakika ventilasyonu ve azalmış fonksiyonel rezidüel kapasite ve ekspiratuar rezerv hacmidir.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS), uykuda parsiyel ya da tam üst solunum yolu obstrüksiyonlarının tekrarlaması ile karakterize, hipoksi-reoksijenizasyona neden olan bir sendromdur. Hipertansiyon ile birlikte olabilir. Kilo kaybı ile iyileşme sağlanır.

2.1.4.5.Hepatobiliyer Hastalıklar

Obezitenin non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sanayileşmiş ülkelerde karaciğer hastalığının en yaygın nedenlerinden biri obezitedir. Obeziteyle meydana gelen inflamasyon ve insülin direnci NAYKH için risk faktörüdür. NAYKH inflamatuvar non-alkolik steatohepatite (NASH), nadiren de siroz ve hepatoselüler karsinomaya ilerler (31). Steatoz tipik olarak kilo kaybını takiben düzelir.

Obezitede kolesterolün biliyer sekresyonunun artması, safranin aşırı doyması neticesinde özellikle kolesterol safra taşları olmak üzere yüksek safra taşı insidansı görülmektedir.

2.1.4.6.Kanser

2002 yılında Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı birçok kanser tipi ve obezite arasındaki ilişkiyi vurgulamıştır. Özellikle kolon, postmenapozal meme, endometriyum, böbrek ve özofagus kanserleri öne çıkmaktadır (32). Ek olarak obezite kanser tedavisinde kötü prognoz ve artmış mortaliteyle ilişkilidir. Son çalışmalar VKİ'deki her 5 kg/m²'lik artışla tüm nedenlere bağlı ölümlerde %30, kansere bağlı ölümlerde %10'luk bir artış olduğunu göstermiştir (33). Kanser ve obezite arasındaki ilişki multifaktöriyeldir. İnsülinin artması IGF-1 yolağını devreye sokarak kanserli hücrelerin artışına sebep olur (34). Kolon, meme ve prostat kanseri leptin düzeyleri ile pozitif; endometriyum, kolon, meme ve prostat kanseri adiponektin düzeyleri ile negatif korelasyon göstermiştir (35).

2.1.4.7.Kemik, Eklem ve Deri Hastalıkları

Obezite mekanik etkiye ek olarak sinoviyal patolojiye neden olan inflamatuvar yolakların aktivasyonu nedeniyle osteoartrit riskinde artışla beraberdir.

Boyun, dirsekler ve dorsal interfalangeal boşluklardaki deri kıvrımlarının koyulaşması ve kalınlaşması ile kendini gösteren akantozis nigrikans da obezite ile ilişkilidir. Altta yatan insülin direncine bağlıdır ve kilo kaybıyla azalır. Deri kıvrımlarında geçirgenliğin artmasıyla mantar ve maya enfeksiyonları riski artar.

Son olarak obezlerde venöz staz artmıştır.

2.1.5.Obezitenin Tedavisi

Tedavinin birincil hedefleri, obezite ile ilişkili komorbid durumları ve yaşam kalitesini iyileştirmek, obezite ile ilişkili komplikasyonların gelişme riskini azaltmaktır.

Obezite tedavisi her zaman yaşam tarzı değişiklikleri ile başlar ve VKİ risk kategorisine bağlı olarak farmakoterapi veya bariatrik cerrahiyle devam eder.

Bariatrik cerrahi obezitenin kontrolünde, yalnızca zaman içinde etkili ve sürekli kilo kaybı açısından değil, aynı zamanda ilişkili komorbiditelerin ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi açısından da çok etkili bir tedavi yöntemidir (36).

2.1.6.Bariatrik Cerrahi

Amerikan Metabolik ve Bariatrik Cerrahi Derneği'nin (ASMBS) 2022 tarihli raporuna göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık vakaların %25-%30'unu RYBG (Roux-Y gastrik bypass), %50-%60'ını SG (Sleeve Gastrektomi) oluşturmaktadır (37). LAGB (Laparoskopik Ayarlanabilir Gastrik Bant) vakaların %10'unun altındadır. DS'li (Duodenal Switch) veya DS'siz BPD (Biliyo-pankreatik Diversiyon) ise vakaların %1-%2'sinden daha azında kullanılmaktadır.

Tablo-1. Bariyatrik cerrahi endikasyonları ve kontrendikasyonları (38, 39).

Endikasyonlar	<ul style="list-style-type: none">• Vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 35 kg/m² olan bireylere, eşlik eden hastalıkların varlığı, yokluğu veya ciddiyeti ne olursa olsun cerrahi önerilir.• T2D ve VKİ ≥ 30 kg/m² olan hastalarda cerrahi önerilir.• Metabolik hastalığı olan ve VKİ 30-34,9 kg/m² olan cerrahi olmayan yöntemlerle önemli veya kalıcı kilo kaybı veya komorbiditede iyileşme sağlanamayan bireylerde cerrahi düşünülmelidir.• Asya popülasyonunda VKİ ≥ 25 kg/m² klinik obeziteyi gösterir. VKİ $\geq 27,5$ kg/m² olan bireylere cerrahi önerilmelidir.
Kontrendikasyonlar	<ul style="list-style-type: none">• Cerrahi risk taşıyan ASA IV hastalar• Alkol veya madde bağımlılığı• Aktif malign hastalık bulunması• Kontrolsüz bulimia• Bozulmuş zihinsel kapasite, majör depresyon, psikoz• Barret özofagus (rölatif)• Obeziteye yol açabilen geri dönüşlü endokrin veya diğer hastalıklar• Sosyal desteğin olmaması, kötü şartlarda bakım olanaklarına sahip olunması

2.1.6.1 Laparoskopik Ayarlanabilir Gastrik Bant (LAGB)

Restriktif bir yöntemdir. Proksimal midenin etrafına şişirilebilir bir silikon halka yerleştirilir. Bant bandın sıkılığının ayarlanmasını sağlayan rezervuar sistemine bağlıdır.

Hastalarda normal sindirim ve absorpsiyon devam eder. Geçirilmiş Nissen fundoplikasyonu gibi üst mide ameliyatı ve ciddi GÖRH (gastroözofageal reflü hastalığı) bu ameliyatın rölatif kontrendikasyonlarıdır.

LAGB sonrası mide prolapsusu, bant kayması, bant erozyonu, port ve tüp komplikasyonları görülebilir.

2.1.6.2 Laparoskopik Roux-en-Y Gastrik Bypass (RYGB)

Operasyonun en büyük özelliği kalan küçük mide poşunun (<20cc) distal mideden tamamen ayrılmış olmasıdır. Proksimal jejunumun Roux bacağı yukarı getirilip mide poşuna anastomoz yapılır.

Ghrelinin düzeyi azalır ve açlık hissi azalır. Duodenumun bypass edilmesi villüs hiperplazisini uyaran, GLP-1 sekresyonunu arttıran ve böylece glukoz metabolizmasını geliştiren ince ve kalın barsağın inkretin salgılayan hücrelere besin maruziyetini artırır. Anastomoz kaçağı, anastomoz darlığı, internal herniasyon gelişebilir. En sık görülen komplikasyon demir eksikliğidir. B12 eksikliği de sıktır.

RYGB için göreceli kontrendikasyonlar, geçirilmiş gastrik cerrahi, önceki antireflü cerrahisi, ciddi demir eksikliği anemisi, gelecekte devam eden sürveyans gerektiren distal gastrik veya duodenal lezyonlar ve ciddi displazili Barrett özofagus'tur.

2.1.6.3 Laparoskopik Sleeve Gastrektomi

SG'ye omentumun diseksiyonu ile başlanır. Omentum pilorun 2,5–4 cm proksimalinden başlanarak kardioözefagial bileşkede his açısına kadar büyük kurvaturdan ayrılır. Açlık hormonu olarak da bilinen ghrelinin salgılandığı mide fundusunu tamamen rezeke edebilmek için omentum sol diyaframatik krusa kadar serbestleştirilir. Anestezist ortalama 36 French (1,2 cm) kalibrasyonunda orogastrik tüpü mideye yerleştirir. Mide rezeksiyonu stapler yardımıyla yapılır.

SG teknik olarak daha kolay olması ve malabsorbsiyon olmaması nedeniyle tercih sebebidir. Restriktif etkinin yanında ghrelinin seviyesi azalarak iştah azaltmakta ve metabolik iyileşme sağlamaktadır. Pilor korunduğu için dumping sendromu oluşmaz. Stapler hattından kaçaklar görülebilir. Kaçak genellikle distalde artan intraluminal basınç nedeniyle mide proksimal kısmındadır.

Uzun süreli şiddetli GÖRH'ı olan hastalar, SG'nin anatomik konfigürasyonu nedeniyle bu prosedür için iyi bir aday değildir. Barret özofagusu da gelecekteki özofagus displazisi potansiyeli ve özofagus rekonstrüksiyonu için sağlam bir mideye ihtiyaç duyulması nedeniyle kontrendikasyondur.

2.1.6.5 Biliopankreatik Diversiyon ile birlikte Duodenal Switch (BPD ve DS)

BPS ve DS süper obez hastalara veya kilo kaybı ya da metabolik kontrol için yapılan diğer ameliyatların başarısız olduğu hastalara yapılır. Ameliyat sonrası malabsorbsiyon yoluyla kilo kaybı sağlanmaktadır. Ameliyatta mide duodenumdan ayrılarak tüp şekline getirilir. Ileum distal 200 cm'den mideye anastomoz edilir.

Nutrsiyonel komplikasyonlar en sık görülen komplikasyondur (protein malabsorbsiyonu).

2.2 KODLANMAYAN RNA'LAR (NCRNA)

Bir organizmada bulunan tüm hücre tiplerinde genetik bilgi aynı olmakla birlikte işlevleri farklıdır. Farklı fenotipleri oluşturan mekanizma genomların epigenetiğidir. Bu kavram ilk olarak 1940'larda Conrad Waddington tarafından tanımlandı. Waddington epigenetiği "genler ve fenotipe yol açan ürünleri arasındaki nedensel etkileşimleri inceleyen biyoloji dalı" olarak tanımlamıştır (40). Şimdilerde epigenetik yaygın olarak "mitotik ve/veya mayotik olarak kalıtsal olan ve DNA sekansında bir değişiklik anlamına gelmeyen genetik fonksiyondaki değişikliklerin incelenmesi" olarak kabul edilmektedir (41). Genom değişmez kabul edilse de epigenom dış çevresel faktörlerin (yaşam tarzı, besin alımı, stres, toksinlere maruz kalma, fiziksel aktivite, tıbbi geçmiş vb. dahil) etkisiyle değişebilir. Bu nedenle epigenetik, bir organizmanın gelişimi sırasında aynı genetik bilgiyi içermesine rağmen birçok farklı hücre tipinin oluşmasını açıklayabilir (42). Epigenetik araştırmalar dış faktörlerin gen ekspresyonunu ve fenotipik özellikleri nasıl düzenlediğini anlamayı amaçlamaktadır (43).

Son dönemde epigenetiğe ve bunun obezite gibi kronik hastalıkların gelişimindeki rolüne artan bir ilgi mevcuttur. Bunun nedeni metabolik hastalıkların epigenetik değişikliklerle ilişkisinin gösterilmesidir. Epigenomların obeziteye neden olan gen regülasyonu ile çevresel faktörleri birbirine bağlayan moleküler köprüyü temsil edebileceği iddia edilmiştir. Ayrıca epigenetik düzensizliğin, edinilmiş epigenetik belirteçlerin kalıtsal olması nedeniyle obezite prevalansında ve komplikasyonlarındaki hızlı artışa katkıda bulunabileceği varsayılmıştır (44).

Epigenetik belirteçler, genomik fonksiyonların düzenlenmesinde anahtar rol oynayan DNA enzimleri ve bunların kromatin proteinlerinin aracılık ettiği kimyasal modifikasyonlardır. Bu epigenetik düzenlemedeki ana mekanizmalar şunlardır:

DNA metilasyonu, histon post-translasyonel modifikasyon (PTM) ve kodlanmayan RNA'lar (non-coding RNA, ncRNA) (mikroRNA'lar (miRNA'lar) ve uzun kodlanmayan RNA'lar (long non-coding RNA, lncRNA'lar)) (42).

İnsan genomunun büyük kısmı kopyalanırken transkriptlerin sadece %1-2'lik proteine dönüşmektedir. lncRNA'lar, memelilerdeki kodlanmayan transkriptlerin en büyük parçasıdır ve yaklaşık %80'ini oluşturur (45). Bu kodlayıcı olmayan RNA'lar, transkriptin uzunluğuna bağlı olarak kabaca iki sınıfa ayrılır; uzunluğu 200 nükleotitten kısa olan küçük kodlanmayan RNA (snRNA) ve uzunluğu 200 nt'den uzun olan uzun kodlanmayan RNA (lncRNA).

Kodlanmayan RNA'lar birçok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır. Kanseri oluşumu ve gelişiminde, nörolojik, inflamatuvar hastalıklarda rolleri gösterilmiştir (46). Son dönemdeki çalışmalarda miRNA'lar ve lncRNA'lar gibi ncRNA'ların vücut ağırlığı homeostazını sağlamada etkili olduğu ve obezite ilişkili hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir (47, 48).

2.2.1 Uzun Kodlanmayan RNA'lar (lncRNA)

lncRNA'ların çeşitli seviyelerde transkripsiyon ve translasyona katılan "düzenleyici faktörler" olduğu ve ayrıca embriyo gelişimi, apoptoz, metastaz ve anjiyogenez gibi çeşitli biyolojik süreçlere katıldığı gösterildi (49). Kanseri, metabolik hastalıklar ve sinir sistemi hastalıklarında da lncRNA ekspresyon profili değişir ve lncRNA ekspresyonunun düzensizliği hastalıkların ortaya çıkması ve gelişmesi ile yakından ilişkilidir.

lncRNA ekspresyonunun protein kodlayan genlerinkinden çok daha hücre türüne spesifik olduğu, çoğu lncRNA'nın çoklu eksonlarla 3' poliadenilasyon ve 5' kaprizasyon göstererek mRNA'lara benzer transkripsiyonel aktivasyonda bulunduğu gösterilmiştir (50). Patolojik durumlarda meydana gelen ekspresyon düzeyi değişimleri sayesinde lncRNA'lar terapötik hedef ve biyobelirteç aday haline gelmektedirler (51).

lncRNA'lar genomdaki konumlarına göre intronik lncRNA'lar, intergenik lncRNA'lar, sens lncRNA'lar ve antisens lncRNA'lar olmak üzere dört kategoriye ayrılır (52). İntergenik lncRNA'lar yakındaki protein kodlayan lokustan 10 kb'den daha uzakta bulunabilir. Ancak intronik lncRNA'lar ilişkili protein kodlayan genlerle aynı sarmaldan kopyalanan uzun intronlardan kaynaklanır. Çalışmalar, intergenik lncRNA'ların ve intronik lncRNA'ların farklı transkripsiyonel aktivasyon mekanizmaları aracılığıyla düzenleyici roller oynayabileceğini ve hücrelerin farklı

lokasyonlarında farklı poli (A) modifikasyonu ve ekspresyon aktivitelerine sahip olabileceğini düşündürmektedir (53). Antisens lncRNA'lar, bir gen lokusunun antisens sarmalından kopyalanan ve sens sarmalından kopyalanan RNA ile örtüşen lncRNA'lardır. Aksine, sens lncRNA'lar, bir protein kodlayan gen içeren ve bu genle aynı yönde kopyalanan lncRNA'lardır.

LncRNA'nın ana işlevinin düzenleyici bir rol oynamak için DNA, RNA ve protein ile birleşmek olduğu bulunmuştur (54). Gen ifadesinin düzenleyici bir molekül olarak, lncRNA'ların etki şekli üçe ayrılabilir. İlki lncRNA'ların kromatin epigenetik modifikasyonlarını düzenleyerek gen ekspresyonunu etkilemesidir. 2013 yılında Di ruscio ve ark., CCAAT arttırıcı bağlayıcı protein-alfa (CEBPA) geninden türetilen lncRNA'nın, CEBPA gen lokusunda metilasyon seviyesini düzenlemek ve böylece gen ekspresyonunu desteklemek için DNA metiltransferaz DNMT1 ile etkileşime girdiğini göstermiştir (55).

Moleküler bir yapı iskelesi veya köprü olarak, transkripsiyon işleminde ilgili kromatini modifiye eden enzimleri düzenleyerek gen ekspresyon seviyesini değiştirmek lncRNA'ların başka bir etki şeklidir. Embriyonik kök hücrelerde transkripsiyonel sonlandırma ve çift yönlü transkripsiyonun koruyucusu olan kodlayıcı olmayan RNA snRNA7SK, HEXIM1, HEXIM2, LARP7 ve P-TEFb tarafından oluşturulan protein kompleksi için bir yapı iskelesi görevi görür. Bu kompleksin oluşumu, P-TEFb kinaz aktivitesinin kaybına neden olur ve ilgili genlerin transkripsiyonel aktivitesini etkiler (56).

Transkripsiyon sonrası süreçte lncRNA tarafından gen ekspresyonunun düzenlenmesi esas olarak mRNA ve miRNA'nın seviyesinin düzenlenmesi ile sağlanır. Cesana ve ark. (2011) çalışmalarında LINCMD1'in karşılık gelen miRNA'ya bağlanabildiğini, böylece hedef genin transkripsiyonel inhibisyonunu yok edecek şekilde hedef gen ve miRNA'nın bağlanmasını bloke edebildiğini bulmuştur (57).

Subselüler lokalizasyonlarına bağlı olarak lncRNA'lar farklı gruplara ayrılır: transkripsiyon sonrası cis halinde biriken ve fonksiyon gösteren lncRNA'lar; kopyalandıktan sonra cis'te birikebilen, ancak aynı kromozomun veya başka bir kromozomun farklı bir konumunda bulunan genleri etkileyen trans'ta fonksiyon gösterenler; trans'ta çekirdekte yerleşen ve trans'ta hareket eden lncRNA'lar ve rollerini yerine getirmek için sitoplazmaya salınan lncRNA'lar. Örneğin sitoplazmik lncRNA'lar proteinin post-translasyonel modifikasyonlarını inhibe ederek anormal sinyal iletimine neden olabilir (58).

2.2.2 LncRNA'ların Hastalıklarla İlişkisi

Çok sayıda çalışma, lncRNA'ların tümörlerin ortaya çıkmasında ve gelişmesinde son derece önemli bir rol oynadığını göstermiştir (59). LncRNA'lar yalnızca bir proto-onkogen olarak tümör oluşumunu desteklemekle kalmaz, aynı zamanda bir tümör baskılayıcı gen olarak tümör hücresi çoğalmasını ve göçünü de engeller. Birçok kanserin oluşumu ve gelişimi, lncRNA'ların anormal ekspresyonuyla birlikte gerçekleşir. Örneğin çalışmalar lncRNA H19'un mesane kanseri hastalarında yüksek oranda eksprese edildiğini ve ekspresyon seviyesinin normal hastalardan 3 kat daha yüksek olduğunu doğrulamıştır. Daha sonra in vivo ve in vitro deneyler, lncRNA H19'un up-regülasyonunun mesane kanseri hücrelerinin metastazını hızlandırabileceğini de doğrulamıştır (60). Araştırmacılar ek olarak lncRNA H19'un prostat kanserinde büyüme faktörü beta kaynaklı proteini (TGFB1) dönüştürerek prostat kanserinin metastazını inhibe ettiğini göstermişlerdir (61).

LncRNA AFAP1-AS1'in özofagus adenokarsinomu ve Barrett özofagus dokularında yüksek oranda eksprese edildiği bildirilmiştir (62).

Askarian-amiri ve ark. (2011), zink finger antisens 1'in (ZFAS1) meme kanserinde önemli ölçüde down-regüle olduğunu göstermiştir (63).

Memeli beyinde çok sayıda spesifik olarak eksprese edilen lncRNA'ların olduğu ve birçok nörolojik hastalığın ortaya çıkması ve gelişmesine bazı lncRNA'ların anormal ekspresyonunun eşlik ettiği fark edilmiştir (64). Örneğin lncRNA BACE1AS'nin Alzheimer hastalığının ortaya çıkmasında ve gelişmesinde çok önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir.

LncRNA'lar ayrıca psikiyatrik hastalıkların düzenlenmesinde rol oynar. Majör depresyon, otizm spektrum bozukluğu, şizofreni, afektif şizofreni ve bipolar bozukluk gibi hastalıkların ortaya çıkması ve gelişmesi schizophrenia-1 (DISC1)'in bozulmuş ekspresyonuyla ilişkilidir (65).

2.2.3 LncRNA'ların Obezite ve İnsülin Direnci ile İlişkisi

Çalışmalar lncRNA'ların adipogenezde önemli bir rol oynadığını güçlü bir şekilde ortaya koymaktadır (66). Şimdiye kadar hem insan hem de hayvan modellerinde beyaz adipoz dokusu farklılaşması ve işlevlerinde yer alan bir dizi lncRNA tanımlanmıştır (67). Tarihsel olarak, SRA (steroid reseptörü RNA aktivatörü) bulunan ilk adipogenez ile ilişkili lncRNA'dır (48). Adipogenezde yer

alan lncRNA'lar arasında obezite ve insülin direnci ile ilişkili iki lncRNA olan ASMER-1 ve ASMER-2, deri altı yağ dokusunda up-regüle bulunmuştur. Bu iki lncRNA farklılaşmış insan adipositlerinde adipogenez, lipoliz ve adiponektin sekresyonunda rol almaktadır (68).

Kahverengi adipoz doku düzenlemesinde yer alan lncRNA'nın bir örneği ise vücut kitle indeksi (VKİ) ile ters korelasyon gösteren ve kahverengileşme belirteçleri ile pozitif korelasyon gösteren ayrıca kahverengi adipoz dokuda adipogenez, oksidatif metabolizma ve mitokondriyal solunumun modülasyonunda yer alan H19'tur (69). Kahverengi adipoz doku aktivasyonu faydalı kardiyometabolik etkilerle ilişkilendirildiğinden, kahverengi adipoz doku aktivitesini arttırmak veya beyaz adipoz dokunun kahverengileşmesini sağlamak için lncRNA'ların manipülasyonu metabolik hastalıklar için umut verici bir terapötik alan olarak görülmektedir (70).

lncRNA'ların obez ve obez olmayan popülasyonlarda farklı düzeylerde eksprese edildiğini ortaya koyan bir kaç çalışma mevcuttur. Örneğin Sun ve ark, üç lncRNA'nın (lncRNA-p5549, lncRNA-p21015 ve lncRNA-p19461) obezlerde azalmış ekspresyonunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada 12 haftalık diyetin neden olduğu kilo kaybı lncRNA-p19461'nin up-regülasyonuna yol açmıştır (10).

İn vitro ve in vivo çalışmalar kilo verme müdahalelerinin lncRNA ekspresyon profillerini etkileyebileceğini göstermektedir. Obezite cerrahisini takiben insanlarda lncRNA ekspresyonu ile ilgili veriler azdır, ancak hayvan modellerinden elde edilen kanıtlar, farelerde cerrahi prosedürlerden sonra lncRNA'ların ekspresyon seviyelerinde değişiklikler olduğunu göstermektedir (5, 71).

Ek olarak, birkaç lncRNA insülin sekresyonunun farklı adımlarına katılır ve insülin direnci gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (72).

Kısacası, son yıllarda çok sayıda çalışma, çevresel faktörler ile obezite ve komorbiditelerinin gelişimine yatkınlık arasındaki bağlantıyı anlamak için epigenetik üzerine odaklanmaktadır. Elde edilen kanıtlar epigenetik modifikasyonları obezite gibi hastalıklar için erken prognostik belirteçler olarak önermekte, bireylerin metabolik bir bozukluk geliştirme riskinin belirlenmesine ve kişiye özel hastalık önleme ve tedavi stratejilerinin tasarlanmasına izin vermektedir (73).

2.3 Timin DNA Glikozilaz (TDG)

DNA reaktif moleküllerin oluşumunun bir sonucu olan oksidatif hasar nedeniyle kimyasal değişikliklere uğrayabilir. Bu moleküllerin en yaygın türü ROS'tur (reaktif oksijen radikalleri) (74). Endojen kaynaklı ROS çoğunlukla mitokondriyal oksidatif fosforilasyonun yan ürünleri olarak üretilir. Ayrıca çeşitli toksik ajanların metabolizması ve inflamatuvar yanıt nedeniyle de oluşur. Süperoksit radikali (O_2^-), hidroksil radikali (OH^-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) bu ürünlerdir. DNA, lipitler ve proteinler oksidatif hasar için potansiyel hedeflerdir. Proteinler ve lipitler oksidatif hasara uğradığında yer değiştirebilirler. Ancak oksidatif DNA hasarı tamir gerektirir ve tamir edilmezse mutajenik DNA lezyonları oluşur (75).

Çeşitli DNA lezyonlarının üstesinden gelmek ve genomik stabiliteyi korumak için hücreler birkaç farklı DNA onarım mekanizması geliştirmiştir. Her mekanizma farklı bir dizi lezyonu onarır, ancak DNA onarım yolları arasında örtüşme vardır (76). Hücreler dört ana tip DNA onarım mekanizmasına sahiptir. Bunlar; BER (baz eksizyon onarımı), mismatch onarımı (MMR), nükleotit eksizyon onarımı (NER) ve çift sarmal kırılma onarımıdır (DSBR). Eksik DNA onarım mekanizmaları germline veya sporadik mutasyonlar nedeniyle karsinogenezi hızlandırır (76).

Bakterilerden insanlara kadar BER, genomik stabilite ve bütünlüğü korumak için oksitlenmiş, alkilenmiş, deamine edilmiş ve hidrolize bazların yanı sıra tek zincir kırıklarından oluşan en yaygın DNA lezyonlarını tamir eden mekanizmadır (77). BER, hem çekirdekte hem de mitokondride art arda meydana gelen birkaç farklı enzimatik reaksiyonla onarım gerçekleştiren yüksek düzeyde koordineli bir yol olarak tanımlanır (78). BER yolu beş ana adımda gerçekleşir: (i) DNA glikozilazlar hasarlı bazı tanır ve keser, (ii) AP-endonükleazlarla (APE1) 3'-OH üretimi (3'-uç temizliği), (iii) Yaygın olarak birçok DNA glikozilaz ve DNA polimeraz ile ilişkili AP liyazlar ile 5'-uç temizleme, (69) DNA polimerazlar ile boşluğu doldurma ve (v) DNA ligazlar ile son bağlar kurularak boşluk tamamen kapatılır (79).

Memeli hücrelerinde tanımlanmış 11 DNA glikozilaz vardır. DNA glikozilazlar uygun olmayan bazı tanır. Deoksiriboz şeker ve baz arasındaki N-glikozidik bağın hidrolizini sağlayarak bazı uzaklaştırır. Her biri tanımlanmış bir DNA lezyonu grubunu tanır (78). DNA glikozilazlar farklı yapılara ve substrat seçiciliğine sahip olmalarına rağmen ortak bir etki mekanizmasına sahiptirler.

Timin DNA glikozilaz (TDG) da BER yolunu başlatan DNA glikozilazlardan biridir. TDG, G/T uyumsuzluklarından timin parçalarını uzaklaştırır. Daha düşük

aktivite ile bu enzim aynı zamanda timini C/T ve T/T yanlış eşleşmelerinden uzaklaştırır. TDG ayrıca urasil ve 5-bromourasil'i guanin ile yanlış eşleştirmelerden çıkarabilir (80).

Daha da önemlisi, TDG'nin DNA demetilasyon sürecine dahil olarak epigenetik kalıpların düzenlenmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. TDG, 5mC yerine 5-formilsitozin (5fC) ve 5-karboksisitozin (5caC) gibi 5-metilsitozinin (5mC) oksidasyon ürünlerini kolayca kesebilir (81). Bu nedenle TDG, insan genom bütünlüğünü korumak ve epigenetik biyomarkerları düzenlemek için kritik bir faktör gibi görünmektedir. Ayrıca örneğin melanom ve meme kanseri için potansiyel bir ilaç hedefi olarak kabul edilir (82, 83).

Kanıtların çoğu lncRNA ekspresyonunun komşu mRNA'ların ekspresyonunu düzenleyebileceğini ve bunlarla yüksek korelasyonlara sahip olabileceğini düşündürmektedir (50). Buna göre, yapılan bir çalışmada biyoinformatik analizlerle lncRNA-p5549'un timin-DNA glikosilaz (TDG) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Pamukkale Üniversitesi Genel Cerrahi Kliniği'nde Mart 2022-Eylül 2022 tarihleri arasında LSG operasyonu geçirmiş 18- 65 yaş aralığındaki 33 hasta katıldı. Ayrıca bu hastalarla yaş ve cinsiyet açısından uyumlu olan 18-65 yaş aralığındaki 33 adet sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi.

Projede gerçekleştirilen bütün aşamalar Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirildi ve 19.10.2021 tarih ve 19 sayılı etik kurul kararı ile çalışmaya alınan hastalardan çalışma için gerekli bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışmaya alınan sağlıklı gönüllülerden gerekli bilgilendirilmiş onam alındı.

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, boy (cm), ağırlık (kg), VKİ (kg/m²), bel çevresi(cm), vücut yağ kompozisyonu (Tanita MC 580 vücut analiz cihazı)) kaydedildi. Metabolik tabloyu gösteren rutin tahlilleri (açlık glukoz, açlık insülin, c-peptit, HOMA-IR, trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL, CRP) kaydedildi. Tüm hastalara laparoskopik sleeve gastrektomi ameliyatı uygulandı. İntraoperatif ve postoperatif herhangi bir komplikasyon tespit edilmedi. Hastaların postoperatif 3. aydaki poliklinik kontrollerinde boy (cm), ağırlık (kg), vücut yağ kompozisyonu, bel çevresi (cm) ölçüldü ve VKİ (kg/m²) kaydedildi. Postoperatif metabolik tabloyu gösteren rutin tahlilleri kaydedildi.

Sağlıklı gönüllülerden ve hastalardan (operasyon öncesi ve 3. ay kontrollerinde ayrı ayrı olmak üzere) 1 adet Sarı Kapaklı Vakumlu Plastik Jelli Tüp içerisinde 5-10cc olmak üzere kol üzerinden venöz kan örneği alınarak Tıbbi Biyoloji laboratuvarına gönderildi. Hastalardan alınan biyokimya tüpündeki kan örnekleri +4°C'de 2500 rpm de 10 dakika santrifüj edilerek serum eldesi gerçekleştirildi. Çalışma örneklerinin tamamlanmasına kadar elde edilen serumlar -80 °C de muhafaza edildi.

DeneySEL çalışmalar Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yapıldı.

3.1 SERUM RNA İZOLASYONU

Serum örneklerinden RNA izolasyonu için Total RNA Purification Kit (Norgen) kullanılmıştır.

Serum örneklerinden 200 µl alınıp ve üzerine 600 µl Buffer RL Solüsyonu eklenmiştir ve 10 saniye vorteks yapılmıştır.

800 µl %100 etanol lizatin üzerine eklenmiştir ve hızlıca vortekslenerek 10 saniye karıştırılmıştır.

Yaklaşık 600 µl örnek spin kolona aktarılmıştır. 14000 x g' de 1 dakika oda sıcaklığından santrifüj yapılmıştır. Kalan örnek için bu adım tekrarlanmıştır.

Sonrasında Spin kolon üzerine 400 µl %100 etanol eklenmiştir. 14000 x g' de 1 dakika oda sıcaklığından santrifüj yapılmıştır. Bu adım 3 defa tekrarlanmıştır.

Spin kolon 2 ml'lik yeni bir toplama tüpüne alınmıştır ve membranın kuruması için 2 dakika en yüksek devirde santrifüj yapılmıştır.

Spin kolon 1,7 ml'lik yeni toplama tüpüne alınmıştır ve kolon membranının merkezine 50 µl Elution Solution A eklenmiştir ve 200 xg de 2 dakika ve sonrasında 1 dakika 14000x g de santrifüj yapılmıştır.

3.2 cDNA SENTEZİ

Ekspresyon analizi için cDNA dönüşümü gerçekleştirildi (Biorad). Reaksiyon karışımı Tablo 3'te verilen miktarlarla hazırlanmıştır.

Tablo 2. cDNA sentezi için hazırlanan reaksiyon karışımı

Madde	Miktar
5x iScript Reaction Mix	4 µl
iScript Reverse Transkriptase	1 µl
RNA	10 µl
dH2O	5 µl
Toplam	20µl

Hazırlanan reaksiyon karışımını içeren tüplerin 25°C 5 dakika, 46°C derecede 20 dakika ve sonrasında 95°C derecede 1 dakika inkübasyonu ile reaksiyon gerçekleştirilmiştir.

3.3. EKSPRESYON ANALİZİ

lncRNA-p5549, 18S RNA, TDG ve GAPDH'e özgün primer ve SYBR Green master mix (Biorad) ile Real-Time PCR gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon karışımı Tablo 4'te verilen miktarlarla hazırlanmıştır.

Tablo 3. Real-Time PCR reaksiyon karışımı

Madde	Miktar
SYBR green mastermix	5 µl
Primer Mix	1 µl
cDNA	2,5 µl
dH ₂ O	2,5 µl
Toplam	10 µl

Reaksiyon koşulları;

95°C 15 dakika

94°C 15 saniye,

60°C 30 saniye,

72°C 30 saniye

40 döngü

Ekspresyon değişimleri $2^{-\Delta\Delta CT}$ metodu ile belirlenmiştir.

3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Ayrıca sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman ya da Pearson korelasyon analizleriyle ve kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelendi.

PCR verilerinin analizi $\Delta\Delta CT$ metodu kullanılarak bilgisayar programı ile kantitasyonu yapıldı. Web tabanlı "RT² Profiler™ PCR Array Data Analysis" programında bulunan, Volcano Plot analizleri kullanıldı. Metodun amacı, iki ekspresyon sonucunun $\pm 3SD$ karşılaştırılması esasına dayanmaktadır. Böylelikle, gen ekspresyonunun karşılaştırılması yapılan durumlarda kontrol ve hasta grubu ilgili genlerin ekspresyon değerleri rölatif olarak belirlendi. Grupların karşılaştırılması "RT² Profiler™ PCR Array Data Analysis" programında bulunan "Student t-testi" analizi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN ANTROPOMETRİK VE METABOLİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmamıza Mart 2022- Eylül 2022 tarihleri arasında LSG operasyonu geçirmiş 18- 65 yaş aralığındaki 33 hasta katıldı. Ayrıca bu hastalarla yaş ve cinsiyet açısından uyumlu olan 18-65 yaş aralığındaki 33 adet sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Çalışmamıza dahil olan hastaların yaş ortalaması 36 ± 13 , sağlıklı gönüllülerin yaş ortalaması ise 34 ± 10 'tur ($p:0,774$).

Çalışmaya dahil edilen 66 hastanın 35'i kadın (%53), 31'i erkekti (%47). Grupların cinsiyet dağılımı arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p:0,722$).

Hasta grubunun 4'ünde (%12) T2D mevcuttu.

Katılımcıların antropometrik ve metabolik özellikleri Tablo-5'te özetlenmiştir.

Tablo-4 Katılımcıların antropometrik ve metabolik özellikleri

	Sağlıklı Kontrol (n:33)	Obez (n:33)	Postoperatif 3. Ay (n:33)	p
Yaş	36±13	34±10	-	0,774
Cinsiyet (kadın/erkek)	18/15	17/16	-	0,722
VKİ (kg/m²)	-	44,07±6,64	35,39±5,64	0,000
Bel çevresi (cm)	-	136,00±25,54	110,54±19,39	0,001
Vücut yağ yüzdesi (%)	-	45,59±4,76	38,91±5,71	0,000
Açlık glikoz (mg/dL)	88,91±7,94	104,31±32,00	92,72±20,95	0,060
Açlık insülin (µmol/mL)	7,14±3,12	21,10±10,90	8,93±4,66	0,000
Açlık C-peptit (ng/dL)	2,34±1,85	3,35±1,25	2,50±0,89	0,016
HOMA-IR	1,60±0,75	5,64±3,00	2,04±1,20	0,000
Total kolesterol (mg/dL)	166,58±40,44	184,40±34,74	183,72±34,24	0,180
Açlık trigliserid (mg/dL)	110,87±50,02	134,45±61,92	102,27±39,61	0,105
HDL kolesterol (mg/dL)	46,87±14,73	47,68±10,82	49,04±13,23	0,852
LDL kolesterol (mg/dL)	97,54±35,08	109,86±35,22	116,13±28,18	0,158
CRP (mg/dL)	4,94±4,58	8,10±8,15	3,60±4,25	0,039

CRP'nin postoperatif düzeyi preoperatif düzeyi ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalmıştır (-5,50±1,77) (P:0,036).

C-peptit düzeyi obezlerde sağlıklara göre anlamlı olarak artmıştır (1,15±0,41) (p:0,019).

İnsülin düzeyi obez bireylerde sağlıklılara göre anlamlı olarak artmıştır (13,95±2,06) (p:0,000).

İnsülinin postoperatif düzeyi preoperatif düzeyine göre anlamlı olarak azalmıştır (-12,16±2,10) (p:0,000)

HOMA-IR obez bireylerde sağlıklılara göre anlamlı olarak artmıştır (4,04±0,55) (p:0,000)

HOMA-IR postoperatif olarak preoperatif düzeyine göre anlamlı olarak azalmıştır (-3,60±0,57) (p:0,000)

3 grup diğer biyokimyasal değişkenlerin değişimleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

4.2 EKSPRESYON ANALİZLERİ

Literatürde ekspresyon analizleri değerlendirilirken p değerine bakılması veya kat değişimlerinin anlamlılığı açısından tartışmalar mevcut olsa da genel olarak p değerine bakılmaksızın 2 kattan fazla değişim anlamlı olarak kabul edilmektedir (84).

Çalışmamıza katılan obez hastaların preoperatif kan örneklerinde çalışılan lncRNA-p5549 ve TDG ekspresyonları incelendi. Ekspresyon sonuçları VKİ, bel çevresi, insülin, HOMA-IR gibi metabolik markerlar ve CRP ile korelasyon açısından değerlendirildi. Ekspresyon analizlerinde 2 kattan fazla değişim, korelasyon analizlerinde p<0,05 anlamlı kabul edildi.

TDG, obez hastalarda sağlıklı katılımcılara göre yukarı yönde 2,16 kat oranında ekspresyon gösterdi. (p:0,151) (Tablo-6)

TDG, hastaların postoperatif kontrollerinde sağlıklı katılımcılara göre yukarı yönde 1.63 kat ekspresyon gösterdi. (p:0,247)

LncRNA, obez hastalarda sağlıklı katılımcılara göre yukarı yönde 2,78 kat oranında ekspresyon gösterdi. (p:0,03)

LncRNA, hastaların postoperatif kontrollerinde sağlıklı katılımcılara göre yukarı yönde 1.54 kat ekspresyon gösterdi. (p:0,323)

Tablo-5. TDG ve lncRNA-p5549'un preoperatif ve postoperatif ekspresyon değişimleri

	Preoperatif	p	Postoperatif	p
TDG	2.16	0,151	1.63	0,247
lncRNA-p5549	2.78	0,030	1.31	0,323

4.3 HASTA DEĞİŞKENLERİ VE EKSPRESYON ANALİZLERİNİN KORELASYONLARI

TDG ve lncRNA-p5549 arasında Pearson korelasyonuna göre pozitif anlamlı sonuç bulunmuştur (0,391) (p:0,001).

VKİ ile bel çevresi ve vücut yağ yüzdesi arasında Pearson korelasyonuna göre pozitif anlamlı sonuç bulunmuştur (0,915, p:0,000), (0,818, p:0,000). VKİ ile CRP arasında pozitif anlamlı sonuç bulunmuştur (0,523) (p:0,000). VKİ ile açlık insülin arasında Pearson korelasyonuna göre pozitif anlamlı sonuç elde edilmiştir (0,468, p: 0.001). VKİ ile HOMA-IR arasında pozitif anlamlı sonuç elde edilmiştir (0,531) (p:0,000). VKİ ile C-peptit arasında pozitif anlamlı sonuç elde edilmiştir (0,314) (p:0,038).

VKİ ile LDL kolesterol arasında Pearson korelasyonuna göre negatif anlamlı sonuç elde olunmuştur (-0,373) (p:0,013)

Bel çevresi ile vücut yağ yüzdesi arasında Pearson korelasyonuna göre pozitif anlamlı sonuç bulunmuştur (0,668) (p:0,000)

Bel çevresi ile CRP arasında Pearson korelasyonuna göre pozitif anlamlı sonuç elde edilmiştir (0,394) (p:0,008).

Bel çevresi ile C-peptit arasında Pearson korelasyonuna göre pozitif anlamlı sonuç elde edilmiştir (0,438) (p:0,003). Bel çevresi ile açlık insülini arasında pozitif anlamlı sonuç elde edilmiştir (0,564) (p:0,000) Bel çevresi ile HOMA-IR arasında pozitif anlamlı sonuç elde edilmiştir (0,593) (p:0,000).

Bel çevresi ile total kolesterol arasında Pearson korelasyonuna göre negatif anlamlı sonuç elde edilmiştir (-0,321) (p:0,034) Bel çevresi ile ayrıca LDL kolesterol arasında negative anlamlı sonuç saptanmıştır (-0,371) (p:0,013).

Bel çevresi ile vücut yağ yüzdesi arasında Pearson korelasyonuna göre pozitif anlamlı sonuç bulunmuştur (0,668) (p:0,000).

Vücut yağ yüzdesi ile CRP arasında Pearson korelasyonuna göre pozitif anlamlı sonuç bulunmuştur (0,501) (p:0,001).

Vücut yağ yüzdesi ile açlık glikozu arasında Pearson korelasyonuna göre pozitif anlamlı sonuç elde edilmiştir (0,305) (p:0,044). Vücut yağ yüzdesi ile HOMA-IR arasında pozitif anlamlı sonuç bulunmuştur (0,380) (p:0,011).

Vücut yağ yüzdesi ile LDL kolesterol arasında Pearson korelasyonuna göre negatif anlamlı sonuç elde edilmiştir (0,389) (p:0,009).

Açlık insülin ile trigliserid arasında Pearson korelasyonuna göre pozitif anlamlı sonuç elde olunmuştur (0,482) (p:0,000).

Açlık insülin ile HDL kolesterol arasında Pearson korelasyonuna göre negatif anlamlı sonuç elde edilmiştir (-0,267) (p:0,028).

C-peptit ile trigliserid arasında Pearson korelasyonuna göre pozitif anlamlı sonuç saptanmıştır (0,390) (p:0,001). C-peptit ile HOMA-IR arasında pozitif anlamlı sonuç bulunmuştur (0,557) (p:0,000).

C-peptit ile HDL kolesterol arasında Pearson korelasyonuna göre negatif anlamlı sonuç bulunmuştur (-0,283) (p:0,019).

HOMA-IR ile trigliserid düzeyi arasında Pearson korelasyonuna göre pozitif anlamlı sonuç elde edilmiştir (0,515) (p:0,000).

HOMA-IR ile HDL kolesterol düzeyi arasında Pearson korelasyonuna göre negatif anlamlı sonuç bulunmuştur (-0,294) (p:0,015).

Trigliserid ile HDL kolesterol düzeyi arasında Pearson korelasyonuna göre negatif anlamlı sonuç bulunmuştur (-0,336) (p:0,005).

5. TARTIŞMA

Obezite Tip 2 diyabet, koroner kalp hastalığı ve kanser riskini arttıran ve sonuçta artmış mortaliteyle ilişkili bir halk sağlığı sorunudur. Bu komorbiditelerin hiperinsülinemi, kronik inflamasyon ve ROS kaynaklı sinyaller nedeniyle geliştiği düşünülmektedir (85).

Obezitedeki DNA hasarını araştıran çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Ancak Tip 2 diyabet, PCOS gibi yüksek VKİ ile ilişkili hastalıklarda DNA hasarını araştıran birkaç çalışma artmış VKİ'nin DNA hasarına yol açtığına işaret etmektedirler (86, 87)

Bariyatrik cerrahi yöntemlerin genel sağlık durumu ve obeziteye bağlı komorbiditeleri iyileştirmedeki başarısı gösterilmesine rağmen DNA hasarı ve endojen reaktif oksijen türleri kaynakları üzerindeki etkileri tam olarak araştırılmamıştır.

Çalışmamızda sleeve gastrektomi planlanan obez hastaların preoperatif ve postoperatif kan örneklerinde kilo kaybı ile azalan DNA hasarını kanıtlayabilecek DNA tamiri ilişkili lncRNA-p5549 ve ilişkili gen TDG çalışılmış ve sonuçları sağlıklı katılımcılarınki ile karşılaştırılmıştır.

Konservatif kilo verme tedavileri çoğu zaman uzun soluklu kilo kaybı sağlamaya ve obezite ilişkili komorbiditeleri azaltmaya yeterli değildir. Çalışmamızda VKİ 35 kg/m²'nin üzerinde olan hastalar için prosedür tercihimiz kanıtlanmış iyi sonuçları nedeniyle SG'ydı. SG, RYGB, DS ve LAGB gibi diğer prosedürlerle karşılaştırıldığında hem cerrahi teknik zorlukları ortadan kaldırır hem de metabolik komplikasyonları ve morbiditeyi de azaltır (88, 89, 90). SG daha basit tekniği ve kısa-uzun vadede elde edilen olumlu sonuçlar nedeniyle bariyatrik cerrahlar tarafından kabul görmüş bir prosedürdür (91, 92).

Çalışmamızda hastaların preoperatif ortalama VKİ'si 44,07 ± 6,64'ten, 3 ay gibi görece kısa bir sürede 35,39 ± 5,64'e düşmüştür. Ortalama kilo kaybı oranı %19,65'tir. Sonuçlarımız literatürle uyumlu görünmektedir. Son dönemde yapılan postoperatif metabolik ve oksidatif stres profilinin araştırıldığı bir çalışmada sleeve gastrektomi geçirmiş 21 hastada preoperatif ortalama VKİ 46.22 ± 5.33, 3. ay kontrolünde 37.1 ± 5, 12. ay kontrolünde 31.2 ± 5'tür (93).

Yakın tarihli başka bir çalışmada farklı bir laparoskopik teknik (LAGB) kullanılarak VKİ de elde edilen azalma bizim sonuçlarımızla karşılaştırıldığında iki kat daha uzun sürede gerçekleşmiştir (3).

SG sonrası hastalarımızda metabolik sağlığın iyileştiğinin açık bir göstergesi olan açlık glikozu ve insülin ile HOMA-IR, kilo kaybıyla beraber ameliyattan yaklaşık 3 ay sonra normal değerlere gerilemiş oldu.

RYGB yapılan 58 hastanın dahil edildiği bir çalışmayla karşılaştırıldığında hastalarımızın preoperatif ortalama insülin ve HOMA-IR değerleri daha yüksek olsa bile 3 ay içinde normal değerlere gerilemiştir (94).

RYGB ve SG'nin metabolik sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki hasta grubunda 3.ayda HOMA-IR ve insülin değerleri birbirine yakın oranlarda azalmıştır (95). Bu açıdan bakıldığında iki prosedür arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

33 çalışmanın 2475 hastanın dahil edildiği yakın dönemde yapılan bir meta-analizde açlık insülin ve HOMA-IR düzeyleri RYGB ve SG arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. Ancak RYGB grubunda trigliserid, total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerinde SG grubuna göre daha yüksek miktarda azalma görülmüştür (96).

Çok sayıda epidemiyolojik çalışma VKİ'nin total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid ile pozitif, HDL kolesterol ile negatif ilişkili olduğunu göstermiştir (97). VKİ ve lipoprotein seviyeleri, özellikle LDL arasındaki bu ilişkinin, obezite ile ilişkili kardiyovasküler olaylar için bir risk faktörü olarak ileri sürülmüştür.

Obez hastalarda yapılan gözlemsel çalışmalar VKİ ile trigliserid ve HDL kolesterol arasında bir korelasyon olduğunu doğrulamış, ancak LDL kolesterol seviyeleri ile bir korelasyon saptanmamıştır (98). Literatürde LDL kolesterol düzeylerinin aşırı artmış VKİ ile artmadığı hatta düştüğü paradoksal bir durumdan da bahsedilmektedir (99).

Çalışmamızda da LDL ile VKİ, bel çevresi ve vücut yağ oranı arasında negatif korelasyon bulunmuştur.

Literatürde postoperatif LDL seviyesinde ve VKİ ile korelasyonunda farklı sonuçlar elde edilen çalışmalar mevcuttur. Bu farklılıkların seçilen cerrahi prosedürden ve takip süremizin görece kısalığından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür.

51 RYGB ve 51 SG hastasının dahil edildiği bir çalışmada 12 ay sonunda iki grup arasında trigliserid düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. HDL kolesterol SG grubunda daha yüksek bulunurken, LDL kolesterol seviyesinde anlamlı azalma RYGB grubunda sağlanabilmiştir (100).

Bariyatrik cerrahi yapılan 36 hastanın katıldığı bir çalışmada 3 ay sonraki serum LDL seviyelerinde anlamlı farklılık gözlenmezken VKİ ile pozitif korelasyon bulunmuştur (101).

İnsan metabolizmasını farklı yönlerden etkileyen adipoz doku, iç organlarda biriktiğinde obezite ile ilişkili kronik inflamasyonda büyük ölçüde rol oynar. Mikroskobik olarak adipoz doku adipositlerden ve stromal vasküler dokudan oluşur ve adipositokin sekresyonu yapar. Adipokin veya adipositokin terimleri beyaz adipoz doku tarafından üretilen ve salgılanan proteinler için kullanılmaktadır. Bu moleküllerden leptin ve adiponektin sadece adipositler tarafından üretilir. CRP, TNF- α , IL-6, IL-1, IL-10, IL-18, serum amiloid proteini ise diğer organlar tarafından da üretilirler.

Yağ dokuda artan makrofaj infiltrasyonunun proinflamatuvar maddelerin salgılanmasındaki artışı açıkladığı düşünülmektedir. Yağ dokuda artan hacmin makrofaj infiltrasyonu ve sitokinlerin aşırı sekresyonuna yol açmasının ardındaki mekanizma net değildir. Bir neden adipositlerin patlayarak hücre içi materyalin salınması olabilir. Bu şekilde ölü adipositleri çevreleyen makrofajların varlığı açıklanabilir. Ayrıca leptinin makrofaj kemoatraktan moleküllerinin artan salgılanmasına neden olduğu bilinmektedir. Makrofaj ürünleri ve inflamatuvar moleküllerle ilgili genlerin obez adipoz doku adipositlerinde up-regüle olduğu gösterilmiştir (102).

Obeziteyle artan TNF- α ve IL-6'nın insülin direnci gelişimindeki rolü literatürde birçok kez tartışılmıştır (103, 104). C-reaktif protein (CRP) karaciğer ve yağ dokusu tarafından sentezlenebilir (105). CRP kompleman sistemini harekete geçirmek üzere ölü hücrelerin ve bakterilerin yüzeyindeki fosfatidilkoline bağlanan 224 amino asitlik 25 kDa bir proteindir. Hem IL-6 hem de TNF- α karaciğerde CRP üretimini indükleyebilir (99). Obezitenin artmış CRP seviyeleri ile ilişkisi gösterilmiştir. CRP özellikle abdominal obezite ile ilişkili görünmektedir (106). CRP diyabetik hastalarda daha yüksek seviyelerdedir (107).

Leptin vücuttaki uzun vadeli enerji depolarını göstermesinin yanı sıra inflamatuvar adipokin olarak kabul edilmektedir. VKİ'den bağımsız olarak obezitede görülen diğer inflamatuvar belirteçlerle korelasyon görülen çalışmalar vardır (108). CRP'nin leptinin reseptörü ile etkileşimini önleyerek leptin direncine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Ek olarak leptinin hepatositlerden CRP üretimini indüklediği de gösterilmiştir (109). Plazma ve adipoz dokudaki CRP düzeylerinin anti-inflamatuvar bir adipokin olarak tanımlanan adiponektin ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (110). Adipokinler ve bağışıklık sistemi arasındaki karmaşık ilişki obezitede görülen artmış inflamatuvar belirteç seviyelerinden sorumlu görünmektedir.

Hayvan ve insan çalışmaları bariatrik cerrahinin adipoz doku inflamasyonu üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (111). Mekanizması tam olarak bilinmese de kilo kaybı, inflamatuvar faktörlerin seviyelerindeki azalmayı açıklayan en önemli mekanizmalardan biri olarak gösterilmiştir (112). Ana faktör bariyatrik cerrahi aracılığıyla adiposit kütlelerinin azalmasının inflamasyonu azaltması gibi görünmektedir (112). VKİ ve yağ kütlelerinin azalması dışında kalori alımının azalması, besin emiliminin azalması veya karaciğer tarafından alınan maddelerin detoksifikasyon ihtiyacının azalması gibi başka mekanizmalar da katkıda bulunabilir.

Çalışmamızda CRP seviyeleri hastaların 3.ay kontrollerinde sağlıklı kontrol seviyesine inmiştir. Ayrıca VKİ, bel çevresi ve vücut yağ yüzdesi ile pozitif korele bulunmuştur. Bu da inflamatuvar durumun adipoz kütleyle ilişkisine işaret etmektedir.

İnsülin direnci ile CRP arasındaki pozitif korelasyona bir çok çalışmada VKİ'nin neden olduğu ileri sürülmüştür (113). Son zamanlarda yapılan hayvan çalışmalarında ise CRP'nin insülin direncine neden olabileceği gösterilmiştir (114). 66 hastanın dahil edildiği bir çalışmada gastrik bypass sonrası gözlenen CRP ve insülin direncindeki değişimin kilo değişiminden bağımsız olduğu ifade edilmiştir (115).

Çalışmamızda HOMA-IR ve VKİ arasındaki korelasyon ile CRP ve VKİ arasındaki korelasyon birbirine yakındır (sırasıyla 0,531 (p:0,000), 0,523 (p:0,000)). HOMA-IR ve CRP arasında ise korelasyon saptanmamıştır.

C-peptit pankreastan insüline eşit miktarda salınan bir proinsülin parçalanma ürünüdür. İnsülin direnci ve erken tip 2 diyabeti olan hastalarda yüksek C-peptit seviyeleri artmış insülin sekresyonunu yansıtır (116).

Çalışmamızda C-peptit VKİ, bel çevresi ve trigliserid düzeyi ile pozitif korele bulunmuştur. C-peptid ile metabolik sendromun diğer bileşenleri arasında güçlü bir ilişki bulunduğu açıktır. Bir çalışmada bel çevresi ve trigliseritler, yüksek C-peptit seviyesinin bağımsız belirteçleri olarak ifade edilmişlerdir (117).

Bariyatrik cerrahi ile ekspresyonları değişen lncRNA'ları araştıran çalışmalar büyük çoğunlukla hayvan deneyleridir. Duodeno-jejunal bypass yapılan farelerde sham grubuna göre 232 lncRNA'nın up-regüle, 69'unun down-regüle olduğunu gösteren bir çalışmada bu lncRNA'ların bir kısmının inflamasyon ve insülin sekresyonu yollarıyla ilişkili olduğu analiz edilmiş ve terapötik hedef veya bariyatrik cerrahi sonucuna ilişkin prediktif bir biyomarker olarak kullanılabilecekleri öne sürülmüştür (71).

Çalışmamızda obez hastalarda lncRNA-p5549 ekspresyonu sağlıklı kontrollere göre 2,78 kat artarak up-regüle olmuştur. Bu ekspresyon cerrahi sonrası azalmış olarak saptanmıştır.

Sun ve ark. 33 obez ve 33 non-obez hastada yaptığı çalışmada ise lncRNA-5549 down-regüle olup 3 aylık düşük karbonhidratlı diyet sonrası ekspresyon seviyesinde anlamlı değişiklik olmamıştır (10).

Sun ve ark.'nın çalışmaya dahil ettikleri obez grubundaki hastaların ortalama VKİ'si $32,63 \pm 4,28$, bel çevresi $103,64 \pm 9,95$ 'ti. Düşük karbonhidratlı diyet uygulanan 8 obez hastanın kilo kaybı oranı %8'di. Sözü edilen çalışmada plazma lncRNA-p5549 seviyeleri VKİ, bel çevresi, açlık insülin ile negatif korele bulunmuştur.

Çalışmalar arasındaki ekspresyon düzeyi farklılığının lncRNA-p5549'un artmış yağ kütlesi ve dolayısıyla artmış inflamasyon nedeniyle hastalarımızda daha fazla eksprese olmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür. Sun ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile karşılaştırıldığında hasta grubumuzun ortalama VKİ, bel çevresi ve kilo kaybı oranları, HOMA-IR ve CRP seviyeleri daha yüksektir. Aynı çalışmada lncRNA-p5549'un adipoz dokuda plazmaya oranla daha fazla eksprese olduğunun gösterilmesinin lncRNA-p5549'un adipoz dokuya spesifik olduğunu kanıtlıyor olabileceği düşünülmüştür. Ancak bu çalışmada adipoz dokuda eksprese olan lncRNA-p5549 seviyeleri ile VKİ arasında korelasyon

bulunmamıştır. Çalışmamızda da plazma lncRNA-p5549 ile VKİ, bel çevresi, vücut yağ yüzdesi, HOMA-IR, açlık glukoz, açlık insulin, trigliserid ve CRP arasında korelasyon bulunmamıştır.

Ayrıca her bir lncRNA'nın ekspresyonunu etkileyen birçok faktör olabilir. lncRNA ekspresyonunu düzenleyen ırk, cinsiyet, yaş, çevresel faktörler ve başka hastalıklar olabileceğini düşündürmüştür.

Bariyatrik cerrahinin DNA hasarına etkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır. 21 obez hastanın dahil edildiği bir çalışmada SG sonrası hastaların idrar ve kanında DNA hasarı ürünü 8-oxo-7,8-2'-deoksiganosin seviyesi önemli ölçüde azalmış ve glikoz, trigliserid, insülin ve HOMA-IR seviyeleri ile pozitif korele bulunmuştur (93).

23 hastaya RYGB, 18 hastaya SG yapılan başka bir çalışmada postoperatif 12.ayda her iki grupta da DNA zincir kırıklarında belirgin bir azalma saptanmıştır. Ayrıca DNA hasarı ve VKİ arasında zayıf bir korelasyon saptanmıştır (118).

Diğer çalışmalarda bariyatrik cerrahi ile oksidatif stres ve DNA hasarını dolaylı olarak gösterebilecek antioksidan enzim aktivitesi arasında uyumsuz sonuçlar elde edilmiştir. Bu uyumsuzlukların hastaların takip sürelerinin farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

60 obez hastanın dahil edildiği bir çalışmada 40 hasta RYGB, 20 hasta medikal tedavi görmüştür. Ameliyat öncesiyle karşılaştırıldığında 12.ay kontrollerinde bariyatrik cerrahi grubu lipid peroksidasyon, karbonil protein ve protein olmayan sülfhidril, süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitesinde önemli bir azalma göstermiştir. Ayrıca, IL-6, IL-1 ve tümör nekroz faktörü-alfa dahil olmak üzere inflamatuvar belirteçlerde önemli bir azalma gözlemlenmiştir (119).

Başka bir çalışmada RYGB geçiren 20 obez hasta, 20 sağlıklı kontrolle karşılaştırılmıştır. 6. ayda bariyatrik grup kontrollere kıyasla daha yüksek katalaz aktivitesi göstermiştir. Ek olarak miyeloperoksidaz ve CRP bariyatrik grupta ameliyattan 3 ve 6 ay sonra azalmış saptanmıştır (120).

DNA hasarı araştırmalarına yeni bir bakış açısı olarak TDG ekspresyonunun araştırıldığı çalışmamızda obez hastalarımızın TDG ekspresyonu sağlıklılara oranla 2,16 kat artmış bulunarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamız TDG ekspresyonunun postoperatif olarak azaldığını da göstermiştir. Bu durumda

bariyatrik cerrahi sonrası DNA tamiri ilişkili TDG aktivitesine yol açması beklenen DNA hasarının azaldığı düşünülmüştür.

Sun ve ark. lncRNA'lar ve komşu genler için yaptıkları analizlerde lncRNA'lar ile protein kodlayan genler arasında belirgin korelasyonlar bulmuşlardır. Sözü edilen çalışmada veri tabanı analizleriyle biyoinformatik olarak lncRNA-p5549'un TDG geni ile ilişkisi ortaya koyulmuştur.

Çalışmamızda da lncRNA-p5549 ve TDG ekspresyonu arasındaki ilişki doğrulanmıştır. Ancak lncRNA-p5549 gibi TDG ekspresyonu ile de diğer değişkenler arasında bir korelasyon saptanmamıştır. TDG'nin DNA tamiri ve DNA metilasyonu gibi süreçlere dahil olduğu düşünülürse bu, metabolik ve inflamatuvar parametreleri etkileyen başka yolların devrede olabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ

Sağlıklı kontrollere göre sleeve gastrektomi planlanan hastaların preoperatif ve postoperatif kan örneklerinde kilo kaybı ile azalan DNA hasarını kanıtlayabilecek DNA tamiri ilişkili lncRNA-p5549 ve ilişkili gen TDG ekspresyonlarının araştırıldığı bu çalışmada her iki genin ekspresyonu obez grubunda anlamlı artmış olup postoperatif olarak azalmış bulundu. Veri tabanı analizleriyle ilişkilendirilen bu iki genin ekspresyonlarının korele olduğu çalışmamızda doğrulandı.

Buna göre obez hastalarda artan DNA tamiri aktivitesinin postoperatif olarak azaldığı dolayısıyla DNA hasarının azalmış olabileceği öne sürülebilir.

Obez hastalarda operasyon sonrası elde edilen metabolik ve inflamatuvar iyileşmenin altında yatabileceği düşünülen moleküler ve epigenetik mekanizmaların araştırılması yeni bilimsel katkılara ihtiyaç duymaya devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Obesity and overweight [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>].
2. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(8):Cd003641.
3. Kocael A, Erman H, Zengin K, Kocael PCA, Korkmaz GG, Gelisgen R, et al. The effects on oxidative DNA damage of laparoscopic gastric band applications in morbidly obese patients. *Canadian Journal of Surgery*. 2014;57(3):183-7.
4. Li JF, Lai DD, Ni B, Sun KX. Comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass with laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity or type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Surg*. 2013 Dec;56(6):E158-64. doi: 10.1503/cjs.026912. PMID: 24284156; PMCID: PMC3859791.
5. Izquierdo AG, Crujeiras AB. Obesity-Related Epigenetic Changes After Bariatric Surgery. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:232.
6. Taft RJ, Pang KC, Mercer TR, Dinger M, Mattick JS. Non-coding RNAs: regulators of disease. *J Pathol*. 2010;220(2):126-39.
7. Crujeiras AB, Diaz-Lagares A. Chapter 16 - DNA Methylation in Obesity and Associated Diseases. In: García-Giménez JL, editor. *Epigenetic Biomarkers and Diagnostics*. Boston: Academic Press; 2016. p. 313-29.
8. Fang Y, Fullwood MJ. Roles, Functions, and Mechanisms of Long Non-coding RNAs in Cancer. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2016;14(1):42-54.
9. Martínez JA, Milagro FI, Claycombe KJ, Schalinske KL. Epigenetics in adipose tissue, obesity, weight loss, and diabetes. *Adv Nutr*. 2014;5(1):71-81.
10. Sun J, Ruan Y, Wang M, Chen R, Yu N, Sun L, et al. Differentially expressed circulating lncRNAs and mRNA identified by microarray analysis in obese patients. *Sci Rep*. 2016;6:35421.
11. Bankoglu EE, Seyfried F, Arnold C, Soliman A, Jurowich C, Germer CT, et al. Reduction of DNA damage in peripheral lymphocytes of obese patients after bariatric surgery-mediated weight loss. *Mutagenesis*. 2017;33(1):61-7.
12. Bellacosa A, Drohat AC. Role of base excision repair in maintaining the genetic and epigenetic integrity of CpG sites. *DNA Repair (Amst)*. 2015;32:33-42.
13. Zheng Y, Sun Q, Chen K, Yan W, Pan C, Lu J, et al. Waist-to-hip ratio, dyslipidemia, glycemic levels, blood pressure and depressive symptoms among diabetic and non-diabetic Chinese women: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2014;9(10):e109765.
14. Türkiye Sağlık Araştırması 2019 [Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkiye-Saglik-Arastirmasi-2019-33661>].
15. Kontinen H, Llewellyn C, Silventoinen K, Joensuu A, Männistö S, Salomaa V, et al. Genetic predisposition to obesity, restrained eating and changes in body weight: a population-based prospective study. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(4):858-65.
16. Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE. The Body-Mass Index of Twins Who Have Been Reared Apart. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(21):1483-7.
17. Fall T, Ingelsson E. Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;382(1):740-57.
18. Ma Y, Olendzki B, Chiriboga D, Hebert JR, Li Y, Li W, et al. Association between dietary carbohydrates and body weight. *Am J Epidemiol*. 2005;161(4):359-67.
19. Trouwborst I, Bowser SM, Goossens GH, Blaak EE. Ectopic Fat Accumulation in Distinct Insulin Resistant Phenotypes; Targets for Personalized Nutritional Interventions. *Front Nutr*. 2018;5:77.
20. Esteve E, Ricart W, Fernández-Real JM. Adipocytokines and insulin resistance: the possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 2(Suppl 2):S362-7.
21. Ricquier D. Uncoupling protein 1 of brown adipocytes, the only uncoupler: a historical perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2011;2:85.
22. Davis CD. The Gut Microbiome and Its Role in Obesity. *Nutr Today*. 2016;51(4):167-74.
23. Ogilvie RP, Patel SR. The epidemiology of sleep and obesity. *Sleep Health*. 2017;3(5):383-8.
24. Hurt RT, Frazier TH, McClave SA, Kaplan LM. Obesity epidemic: overview, pathophysiology, and the intensive care unit conundrum. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35(5 Suppl):4s-13s.
25. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *Jama*. 2003;289(2):187-93.

26. Devaux Y, Zangrando J, Schroen B, Creemers EE, Pedrazzini T, Chang CP, et al. Long noncoding RNAs in cardiac development and ageing. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(7):415-25.
27. Alexandra Chadt PD, Stephan Scherneck, Ph.D., Hans-Georg Joost, M.D., Ph.D. and Hadi Al-Hasani, Ph.D. Molecular links between Obesity and Diabetes: "Diabesity". Feingold KR AB, Boyce A, et al., editor. *Endotext Internet*2018.
28. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18(6):774-800.
29. Schmandt RE, Iglesias DA, Co NN, Lu KH. Understanding obesity and endometrial cancer risk: opportunities for prevention. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(6):518-25.
30. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983;67(5):968-77.
31. Dhamija A, Paul SB, Kedia S. Non-alcoholic fatty liver disease associated with hepatocellular carcinoma: An increasing concern. *Indian J Med Res.* 2019;149(1):9-17.
32. Cancer IAfRo. Weight control and physical activity. *Weight control and physical activity*2002.
33. Basen-Engquist K, Chang M. Obesity and cancer risk: recent review and evidence. *Curr Oncol Rep.* 2011;13(1):71-6.
34. Kasprzak A. Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) Signaling in Glucose Metabolism in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12).
35. Grossmann ME, Cleary MP. The balance between leptin and adiponectin in the control of carcinogenesis - focus on mammary tumorigenesis. *Biochimie.* 2012;94(10):2164-71.
36. Sabench Pereferrer F, Domínguez-Adame Lanuza E, Ibarzabal A, Socas Macias M, Valentí Azcárate V, García Ruiz de Gordejuela A, et al. Quality criteria in bariatric surgery: Consensus review and recommendations of the Spanish Association of Surgeons and the Spanish Society of Bariatric Surgery. *Cir Esp.* 2017;95(1):4-16.
37. Clapp B, Ponce J, DeMaria E, et al. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery 2020 estimate of metabolic and bariatric procedures performed in the United States. *Surg Obes Relat Dis.* 2022;18(9):1134-1140.
38. Stahl JM, Malhotra S. Obesity Surgery Indications And Contraindications. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
39. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, Aminian A, Angrisani L, Cohen RV, et al. 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2022;18(12):1345-56.
40. Waddington CH. Towards a theoretical biology. *Nature.* 1968;218(5141):525-7.
41. Wu C, Morris JR. Genes, genetics, and epigenetics: a correspondence. *Science.* 2001;293(5532):1103-5.
42. Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol.* 2010;28(10):1057-68.
43. Xu W, Wang F, Yu Z, Xin F. Epigenetics and Cellular Metabolism. *Genet Epigenet.* 2016;8:43-51.
44. Bays H, Scinta W. Adiposopathy and epigenetics: an introduction to obesity as a transgenerational disease. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(11):2059-69.
45. Vennin C, Adriaenssens E. Long non-coding RNA and messenger RNA-the meeting of two worlds. *J Thorac Dis.* 2018;10(2):544-6.
46. Lekka E, Hall J. Noncoding RNAs in disease. *FEBS Lett.* 2018;592(17):2884-900.
47. Heneghan HM, Miller N, Kerin MJ. Role of microRNAs in obesity and the metabolic syndrome. *Obes Rev.* 2010;11(5):354-61.
48. Giroud M, Scheideler M. Long Non-Coding RNAs in Metabolic Organs and Energy Homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12).
49. Renoux AJ, Todd PK. Neurodegeneration the RNA way. *Prog Neurobiol.* 2012;97(2):173-89.
50. Cabili MN, Trapnell C, Goff L, Koziol M, Tazon-Vega B, Regev A, et al. Integrative annotation of human large intergenic noncoding RNAs reveals global properties and specific subclasses. *Genes Dev.* 2011;25(18):1915-27.
51. Kumarswamy R, Bauters C, Volkmann I, Maury F, Fetisch J, Holzmann A, et al. Circulating long noncoding RNA, LIPCAR, predicts survival in patients with heart failure. *Circ Res.* 2014;114(10):1569-75.
52. Ma L, Bajic VB, Zhang Z. On the classification of long non-coding RNAs. *RNA Biol.* 2013;10(6):925-33.
53. Prensner JR, Iyer MK, Balbin OA, Dhanasekaran SM, Cao Q, Brenner JC, et al. Transcriptome sequencing across a prostate cancer cohort identifies PCAT-1, an unannotated lincRNA implicated in disease progression. *Nat Biotechnol.* 2011;29(8):742-9.

54. Zhu J, Fu H, Wu Y, Zheng X. Function of lncRNAs and approaches to lncRNA-protein interactions. *Sci China Life Sci.* 2013;56(10):876-85.
55. Di Ruscio A, Ebralidze AK, Benoukrat T, Amabile G, Goff LA, Terragni J, et al. DNMT1-interacting RNAs block gene-specific DNA methylation. *Nature.* 2013;503(7476):371-6.
56. Castelo-Branco G, Amaral PP, Engström PG, Robson SC, Marques SC, Bertone P, et al. The non-coding snRNA 7SK controls transcriptional termination, poising, and bidirectionality in embryonic stem cells. *Genome Biol.* 2013;14(9):R98.
57. Cesana M, Cacchiarelli D, Legnini I, Santini T, Sthandier O, Chinappi M, et al. A long noncoding RNA controls muscle differentiation by functioning as a competing endogenous RNA. *Cell.* 2011;147(2):358-69.
58. Patil VS, Zhou R, Rana TM. Gene regulation by non-coding RNAs. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2014;49(1):16-32.
59. Kitagawa M, Kotake Y, Ohhata T. Long non-coding RNAs involved in cancer development and cell fate determination. *Curr Drug Targets.* 2012;13(13):1616-21.
60. Luo M, Li Z, Wang W, Zeng Y, Liu Z, Qiu J. Long non-coding RNA H19 increases bladder cancer metastasis by associating with EZH2 and inhibiting E-cadherin expression. *Cancer Lett.* 2013;333(2):213-21.
61. Zhu M, Chen Q, Liu X, Sun Q, Zhao X, Deng R, et al. lncRNA H19/miR-675 axis represses prostate cancer metastasis by targeting TGFBI. *Febs j.* 2014;281(16):3766-75.
62. Wu W, Bhagat TD, Yang X, Song JH, Cheng Y, Agarwal R, et al. Hypomethylation of noncoding DNA regions and overexpression of the long noncoding RNA, AFAP1-AS1, in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2013;144(5):956-66.e4.
63. Askarian-Amiri ME, Crawford J, French JD, Smart CE, Smith MA, Clark MB, et al. SNORD-host RNA Zfas1 is a regulator of mammary development and a potential marker for breast cancer. *Rna.* 2011;17(5):878-91.
64. Knauss JL, Sun T. Regulatory mechanisms of long noncoding RNAs in vertebrate central nervous system development and function. *Neuroscience.* 2013;235:200-14.
65. Chubb JE, Bradshaw NJ, Soares DC, Porteous DJ, Millar JK. The DISC locus in psychiatric illness. *Mol Psychiatry.* 2008;13(1):36-64.
66. Wei S, Du M, Jiang Z, Hausman GJ, Zhang L, Dodson MV. Long noncoding RNAs in regulating adipogenesis: new RNAs shed lights on obesity. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(10):2079-87.
67. Squillaro T, Peluso G, Galderisi U, Di Bernardo G. Long non-coding RNAs in regulation of adipogenesis and adipose tissue function. *Elife.* 2020;9.
68. Gao H, Kerr A, Jiao H, Hon CC, Rydén M, Dahlman I, et al. Long Non-Coding RNAs Associated with Metabolic Traits in Human White Adipose Tissue. *EBioMedicine.* 2018;30:248-60.
69. Schmidt E, Dhaouadi I, Gaziano I, Oliverio M, Klemm P, Awazawa M, et al. lincRNA H19 protects from dietary obesity by constraining expression of monoallelic genes in brown fat. *Nat Commun.* 2018;9(1):3622.
70. Knoll M, Lodish HF, Sun L. Long non-coding RNAs as regulators of the endocrine system. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(3):151-60.
71. Liang Y, Yu B, Wang Y, Qiao Z, Cao T, Zhang P. Duodenal long noncoding RNAs are associated with glycemic control after bariatric surgery in high-fat diet-induced diabetic mice. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13(7):1212-26.
72. Guo J, Liu Z, Gong R. Long noncoding RNA: an emerging player in diabetes and diabetic kidney disease. *Clin Sci (Lond).* 2019;133(12):1321-39.
73. Milagro FI, Mansego ML, De Miguel C, Martínez JA. Dietary factors, epigenetic modifications and obesity outcomes: progresses and perspectives. *Mol Aspects Med.* 2013;34(4):782-812.
74. Hegde ML, Hegde PM, Rao KS, Mitra S. Oxidative genome damage and its repair in neurodegenerative diseases: function of transition metals as a double-edged sword. *J Alzheimers Dis.* 2011;24 Suppl 2(0 2):183-98.
75. Dizdaroglu M. Oxidatively induced DNA damage: mechanisms, repair and disease. *Cancer Lett.* 2012;327(1-2):26-47.
76. Abbotts R, Thompson N, Madhusudan S. DNA repair in cancer: emerging targets for personalized therapy. *Cancer Manag Res.* 2014;6:77-92.
77. Wallace SS. Base excision repair: a critical player in many games. *DNA Repair (Amst).* 2014;19:14-26.
78. Krokan HE, Bjørås M. Base excision repair. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5(4):a012583.
79. Scott TL, Rangaswamy S, Wicker CA, Izumi T. Repair of oxidative DNA damage and cancer: recent progress in DNA base excision repair. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20(4):708-26.
80. Deckard CE, Sczepanski JT. Reversible chromatin condensation by the DNA repair and demethylation factor thymine DNA glycosylase. *Nucleic Acids Res.* 2021;49(5):2450-9.
81. He YF, Li BZ, Li Z, Liu P, Wang Y, Tang Q, et al. Tet-mediated formation of 5-carboxylcytosine and its excision by TDG in mammalian DNA. *Science.* 2011;333(6047):1303-7.

82. Mancuso P, Tricarico R, Bhattacharjee V, Cosentino L, Kadariya Y, Jelinek J, et al. Thymine DNA glycosylase as a novel target for melanoma. *Oncogene*. 2019;38(19):3710-28.
83. Yan JB, Lai CC, Jhu JW, Gongol B, Marin TL, Lin SC, et al. Insulin and Metformin Control Cell Proliferation by Regulating TDG-Mediated DNA Demethylation in Liver and Breast Cancer Cells. *Mol Ther Oncolytics*. 2020;18:282-94.
84. McCarthy DJ, Smyth GK. Testing significance relative to a fold-change threshold is a TREAT. *Bioinformatics*. 2009;25(6):765-71.
85. Zheng J, Zhao M, Li J, Lou G, Yuan Y, Bu S, et al. Obesity-associated digestive cancers: A review of mechanisms and interventions. *Tumour Biol*. 2017;39(3):1010428317695020.
86. Karaman A, Aydın H, Geçkinli B, Çetinkaya A, Karaman S. DNA damage is increased in lymphocytes of patients with metabolic syndrome. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2015;782:30-5.
87. Soares NP, Santos AC, Costa EC, Azevedo GD, Damasceno DC, Fayh AP, et al. Diet-Induced Weight Loss Reduces DNA Damage and Cardiometabolic Risk Factors in Overweight/Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Ann Nutr Metab*. 2016;68(3):220-7.
88. Boza C, Gamboa C, Salinas J, Achurra P, Vega A, Pérez G. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy: a case-control study and 3 years of follow-up. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2012;8(3):243-9.
89. Nguyen NT, Nguyen B, Gebhart A, Hohmann S. Changes in the Makeup of Bariatric Surgery: A National Increase in Use of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Journal of the American College of Surgeons*. 2013;216(2):252-7.
90. Noria SF, Grantcharov T. Biological effects of bariatric surgery on obesity-related comorbidities. *Canadian Journal of Surgery*. 2013;56(1):47-57.
91. Csendes A, Braghetto I, León P, Burgos AM. Management of Leaks After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy in Patients with Obesity. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2010;14(9):1343-8.
92. Roa PE, Kaidar-Person O, Pinto D, Cho M, Szomstein S, Rosenthal RJ. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy as Treatment for Morbid Obesity: Technique and Short-Term Outcome. *Obesity Surgery*. 2006;16(10):1323-6.
93. Monzo-Beltran L, Vazquez-Tarragón A, Cerdà C, Garcia-Perez P, Iradi A, Sánchez C, et al. One-year follow-up of clinical, metabolic and oxidative stress profile of morbid obese patients after laparoscopic sleeve gastrectomy. 8-oxo-dG as a clinical marker. *Redox Biology*. 2017;12:389-402.
94. Pinto SL, Juvanhol LL, Licursi de Oliveira L, Clemente RC, Bressan J. Changes in oxidative stress markers and cardiometabolic risk factors among Roux-en-Y gastric bypass patients after 3- and 12-months postsurgery follow-up. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2019;15(10):1738-45.
95. Liaskos C, Koliaki C, Alexiadou K, Argyrakopoulou G, Tentolouris N, Diamantis T, et al. Roux-en-Y Gastric Bypass Is More Effective than Sleeve Gastrectomy in Improving Postprandial Glycaemia and Lipaemia in Non-diabetic Morbidly Obese Patients: a Short-term Follow-up Analysis. *Obesity Surgery*. 2018;28(12):3997-4005.
96. Lee Y, Doumouras AG, Yu J, Aditya I, Gmora S, Anvari M, et al. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Versus Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass: A Systematic Review and Meta-analysis of Weight Loss, Comorbidities, and Biochemical Outcomes From Randomized Controlled Trials. *Ann Surg*. 2021;273(1):66-74.
97. Nieves DJ, Cnop M, Retzlaff B, Walden CE, Brunzell JD, Knopp RH, et al. The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat. *Diabetes*. 2003;52(1):172-9.
98. Sundquist J, Winkleby MA, Pudarc S. Cardiovascular disease risk factors among older black, Mexican-American, and white women and men: an analysis of NHANES III, 1988-1994. Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(2):109-16.
99. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *Jama*. 1998;280(21):1843-8.
100. 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. *Obesity Surgery*. 2012;22(8):1268-75.
101. Khalaj A, Salman Yazdi A, Sabet Z, Abbasi M, Jafari S, Kaedi Z, et al. Serum Lipid Profile Changes After Bariatric Surgery. 2019;7(2):e58193.
102. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1821-30.
103. Uysal KT, Wiesbrock SM, Hotamisligil GkS. Functional Analysis of Tumor Necrosis Factor (TNF) Receptors in TNF- α -Mediated Insulin Resistance in Genetic Obesity**This work is supported in part by a grant from the NIH (DK-52539). *Endocrinology*. 1998;139(12):4832-8.
104. Kim JH, Bachmann RA, Chen J. Interleukin-6 and insulin resistance. *Vitam Horm*. 2009;80:613-33.

105. Devaraj S, Singh U, Jialal I. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20(3):182-9.
106. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-Reactive Protein Levels in Overweight and Obese Adults. *JAMA*. 1999;282(22):2131-5.
107. Mugabo Y, Li L, Renier G. The connection between C-reactive protein (CRP) and diabetic vasculopathy. Focus on preclinical findings. *Curr Diabetes Rev*. 2010;6(1):27-34.
108. van Dielen FM, van't Veer C, Schols AM, Soeters PB, Buurman WA, Greve JW. Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(12):1759-66.
109. Chen K, Li F, Li J, Cai H, Strom S, Bisello A, et al. Induction of leptin resistance through direct interaction of C-reactive protein with leptin. *Nat Med*. 2006;12(4):425-32.
110. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*. 2003;107(5):671-4.
111. Jung DY, Ko HJ, Lichtman EI, Lee E, Lawton E, Ong H, et al. Short-term weight loss attenuates local tissue inflammation and improves insulin sensitivity without affecting adipose inflammation in obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;304(9):E964-76.
112. Canello R, Clément K. Review article: Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2006;113(10):1141-7.
113. Howard BV, Best L, Comuzzie A, Ebbesson SOE, Epstein SE, Fabsitz RR, et al. C-Reactive Protein, Insulin Resistance, and Metabolic Syndrome in a Population With a High Burden of Subclinical Infection: Insights from the Genetics of Coronary Artery Disease in Alaska Natives (GOCADAN) study. *Diabetes Care*. 2008;31(12):2312-4.
114. Xi L, Xiao C, Bandsma RHJ, Naples M, Adeli K, Lewis GF. C-reactive protein impairs hepatic insulin sensitivity and insulin signaling in rats: Role of mitogen-activated protein kinases. *Hepatology*. 2011;53(1):127-35.
115. Holdstock C, Lind L, Engstrom BE, Ohrvall M, Sundbom M, Larsson A, et al. CRP reduction following gastric bypass surgery is most pronounced in insulin-sensitive subjects. *International Journal of Obesity*. 2005;29(10):1275-80.
116. Wahren J, Shafiqat J, Johansson J, Chibalin A, Ekberg K, Jörnvall H. Molecular and cellular effects of C-peptide--new perspectives on an old peptide. *Exp Diabetes Res*. 2004;5(1):15-23.
117. Lee W-J, Chong K, Ser K-H, Chen J-C, Lee Y-C, Chen S-C, et al. C-peptide Predicts the Remission of Type 2 Diabetes After Bariatric Surgery. *Obesity Surgery*. 2012;22(2):293-8.
118. Bankoglu EE, Gerber J, Kodandaraman G, Seyfried F, Stopper H. Influence of bariatric surgery induced weight loss on oxidative DNA damage. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2020;853:503194.
119. Schmatz R, Bitencourt MR, Patias LD, Beck M, da CAG, Zanini D, et al. Evaluation of the biochemical, inflammatory and oxidative profile of obese patients given clinical treatment and bariatric surgery. *Clin Chim Acta*. 2017;465:72-9.
120. Boesing F, Moreira EA, Wilhelm-Filho D, Vigil SV, Parizotto EB, Inácio DB, et al. Roux-en-Y bypass gastroplasty: markers of oxidative stress 6 months after surgery. *Obes Surg*. 2010;20(9):1236-44.