

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

LAPAROSKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİ AMELİYATI İLE MİDE REZEKSİYONU SIRASINDA
ALINAN GASTROÖZOFAGİYAL YAĞ YASTIKÇIĞI, SUBKUTANÖZ VE OMENTAL ADİPOZ
DOKUDA ANDROJENİK VE ÖSTROJENİK RESEPTÖRLERİN DAĞILIMI VE CD36 EKSPRESYONU
İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. ALPEREN HALİL HAYLA

DANIŞMAN

PROF. DR. SEMİN MELAHAT FENKÇİ

DENİZLİ-2024

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

LAPAROSKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİ AMELİYATI İLE MİDE REZEKSİYONU SIRASINDA
ALINAN GASTROÖZOFAGİYAL YAĞ YASTIKÇIĞI, SUBKUTANÖZ VE OMENTAL ADİPOZ
DOKUDA ANDROJENİK VE ÖSTROJENİK RESEPTÖRLERİN DAĞILIMI VE CD36 EKSPRESYONU
İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. ALPEREN HALİL HAYLA

DANIŞMAN

PROF. DR. SEMİN MELAHAT FENKÇİ

DENİZLİ-2024

TEŞEKKÜR

Tıp camiasına henüz adımımı atmamışken tanışma imkanı bulduğum, aldığım kararlarda ve seçtiğim uzmanlık dalında büyük etkileri olan, tababet sanatının icrasında bizlere örnek olan, yaptığımız tez çalışmamızın tüm aşamalarında tükenmeyen anlayışı, yardımseverliği ve mesleki ve akademik tecrübeleriyle bana yol gösteren çok değerli tez danışmanım ve sevgili hocam, Prof. Dr. Semin Melahat FENKÇİ' ye tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Deneysel numunelerin intraoperatif teminini sağlayan Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda görevli Doç. Dr. Muhammed Raşit AYKOTA'ya, çalışmamızın deneysel kısmında yardımlarını esirgemeyen Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan Prof. Dr. Gülçin Abban METE, Doç. Dr. Nazlı ÇİL ve Arş.Gör Ayşe Nur Damar'a, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan Dr. Öğr. Üyesi Aydın DEMİRAY'a,

Çalışmamıza 20.10.2023 tarihli 2023TIPF022 nolu kararı ile mali olarak destek sağlayan Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne,

Asistanlık eğitimim süresince tecrübe ve bilgilerini benimle paylaşan değerli hocalarıma,

Gerek branşımdan, gerek ortak mesai paylaştığımız diğer branşlarda görev yapan tüm asistan arkadaşlarıma,

Çok kıymetli anneme, babama, kız kardeşlerime ve nişanlımın ailesine

Sevgili nişanlım, müstakbel eşim Nimet'e,

Sonsuz teşekkürlerimle...

İçindekiler

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Obezite.....	4
2.1.1 Obezitenin Tanımı	4
2.1.2 Obezitenin Epidemiyolojisi	4
2.1.3 Obezitenin Patogenezi	5
2.1.4 Obezite Ölçüm/Tanı Yöntemleri.....	6
2.1.5 Obezite Tipleri	9
2.1.6 Obezite Nedenleri	10
2.1.7 Obezite İlişkili Komorbiditeler	15
2.1.8 Obezitenin Tedavisi	16
2.2 Adipoz Doku	17
2.2.1 Tanımı ve Tipleri	17
2.2.2 Obezite Etkisi ile Yağ Dokuda Değişim.....	18
2.2.3 Adipokinler ve Etkileri	19
2.3 Adrenal Korteks Hormonları	22
2.3.1 Östrojen.....	22
2.3.2 Androjenler	24
2.4 CD36.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1 İstatistiksel Analiz	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR.....	42
7. KAYNAKLAR	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil.2-1.Obez bir hastadan elde edilen 3 boyutlu görüntü.....	7
Şekil.2-2.Android/Gynecoid yağlanma farkları DXA ile tespit edilen 2 hasta örneği.	9
Şekil.2-3.Solda android ve sağda jinekoid tip obezite.....	10
Şekil.2-4.Kolesterolden itibaren adrenal korteks hormonlarının oluşum basamakları...	22

TABLolar DİZİNİ

Tablo 3.1. Reseptör ekspresyonu için kullanılan primer ifadeleri	28
Tablo 4-1. Hastalara ait sosyodemografik ve klinik Verilerin Dağılımı	29
Tablo 4-2. Sosyodemografik verilerin cinsiyetler arası incelemesi	29
Tablo 4-3. Reseptör ölçüm sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması	30
Tablo 4-4:Cinsiyete göre karşılaştırmalar.....	31
Tablo 4-5. Adiposit çapı sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması	31
Tablo 4-6: Periton grubunda çeşitli laboratuvar parametreleri ve adiposit çapları ile reseptörler arasındaki ilişki	32
Tablo 4-7: Periperiton grubunda çeşitli laboratuvar parametreleri ve adiposit çapları ile reseptörler arasındaki ilişki	33
Tablo 4-8: Cilt altı grubunda çeşitli laboratuvar parametreleri ve adiposit çapları ile reseptörler arasındaki ilişki	34

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AT-2	: Anjiotensin-2
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BİA	: Biyoelektrik İmpedans Analizi
BİS	: Biyoimpedans Spektroskopi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CD36	: Cluster of Differentiation 36
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CRP	: C-Reaktif Proetin
DHEA	: Dehydroepiandrosterone
DHEA/S	: Dehydroepiandrosterone sulfat
DM	: Diabetes Mellitus
DPP-4	: Dipeptidil peptidaz-4
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DXA	: Dual energy X-ray absorpsiyonu
ER- α ,ER-1	: Estrogen receptor-alpha / Estrogen receptor-1
ER- β ,ER-2	: Estrogen receptor-beta / Estrogen receptor-2
FABP-4	: Fatty Acid Binding Protein-4 (Yağ Asidi Bağlayıcı Protein-4)
GLP-1	: Glucagon-like Peptid-1
GLUT4	: Glucose Transporter-4
GPER1	: G Protein-coupled Estrogen Receptor 1
HT	: Hipertansiyon
HOMA-IR	: Homeostasis model assesment of insülin resistance
IL-1	: Interlökin-1
IL-1RA	: Interlökin-1 Reseptör Antagonisti
İR	: İnsülin Direnci (Insulin Resistance)
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
MS	: Metabolik Sendrom

MSO	: Metabolik Sağlıklı Obez
MSSO	: Metabolik Sağlıklı Olmayan Obez
NASH	: Non-alkolik Steatohepatit
Na/K-ATPase	: Sodyum-Potasyum Transpoter Proteinini
NF-Kb	: Nükleer Faktör Kappa-B
PAI-1	: PLazminojen Aktivasyon İnhibitörü
PEPCK	: Fosfoenolpirüvat Karboksi Kinaz
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PPAR γ	: Peroksizom proliferatörü ile active reseptör γ
RBP-4	: Retinol binding protein-4
TAG	: Tri Açıl Gliserol
TGF- β	: Tranforming Growth Factor-beta
TİP2 DM	: TİP2 Diabetes Mellitus
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor-alpha
tPA	: Tissue Plazminogen Activator (Doku Plazminogen Aktivatörü)
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
TURDEP	: Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması
TZD	: Tiazolidinedion
UCP 1	: UnCoupling Protein 1
uPA	: Urokinaz Plazminogen Activator (Ürokinaz Plazminogen Aktivatörü)
USG	: Ultrasonografi
VASPIN	: Visceral Adipose Tissue-Derived Serine Protease Inhibitor
VEGF	: Vasculer Endothelial Growth Factor
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

Dr. Alperen Halil Hayla

Obezite, günümüzün ve geleceğimizin önemli bir halk sağlığı sorunudur. Ana patolojik mekanizma, artan enerji girdisine fizyolojik yanıt veremeyip hipertrofi ile büyüme gösteren yağ dokusudur. Santral yağlanma da denilen, özellikle iç organlar etrafında oluşan yağlanma ile organ ve sistem hasarı gelişir, ilerleyen süreçte organ yetmezliği ile sonuçlanabilir. Süreç içerisinde diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), metabolik sendrom (MS) gibi pek çok sistemik hastalık görülebilir. Östrojen östrojen reseptörü-1(ESR1) ve östrojen reseptörü-2 (ESR2) ile, androjenler androjen reseptörü(AR) ile ve CD36 da CD36 reseptörü ile yağ doku ve lipid metabolizması üzerine etkileri ile obeziteye etki eder. Cinsiyet farklılığı, menopoz, gebelik, ilaç kullanımı gibi faktörler reseptörlerin ekspresyonunu modifiye ederek obeziteye yol açabilir. Bu çalışmada, obezite cerrahisi olan hastalardan aldığımız numuneler ile obezitede farklı yağ doku bölgeleri ile ESR1, ESR2, AR ve CD36 ile cinsiyet farklılığı arasındaki ilişkiyi açıklamayı amaçladık.

Çalışmaya obezitesi olan 33 erkek ve kadın hasta dahil edilmiştir. Hastaların cerrahi öncesi antropometrik ölçümleri ve laboratuvar verileri not edilmiştir. Operasyon sırasında alınan üç farklı yağ doku bölgesine göre 33 hasta kendi içerisinde periton, periperiton ve cilt altı olarak gruplandırılmış, biyokimyasal parametreleri ve reseptör ekspresyon düzeyleri ile adiposit çapları ve cinsiyet bazında karşılaştırılmaları yapılmıştır. Elde edilen dokular öncelikle histolojik olarak işlenmiş ve mikroskop altında adiposit çapları mikrometre (μm) cinsinden ölçülmüştür. Yağ dokulardan mRNA sentezi sonrası önceden belirlenmiş primer dizileri kullanılarak real time-PCR metodu ile reseptör ekspresyon düzeyleri LİVAC metodu ile ifade edildi.

Çalışma sonucunda ESR1, ESR2 ve CD36 ekspresyonları periton, periperiton ve cilt altında azalan sırayla bulunmaktadır($p<0.001$). AR ekspresyonları diğerlerinden farklı olarak en yüksek periperitonda, azalarak periton ve cilt altında bulunmaktadır($p<0.001$). Periperiton dokuda adiposit çapları erkeklerde daha büyüktür($p=0.030$). Periton grubu için ESR1 ekspresyonu ile HOMA-IR ($r=0.417$, $p=0.016$) ve insülin ($r=0.352$, $p=0.044$) ile anlamlı pozitif yönlü ilişki, ESR2 ekspresyonu ile HDL ($r=0.376$, $p=0.031$) arasında anlamlı pozitif yönlü

ilişki, AR ekspresyonu ile Kreatinin ($r=-0.354$, $p=0.043$) ve Potasyum ($r=-0.356$, $p=0.042$) değerleri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki mevcuttur. Periperiton grubunda CD36 ekspresyonu ile sodyum (Na) ($r=0.459$, $p=0.007$) değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Cilt altı grubunda ESR2 ekspresyonu ile LDL ($r=0.401$, $p=0.021$) arasında pozitif yönde anlamlı, CD36 ekspresyonu ile trigliserid (TG) ($r=-0.355$, $p=0.043$) arasında negatif yönde anlamlı, CD36 ekspresyonu ile İnsülin ($r=0.355$, $p=0.043$) arasında pozitif yönde anlamlı, AR ekspresyonu ile VKİ ($r=0.343$, $p=0.049$) arasında negatif yönde, kortizol ($r=0.384$, $p=0.028$) arasında ise pozitif yönde anlamlı bir ilişki vardır.

Literatürde kullandığımız parametrelerin aynı çalışmada değerlendirildiği örnek çalışma yoktur. Çalışma verilerinin alt grup incelemelerinde benzersiz sonuçlar mevcuttur. Hasta sayısının sınırlı olması, kontrol grubunun olmaması nedeniyle konu özelinde daha fazla hasta sayısı ve dengeli cinsiyet dağılımı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: obezite, yağ doku, reseptör

ABSTRACT

Dr. Alperen Halil Hayla

Obesity is a significant public health issue for both the present and the future. The primary pathological mechanism involves adipose tissue, which cannot respond physiologically to increased energy intake and thus expands through hypertrophy. Central adiposity, particularly the accumulation of fat around internal organs, can lead to organ and system damage, eventually resulting in organ failure. During this process, several systemic diseases such as diabetes mellitus (DM), hypertension (HT), and metabolic syndrome (MS) may occur. Estrogens influence obesity through estrogen receptor-1 (ESR1) and estrogen receptor-2 (ESR2), androgens through the androgen receptor (AR), and CD36 through the CD36 receptor, all affecting adipose tissue and lipid metabolism. Factors such as gender differences, menopause, pregnancy, and medication use can modify the expression of these receptors, potentially leading to obesity. In this study, we aimed to elucidate the relationship between different adipose tissue regions, ESR1, ESR2, AR, and CD36, and gender differences in obesity, using samples from patients who underwent bariatric surgery.

The study included 33 male and female patients with obesity. Preoperative anthropometric measurements and laboratory data were recorded. Based on the three different adipose tissue regions sampled during surgery, the 33 patients were grouped into peritoneal, periperitoneal, and subcutaneous categories. Biochemical parameters, receptor expression levels, adipocyte diameters, and gender comparisons were conducted. The obtained tissues were first processed histologically, and adipocyte diameters were measured in micrometers (μm) under a microscope. mRNA synthesis from adipose tissues was followed by real-time PCR using predetermined primer sequences, and receptor expression levels were expressed using the LIVAC method.

Results showed that ESR1, ESR2, and CD36 expressions were highest in the peritoneal region, followed by periperitoneal, and lowest in the subcutaneous region ($p < 0.001$). AR expressions differed, being highest in the periperitoneal region and decreasing in the peritoneal and subcutaneous regions ($p < 0.001$). Adipocyte diameters in the periperitoneal tissue were larger in males ($p = 0.030$). In the peritoneal group, there was a significant positive

correlation between ESR1 expression and HOMA-IR ($r=0.417$, $p=0.016$) and insulin ($r=0.352$, $p=0.044$), a significant positive correlation between ESR2 expression and HDL ($r=0.376$, $p=0.031$), and a significant negative correlation between AR expression and creatinine ($r=-0.354$, $p=0.043$) and potassium ($r=-0.356$, $p=0.042$). In the periperitoneal group, there was a significant positive correlation between CD36 expression and sodium (Na) levels ($r=0.459$, $p=0.007$). In the subcutaneous group, there was a significant positive correlation between ESR2 expression and LDL ($r=0.401$, $p=0.021$), a significant negative correlation between CD36 expression and triglycerides (TG) ($r=-0.355$, $p=0.043$), a significant positive correlation between CD36 expression and insulin ($r=0.355$, $p=0.043$), and a significant negative correlation between AR expression and BMI ($r=0.343$, $p=0.049$), and a significant positive correlation between AR expression and cortisol ($r=0.384$, $p=0.028$).

There is no precedent in the literature for a study evaluating the same parameters used in this study. The results include unique findings from subgroup analyses. Due to the limited number of patients and the absence of a control group, further studies with larger patient populations and balanced gender distributions are needed on this topic.

Keywords: obesity, adipose tissue, receptor

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yağ dokusu pek çok organ ve sistem ile yakın metabolik ilişkiler kurmakta, ürettiği çokça adipokin-sitokin ile vücudun enerji metabolizmasını düzenlemekte ve benzeri çoklu etkileri nedeniyle endokrin sistem içinde bir organ olarak kabul görmektedir. Sağlıklı bir erişkinde vücut ağırlığının ortalama %20 sini oluşturmakta olup, dağılım yeri, yapısı ve metabolik işlevleri açısından belirgin farklılıklar taşır[1], [2].

Yağ dokusu fonksiyonel, anatomik ve metabolik farklılıklarına göre histolojik olarak renkleri baz alınarak üç morfolojik kısımda; kahverengi, bej ve beyaz yağ dokusu olarak adlandırılır. Beyaz yağ dokunun vaskülarizasyonu ve innervasyonu diğerlerine oranla zayıf olup ünilocüler yapıdadır. Lipid vakuollerinde neredeyse %100 oranda triaçilgliserol (TAG) depolanmaktadır. Genel olarak viseral adipoz dokunun esas üyesi beyaz yağ dokudur. Kahverengi yağ doku ise yüksek mitokondriye sahiptir ve sitokromlar rengini buradan almaktadır. Yapısı multilocüler ve poligonal şekillidir. Enerjii depolamak yerine, termogenez ile bu enerjinin uygun alanlara dağıtılması ve kontrolü görevini üstlenir. Bu etki özellikle yenidoğanlarda daha belirgin olup, soğuk maruziyeti ve kilo alımı ile aktivitesi artmakta iken, ilerleyen yaş ile birlikte azalır. Bej renkli yağ dokusu kahverengi adipoz dokuya daha spesifik UCP1 ekspresyonu eder. Soğuk maruziyeti/beta agonist etkilenme ile beyaz adipoz doku, kahverengi adipoz dokuya dönüşerek bej adipoz dokusunun olduğu düşünülmektedir Bu dokular başlangıçta yapısal olarak da beyaz adipoz dokuya benzemekte iken, transdiferansiyon sonrası kahverengi yağ dokuların histolojik özelliklerinden bazılarında sahip olurlar [1], [2], [3], [4].

Yağ dokusu kaynaklı leptin, ghrelin, IL-6, TNF-A gibi adipokinler yağ dokusunun metabolik işlevinin esas düzenleyicileridir. Yağ dokusu yalnızca adipokin üretme işlevi görmez, aynı zamanda sinir ve immün sistem kaynaklı hücrelere de ev sahipliği yaparak, sistemler-organlar arası haberleşme ile vücut homeostazisine de katkı sağlar[1], [2].

Özellikle kadın yağ dokusu, yukarıda da bahsedildiği üzere premenopozal ve postmenopozal dönemde hem aktivite hem de hacim bakımından büyük farklılıklar göstermektedir. Burada en büyük pay şüphesiz östrojen etkisinde meydana gelen

değişimdedir. Postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara oranla artmış serbest yağ asidi deposu ve azalmış postprandiyal yağ asidi oksidasyonunu tespit eden çalışmalar mevcuttur[5]. Yine postmenopozal östrojen tedavisi kullanmakta olan kadınlarda yağsız vücut kütlelerinin korunduğu, vücut üst yarısında yağlanmanın azaldığı, insüline duyarlılığının arttığı gösterilmiştir[6], [7], [8]. Erkeklerde, östrojenin oluşumu yağ dokuda aromatazlar ile andojenlerin önüşümünden sağlanmaktadır. Lokal olarak yüksek östrojen seviyeleri tespit edilebilse bile, genel olarak kadınlardaki kadar koruyucu etkiyi oluşturmamaktadır [9].

Cinsiyet bazında yağ doku dağılımı yerleşim ve yapısal olarak farklılıklar gösterir. Kadınlar genelde kalça ve uyluk çevresinde yağ dokuyu biriktirmekte ve jinekoid (armut) şekle sahip olmakta iken, erkekler abdominal bölgede biriktirmekte ve android (elma) şekle sahip olmaktadır. Destekleyici olarak lipoprotein lipaz aktivitesi gluteal bölgede daha belirgindir. Yine östrojen, subkütanöz yağ dokuda alfa-2 adrenarjik reseptör sayısını artırmakta iken intraabdominal adipositler üzerine etki göstermemektedir. Postmenopozal dönemde ise kadınlarda, erkeklere benzer olacak şekilde yağ doku değişim göstermektedir[10].

Östrojen, lipid ve glukoz metabolizmasını etkilemektedir, özellikle ER- α üzerinden etki ederek gluteal-femoral bölgede subkütanöz yağ dokuda artış yaşanmaktadır. Yağ dokuda lipoprotein lipaz aktivasyonunu uyarmakta ve yağ asitlerinde triaçilgliserol üretimini sağlamaktadır. Yağ doku üzerinde mevcut GLUT4'ü ER- α ile uyarırken, ER- β ile etkisini azaltmaktadır. ER- β nın uyarılması ile oluşan etki ile, mezenkimal kök hücrelerine kahverengi yağ dokuya dönüşümünün gerçekleştiği gözlenmiştir[9], [11].

Obezitenin oluşumunda yağ hücrelerinin güvenli bir şekilde genişleyememesi, lipidleri depolayamama ve akabinde çevre dokularda ektopik lipid birikimleri ve lipotoksisite ile gelişen insülin rezistansının etkisi mevcuttur. Viseral yağlanma genellikle hipertrofi ile gerçekleşirken, subkütanöz yağlanma yeni preadipositlerin kazanımı yolu ile hiperplazi ile gerçekleşir ve yağ dokunun metabolik ve depolama fonksiyonları büyük oranda korunmuş olur[12]. Östrojen yine bu ayırmda adiposit progenitörleri uyararak hiperplazi ile büyümeye katkı sağlamaktadır. Destekleyici olarak abdominal subkutan yağ dokuda gluteal yağ dokuya göre artmış ER- α / ER- β oranları tespit edilmiş ve obez yağ dokuda da bu sonuçları destekler nitelikte artmış ER- α / ER- β oranları raporlanmıştır[11]. Obez farelerde yapılan çalışmada

gastrik banding(mide kelepçeleme olarak bilinmektedir) yapılanlar ile gastrik banding' e ek olarak omentektomi yapılan grup kıyaslanmış, 2 yıllık takipte omentektomi olan grupta kilo kaybı ile birlikte bel çevresi düzeyinde anlamlı kazanım dışında glukoz toleransı, İR, açlık plazma glukozu gibi parametreler beligin olarak düzelme göstermiştir. Bu da hem yağ dokunun karakteri hem de reseptör ekspresyonunun metabolik etkisini göstermektedir[13].

Östrojene ek olarak androjenlerin de yağ doku üzerine etkisinin bilinmesi önemlidir. Erkeklerde düşük testosteron düzeyleri abdominal / viseral obezite ile ilişkilendirilmiştir ve bu kişilerde metabolik sendroma(MS) ait çoklu özellikleri karşıladığı tespit edilmiştir[14]. Yine viseral obez erkeklerde kan dolaşımındaki DHEA/DHEA-S seviyelerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir[15]. Uygun testosteron seviyelerine ulaşmak ile viseral adipozitede azalma yaşandığı da gösterilmiştir[16]. Kadınlarda, polikistik over sendromu üzerinden de bilindiği üzere hiperandrojenizmin insülin direnci ve abdominal obeziteye sebebiyet verdiği, dolayısıyla da artmış MS gelişimi ve kardiyovasküler risk geliştiği anlaşılmıştır[17], [18].

Yağ dokuda yağ asit uptake için kullanılan en yaygın transporter CD36 dır. Çalışmalarda, CD36 defekti bulunan deneklerde yüksek yağ içerikli beslenmeye rağmen obeziteden korunmanın sağlandığı görülmüştür. Ek olarak, beyaz adipoz dokunun işleyişinde trigliseritten zengin yağ asidi derivelerinin uptakeinin azaldığı, tüm yağ dokular için adiposit büyüklüğünün azaldığı, lipolizin arttığı ve preadiposit intraselüler lipid seviyelerinin etkilenmediği görülmüştür[19].

Yapılacak olan bu çalışmada amacımız bir bariatrik cerrahi yöntemi olan Laparoskopik Sleeve Gastrektomi Ameliyatı ile mevcut mide rezeksiyonu sırasında alınan gastroözofagial yağ yastıkçığı (periperitoneal), subkutanöz (cilt altı) ve omental (peritoneal) yerleşimli adipoz dokuda androjenik, östrojenik reseptörlerin dağılımı arasındaki farklılıkları ortaya koymak, CD36 marker ekspresyonu ile ilişkisini ve antropometrik ölçümler, metabolik parametrelerle korelasyonunu değerlendirerek obezitede değişen yağ doku metabolizması ve endokrin fonksiyonuna yönelik cinsel dimorfizmi aydınlatmak adına yol gösterici olduğunu düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Obezite

2.1.1 Obezitenin Tanımı

Obezite, sağlığı etkileyecek şekilde yağ ve yağ dokunun vücutta aşırı ve ya anormal derecede birikimi olarak tanımlanabilir. Son 50 yılda giderek daha büyük bir problem haline dönüşmekte, bir epidemi olarak kabul görmektedir. Sigaranın ardından ikinci en sık önlenebilir ölüm nedenidir[20].

Yaklaşık 200 milyon erkek ve 300 milyon kadını etkilediği düşünülmektedir. Tip2 DM, KBH, MS, dislipidemi , bazı neoplazmlar ve KVH ların oluşma riskini artırır ve oluşmalarına direkt katkı sağlar[21], [22]. Komorbiditeleri ve komplikasyonları nedeniyle de, ABD' de yapılan bir çalışmada obezite ve ilişkili durumlar nedeniyle sağlık harcamalarının, 2030 yılında çok yüksek meblağlara ulaşması beklenmektedir[23]. Bu nedenler göz önüne alındığında obezite ciddi bir halk sağlığı sorunudur[24].

Tanımlama ve tanı koyma süreçlerinde DSÖ kılavuzlarınca önerilen VKİ kullanılır[25]. Yetişkin bireyler için kilogram cinsinden hasta ağırlığının, metre cinsinden hasta uzunluğunun karesine bölünmesi ile VKİ elde edilir. Bu hesaplama göre VKİ 25-29.9 arasında bulunmuş olanlar fazla kilolu, 30-39.9 arasındakiiler obez, 40-49.9 arasında kalanlar morbid obez, 50 ve üzeri olarak hesaplananlar süper obez olarak tanımlanır[26].

2.1.2 Obezitenin Epidemiyolojisi

2014 yılı itibari ile DSÖ verilerine göre 18 yaş ve üzerinde erkeklerin %11i, kadınların da %15i obez olarak belirtilmiştir. Yine aynı raporda yaşı beşin altında altında olan 43 milyondan fazla çocuk fazla kilolu olarak belirtilmiştir[27], [28]. Gün geçtikçe sıklığı artmakla birlikte, 2030 itibari ile 2 milyardan fazla kişinin fazla kilolu, yaklaşık 1 milyar kişinin obez olarak tanımlanacağına dair projeksiyonlar yapılmaktadır[29].

Obezitenin dünyadaki artış hızının elbette ki ülkemizde de bir karşılığı vardır. 12 yıl ara ile gerçekleştirilen TURDEP-1(1998) VE TURDEP-2(2010) çalışmalarında erişkin toplumda obezite prevalansında %22,3 ten %31,2 ye (yaklaşık %40) ulaşan bir artış gözlenmiştir[30],

[31]. Dünya Obezite Federasyonunun 2022 yılı tespitlerine bakıldığında ülkemizde, yetişkin bireyler içinde erkeklerin %40.5 i fazla kilolu, %19.8i obez, kadınların %31.4ü fazla kilolu, %20.4ü obez konumdadır. Tüm yetişkin bireyler içinde oranlar; %35.6sı fazla kilolu, %20.1i de obez şeklindedir[32].

1980 yılından bugüne dünyada obezite prevalansı ikiye katlanmıştır ve artık dünya nüfusunun üçte biri obez ya da fazla kilolu kabul edilmektedir[33]. Prevelans yaşlılarda ve kadınlarda özellikle artış eğilimindedir[34]. Kesin prevalans değerleri bölge, ülke ve etnik köken bazında değişiklik gösterir. CDC verilerine göre obezitenin dağılımı 20-39 yaş arası yetişkinlerde %39.8, 40-59 yaş arası yetişkinlerde %44.3, 60 yaş ve üzeri kişilerde de %41.5 dir[35]. Prevelansı etkileyen başkaca önemli bir faktör de sosyoekonomik düzeydeki farklılıklardır[36]. Genele bakıldığında üst düzey eğitim alanlarda daha az görüldüğü belirtilmektedir[35], [36]. Lise eğitimini tamamlamamış kişilerde %37.8 ile en yüksek oranda obezite dağılımı mevcuttur. Kolej/üniversite eğitimini tamamlayanlarda bu oranın %26.3 olduğu göze çarpmaktadır[37]. 5 yaşın altındaki Afrikalı çocuklarda fazla kiloluların sayısı 2000 yılından günümüze %24 artış göstermiştir[38]. 2019 yılı itibarıyla 5 yaş altındaki Asyalı çocukların yaklaşık olarak yarısı fazla kilolu gruptadır[39].

2.1.3 Obezitenin Patogenezi

Enerji dengesinin sağlanmasında esas mekanizma enerji alımı ve harcanımının kontrolündeki dengesizliktir. Obezite ilişkili patolojilerde ise kalori hesabının bire bir eşit sonuçlar doğurmadığı ortaya çıkmıştır[40]. Yapılan gözlemler doğrultusunda yeni görüşler de ortaya çıkmış durumdadır. Pek çok obez kişide vücut kütlesi artışına göre yağlanmanın daha yavaş gerçekleşmesi obezitenin bir hastalık olduğu görüşünü kuvvetlendirir, yalnızca kişilerin sedanter yaşantısı ve diyet seçeneklerinin değil, fizyolojik süreçlerin de süreçte önemli rol oynadığını anlatmaktadır[41].

Beyaz adipoz dokuda alınan kalorinin artması ile iki farklı sonuç gelişebilir. Sağlıklı bir gelişme olursa adipojenez ve insüline karşı dokularda hassasiyet artarken hücre hacmi ve inflamasyon azalır. Sağlıksız bir gelişme olursa tam tersine inflamasyon, hücre hacim artışı, adipogenezde azalma ile birlikte lipototoksisite gelişir. Sonucunda da ektopik yağ birikimleri, NASH, İR, KVH, Tip2DM oluşumları için zemin hazırlanmış olur[42].

Normal fizyolojik süreç düzgün izlendiğinde fazla alının enerjinin yağ dokusunun hiperplazisi ile depolanması gereklidir. Bu depolanmada, birçok farklı mekanizma ile yağ dokusunun olması gereken alanda depolanmaması, organ çevresi ve parankiminde yağ depolanmasına neden olur. Karaciğer, kardiyak periferal doku ve peri-renal alan en sık izlenen uygunsuz yağ depolanmasının görüldüğü alanlar olup, inflamasyonun tabloya eklenmesi organ disfonksiyonu gelişir.

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları sayesinde, obezite ile ilişkilendirilebilecek 140tan fazla kromozomal bölge tayin edilmiştir[43]. Genel yağlanma ve artmış kilo ile ilişkili gen ekspresyonunun özellikle santal sinir sisteminde yoğunlaştığı görülmüştür[44].

Obezite bir nevi metabolik inflamasyon kliniği olarak da tanımlanabilmektedir. Bunun nedeni de oluşum sürecine katkı sağladığı ateroskleroz, insülin direnci, KVH, vb. pek çok hastalığın patogenezinin kaynaklarıdır[45]. Yağ dokuda bulunan adipositlerden üretilen ve salınan "adipokin" adı verilen pek çok protein mevcuttur. Bunlar TNF- α , visfatin, leptin, resistin, IL-6 ve adiponektindir[46]. Bilinen 50nin üzerinde adipokin mevcuttur ve inflamasyon üzerine olan etkilerine göre ayrılırlar. Obez kişiler pro-inflamatuar adipokin sekrete eden yağ dokuya sahip iken, zayıf/normal kilolu kişiler anti-inflamatuar adipokin sağlayan yağ dokuya sahiptir. TNFler, IL-6, leptin, AT-2, visfatin, resistin pro-inflamatuar adipokin iken, TGF- β , IL-13, IL-4, IL-1Ra, IL-10, ve adiponektin anti-inflamatuar adipokinlerdendir[47]. Artan yağ dokusunda adipokinlerin eşlik ettiği inflamasyon ve ardışık gelişen fibrosis normal hücrelerin viabilitesinin bozulması ile sonuçlanır. Sonuçta kardiyometabolik sendrom ile karaciğer disfonksiyonu ardışık gelişim gösterir[48].

2.1.4 Obezite Ölçüm/Tanı Yöntemleri

2.1.4.1 Antropometrik Ölçümler

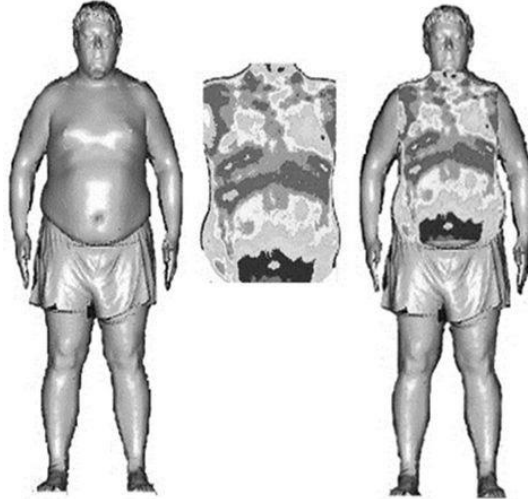
- i. VKİ : Obezitenin klinik pratikte kullanılan en sık ölçüm yöntemidir. Obezitede sınıflandırmaya da olanak sağladığı için VKİ universal kullanılan hesaplama yöntemidir. Yukarıda da belirtildiği gibi, hastanın boyu ve kilosu arasındaki oranı baz alan bu ölçüm ucuz ve hızlı uygulanabilir[49]. Ancak, VKİ yağ dokunun dağılımı hakkında bir bilgi vermez. VKİ ve bel/kalça oranı karşılaştırıldığında obezite ilişkili sağlık sorunlarını yansıtmada bel/kalça

oranının VKİ den bağımsız daha iyi bir metabolik risk belirteci olduğu tanımlanmıştır[50].

- ii. Bel/kalça oranı ve bel çevresi : Bel çevresinde biriken yağ dokusu visseral yağ dokusunun doğrudan bir göstergesidir. Kadınlarda 89cm>, erkeklerde 102cm> bel çevresinde metabolik risk faktörleri artış gösterir ve MS tanı kriterlerinde sınır değer olarak kabul edilir[51]. DSÖ 1999da belirlediği MS tanı kriterlerine göre bel/kalça oranı 0,9 dan büyük olan erkekler ve 0,85 den büyük olan kadınlar tanı açısından değerlendirmeye alınmalıdır[52]. TURDEP-II verilerine göre, TURDEP-I den sonraki 12 yıllık süreçte ülkemizde kadınlarda ve erkeklerde bel ve kalça çevreleri ölçümleri artmıştır. Kadınların bel çevresi 6 cm, kalça çevresi 7 cm artış göstermiştir. Erkeklerde bu artış bel çevresinde 7 cm, kalça çevresinde 2 cm olarak raporlanmıştır[53].

2.1.4.2 Bilgisayarlı Tomografi(BT) ile Değerlendirme

BT ile üç boyutlu görüntüleme yöntemi, vücut yüzeyine gönderilen ışınların, kamera sistemlerince yansımalarının yakalanması ile elde edilir. Çekim sırasında belirli bir postür sağlanmalı ve çekim yapılan kişi hareketsiz beklemelidir. Kişi bazlı nedenlerle çekimlerin optimizasyonunu sağlamakta zorluklar yaşanmaktadır[54].



Şekil.2-1. Obez bir hastadan elde edilen 3 boyutlu görüntü[54]

2.1.4.3 Diğer Yöntemler

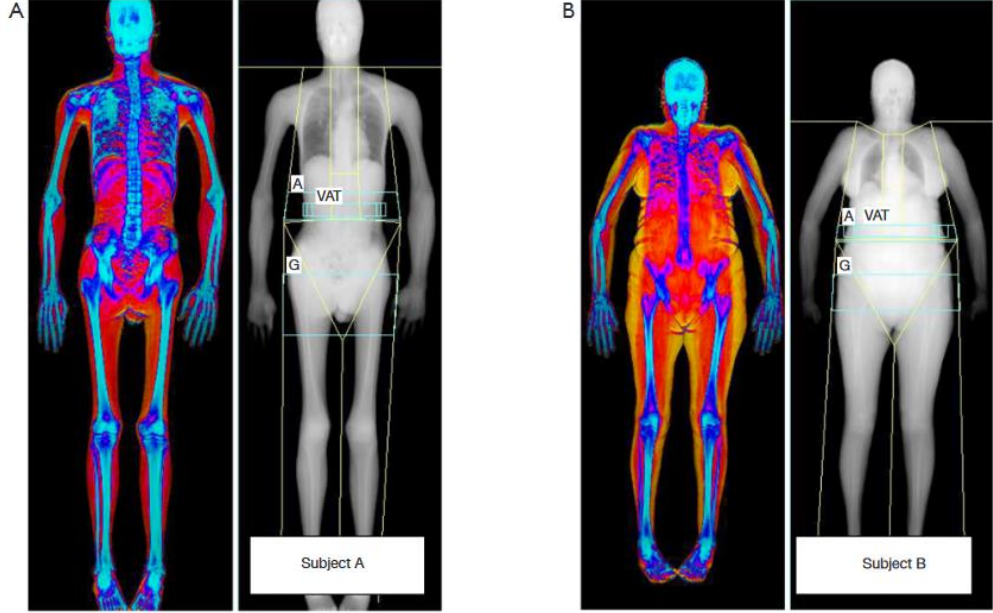
- DXA
- Biyoelektrik impedans analizi (BİA)
- USG
- Manyetik rezonans görüntüleme
- Bilgisayarlı tomografi görüntüleme
- Abdominal organ yağ ölçümü

olarak sıralanabilir[55].

Yağ dokusu yapısal olarak elektirik akımlarına karşı zayıf geçirgen özelliktedir. BİA bu özelliğe dayandırılmış olan bir ölçüm yöntemidir. Elektrik akımları kan, idrar, kaslar gibi su oranı yüksek vucüt bölümlerinden kolaylıkla geçerken, kemik, yağ ve hava gibi su oranı düşük bölümlerden daha yavaş geçer. Vücudu kat eden elektrik akımlarının ölçümü ve cinsiyet, boy, kilo gibi bilgiler birlikte değerlendirilerek vücut yağ oranının belirlenmesi sağlanır[56]. Tek frekans BİA yöntemi vücut su içeriğinin kompartmanlara ayrılmasında, hücre içi ve hücre dışı su miktarlarını belirlemede yetersiz kalır. Bu ayrım, multifrekans BİA veya biyoimpedans spektroskopisi(BİS) ile sağlanır. En doğru yağ oranı verisi VKİ 16-34 arasındaki kişilerden elde edilir. Hidrasyon durumunun değişmesi, karaciğer sirozu, böbrek yetmezliği, kardiyak yetmezlik gibi birliktelik gösteren komorbiditelerin varlığı ve morbid obezite durumlarında BİA sonuçları güvenilir olmayabilir[57]. BİA, hızlı sonuç veren, non-inzaviv ve kısmen düşük maliyeti nedeniyle vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi için tercih edilmektedir[57].

Belirtilen yöntemler içinde özellikle USG ile yağ doku kalınlığının ve derinliğinin tespiti mümkündür[58]. 3 boyutlu görüntüleme yöntemi sayesinde vücut şekli ve yağ dağılımı hakkında sağlıklı bilgiler elde edilebilir. Ek olarak DXA, abdominal yağ doku tayininde bel/kalça oranına üstün gelmektedir. Bu görüntüleme sayesinde kişilerin bölgesel yağlanma şekilleri aydınlatılarak android(elma tipi) ve jinekoid(arbut tipi) tip obezite kavramlarından bahsedilebilir. Buna göre basen-kalça bölgesi ve bacaklarda biriken yağlanma jinekoid tip

yağlanma olurken karın içi, iç organlar etrafında olan yağlanma android tip yağlanmadır[10].



Şekil.2-2.Android/Gynecoid yağlanma farkları DXA ile tespit edilen 2 hasta örneği[59].

Her ne kadar yağ doku dağılımının tayini, vücut şekli ve patolojileri hakkında daha doğru bilgi verse de, çekim zorlukları(kişi ve operatör kaynaklı), maliyeti ve hızlı uygulanamamaları gibi nedenlerle, klinik pratikte antropometrik ölçümlerin yerini alamamışlardır[55].

2.1.5 Obezite Tipleri

2.1.5.1 Medikal Sağlıklı Obezite (MSO)

Bu alt tip; artmış vücut yağı birikimine rağmen İR, HT, BGT, dislipidemi gibi kardiyometabolik anormalliklerin olmaması olarak tanımlanır[60]. Ancak bu tanımlama hastanın obez olmadığı ya da tedavi gereksiniminin olmadığı yanılığını oluşturmamalıdır[61]. Kişilerde artmış insülin hassasiyeti, kardiyopulmoner kapasitenin yüksek oluşu ve gövde altı yağ dokunun fazla olması ile MSO durumu ilişkilendirilmiştir[62]. Ek olarak yüksek adiponektin ve neurogulin-4 ile düşük CRP, DPP-4, RBP-4 seviyeleri görülür[63]. Yağ dokuda hiperplazi, normal anjiyogenez kaskadı ve subkutan yağ dokunun

genişlemesi söz konusudur[64]. Bunlar da yağ dokunun normal fizyolojisinde olduğunu destekler.

2.1.5.2 Medikal Sağlıklı Olmayan Obezite (MSOO)

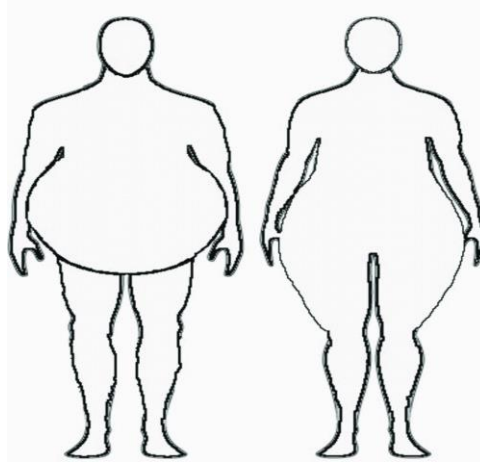
Adipoz dokunun pozitif enerji balansına yanıt olarak sağlıklı bir genişleme gösterememesi sonrasında MSOO dan bahsedilir. Fizyolojideki bozulmalar ile birlikte kalori alımındaki artış ve harcamadaki azalışın uzun süre devam etmesi ve end organ hasarı -hepatik steatoz, Tip2 DM, KVH- gelişimi gerçekleşir[64]. Yağ dokuda hipertrofi, vaskülarizasyonda bozulma ile birlikte infalamasyon, nekroz gelişimi ve ektopik yağ doku birikimi görülür[65].

2.1.5.3 Android Tip Obezite

Erkeklerde yağ dokunun viseral organlar çevresinde abdominal bölgede birikmesi ile android tip obezite görülür(elma tipi)[66].

2.1.5.4 Jinekoid Tip Obezite

Yağ dokusunun gluteofemoral bölgede birikimi ile kadınlarda jinekoid tip obezite görülür(armut tipi)[66].



Şekil.2-3.Solda android ve sağda jinekoid tip obezite[67].

2.1.6 Obezite Nedenleri

Obezite, çoklu biyolojik, çevresel ve davranışsal faktörlerin katkı sağladığı heterojen bir hastalıktır[68]. Enerji alımının harcamaya göre fazla gelmesi ile oluşan pozitif enerji balansı

durumu, istirahat metabolizma hızı ve fiziksel aktivite ilişkili enerji harcaması dengelerini değiştirebilir[69].

2.1.6.1 Biyolojik Faktörler

Genetik : Obezitenin genetik komponentine dair kanıtlar mevcuttur[70]. Çalışmalar ışığında monogenik, sendromik ve poligenik obezite kavramları oluşmuştur[71].

- i. Monogenik Obezite : Leptin geninin obezite ilişkisinin keşfi ile birlikte, yemek yeme ihtiyacını düzenleyen leptin-melanokortin yolağını etkileyen genlerin mutasyonu kaynaklı ciddi erken başlangıçlı obezite vakaları tespit edilmiştir. Bu sayede, aday genlerin araştırılması ve etkili tedavi yöntemleri için bir yol açılmıştır[72].
- ii. Sendromik Obezite : Bilinen yaklaşık 25 sendrom mevcuttur. En yaygın ve bilinenler; Bardet-Biedl sendromu, Wilms tümörü, Prader-Willi sendromu ile Alstrom sendromudur[73].
- iii. Poligenik Obezite : Bazı obezite özellikleri, çoklu genlerdeki ortak nükleotid varyasyonları ile oluşur. Bu varyantlar farklı genlere ait allellerdir ve fenotiplerin kalıtımlarını etkiler. Obezitenin kompleks temeli ile her obez bireyin diğerlerine benzemeyen bir poligenik varyantı olduğunu düşündürür[74].

Beyin-barsak aksı : Yiyecek tüketiminin belirli sinyaller ile kontrolünü sağlar. Hipotalamusun arkuat nükleusu, nöral, hormonal ve besin kaynaklı sinyaller ile tokluk, doyumluk, açlık, acıkma hislerini oluşturmak için sempatik/parasempatik sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve hormon sekresyonlarını düzenler[75]. Obez bireylerde zayıflara oranla azalmış doyumluk, katı ve sıvıların hızlanmış mide boşalımı, artmış açlık mide volümü, düşük GLP-1 ve kolesistokinin düzeyleri ve artmış açıl-ghrelin ve leptin direnci ile artmış leptin düzeyleri görülür[71].

Prenatal Etkileyiciler : Fetal ve neonatal dönemde maruz kalınan besinsel ve çevresel etkenler, organların yapı ve fonksiyonunu kalıcı olarak değiştirebilir. Artmış gebelik VKİ düzeyleri gestasyonel DM dekine benzer şekilde, çocukluk döneminde fazla kilolu olmaya sebep olabilir. Gebelik döneminde sigara tüketimi de ilerleyen dönemde fazla kilo alımı ile

ilişkilendirilebilir. İlaveten sezaryen doğum sürecinden geçmiş olan çocukların fazla kilolu olması arasında gösterilmiş ilişki mevcuttur[76].

Gebelik : Gebelik süresince meydana gelen kilo artışı gelecekte obezite için bir neden olabilir. Artmış bel/kalça oranı ve postpartum dönemde de kilo artışının devam etmesi nedeniyle bu yönde kuvvetli bir eğilim oluşmuştur[77].

Menopoz : Östrojen ve progesteron sekresyonlarındaki azalma yağ doku biyolojisinde değişiklik oluşturur ve santral yağlanma oluşumu başlar. Östrojen replasman tedavisi ile kilo artışının azalmadığı, ancak santral yağlanmayı minimize ettiği düşünülmüştür[78].

Nöroendokrin Nedenler : Sonradan kazanılmış birkaç klinik durumda nöroendokrin mekanizmalar ile obezite gelişimi gerçekleşir

- i. Hipotalamik Obezite : Enerji harcanması ve vücut ağırlığı dengesini sağlayan hipotalamik merkezlerin hasarı ile meydana gelir. Çeşitli nedenlerle (tümör, ameliyat, travma vb.) oluşan hipotalamik fonksiyon bozukluğu sonucunda ciddi hiperfaji ve azalmış enerji tüketimi ile kronik kilo alımı gözlenebilir[79].
- ii. Cushing Sendromu : Endojen ya da ekzojen olarak glukokortikoid maruziyetidir. Glukokortikoidler viseral adipoz dokuda adiposit farklılaşması ve adipogenez ile birlikte artmış yağlanmayı gerçekleştirir. En sık semptomu da ani kilo alımıdır[80].
- iii. Hipotiroidizm : Tiroid bezinin vücut ihtiyaçlarını karşılayacak düzeyde tiroid hormon üretimini yapamadığı, sık görülen bir endokrin hastalıktır. Fiziksel aktiviteden bağımsız olarak enerji yakımında azalma ve kilo alımı görülür[81].
- iv. PKOS : Hiperandrojenizmle birlikte ovulatuvar disfonksiyon, polikistik over morfolojisi ve hirsütizm ile karakterize bir durumdur. PKOS hastalarının çoğunun obez olduğu bildirilmiştir[82]. Erkeklerin vücut alt yarısında daha az yağ biriktirmesinde androjenlerin payı büyüktür. PKOS vakalarındaki artmış androjen düzeylerinin erkek tipi yağlanma ve obeziteye katkısı olduğu düşünülmektedir[83].

İlaçlar : İlaç kullanımına bağlı kilo alımı da bilinen bir nedendir. En bilinen ilaçlar ; antidepressanlar, antidiabetikler(insülin, sülfonilüreler, tiazolidinedionlar), antiepileptikler, antipsikotikler, kontraseptifler, steroidler ve bazı antihipertansiflerdir[84].

Fiziksel Engel : Herhangi bir fiziksel engel nedeniyle fiziksel aktivitenin çok azalması veya hiç olmaması sonucunda pozitif enerji balansı ile obezite oluşabilir. Özellikle çocukluk döneminde itibaren engellilik hâlleri, kişilerin çok uzun bir süre obeziteye maruz kalması anlamına gelir[85].

Barsak Mikrobiyomu : Barsakta yaşayan yaklaşık 100 trilyon mikroorganizma olduğu düşünülür ve bunlar barsak mikrobiyotasını oluşturur. İnsan vücudunun sindiremediği besin kalınlıtları ile beslenirler. Kısa zincirli yağ asitleri, vitaminler ile anti-inflamatuar, analjezik ve antioksidan özellikli pek çok maddenin üretiminden sorumludurlar[86]. Detaylı araştırmalar neticesinde obezitenin iki baskın bakteri ailesi ile ilişkileri ortaya çıkarılmıştır. Firmicutes ve Bacterioides ailelerinden Firmicutes bakterilerinin oranı obez farelerde artmış olarak tespit edilmiştir[87]. Christensenellaceae ailesi kilo kaybı ile ilişkilendirilmiştir[88]. Lactobacillus ailesinin çokluğu ile obezite arasında negatif yönlü ilişki gösterilmiştir[89]. Barsak mikrobiyomunun çeşitliliği ve kompleks yapısı nedeniyle obezite ile ilişkinin daha da aydınlatılması gerekmektedir[90].

Virüsler : Son yıllarda gerçekleştirilen bazı çalışmalarla, bazı enfeksiyonların obezite gelişimini tetikleyebileceği gösterilmiş olup, on farklı mikrobun bu yolla katkısı ilişkilendirilmiştir[91]. Adenovirüs-36 enfeksiyonu ile 3 hafta - 6 ay içinde kilo artışı, Adenovirus-37 enfeksiyonu ile artmış viseral yağ tespit edilmiş[92], [93]. Konu ile ilişkili yapılmış çoklu çalışmalar mevcuttur. Süper obez hastalarda adenovirüs-36 prevalansı %60 olarak bildirilmiştir[94]. Chlamydia pneumoniae, Selenomonas noxia, Helicobacter pylori etken mikroorganizmalarının da obezite ile ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur[95], [96], [97].

2.1.6.2 Çevresel Faktörler

Obezojenik Çevre : Özellikle son yıllarda değişen gıda endüstrisi ve yoğun enerji içeriği olan ve ucuz, kolay hazırlanıp tüketilebilen, erişim imkanı yüksek gıda ürünlerinin üretimi ve fiziksel aktivite için kısıtlı imkanlar bir arada değerlendirildiğinde ortaya çıkmış bir

kavramdır[98]. Gıdaya ulaşım kolaylığı, iş gücünün endüstrileşmiş sanayilerde makineler sayesinde insana yüklenmemesi, şehirleşmenin de bahsedilen çevre tanımlamasına büyük katkısı vardır[99], [100].

Toplum ve Kültür : Ekonomik düzey ve obezite arasında da bir ilişkiden bahsedilebilir. Yukarıda da bahsedilen gıda erişilebilirliği, çevre düzeni ve ek olarak kişilerin özellikle beslenme alanındaki eğitimleri bu durumda belirleyicilik gösterir[101]. Kültürel ve bölgesel diyet alışkanlıkları, gıdaların üretilme ve tüketilme süreçlerine birebir etki ederek obezojenik çevre ile de ilişkilendirilebilir[102]. Kültürel ve sosyal alanlarda övülen, çevrece olumlu kabul gören vücut normları da obezitenin gelişimi ile ilişkilendirilmektedir[103].

2.1.6.3 Davranışsal Faktörler

Obezojenik çevrenin obezitedeki etkisi görmezden gelinemesi de, kişilerin kendi yaşayış şekilleri ve yeme alışkanlıkları esas belirleyicidir

- i. Yüksek Kalorili Beslenme ve Yeme Alışkanlıkları : Patates cipsi, patates, şekerli içecekler ve işlenmemiş kırmızı et ürünleri ile kilo alımı arasında anlamlı ilişkiler gösterilmiştir. Sebze, meyve ve yoğurt tüketimi ile de ters ilişkiden bahsedilebilir[104]. Öğün sayısını azaltmanın da 24 saatlik süreçte daha yüksek insülin düzeyi ile ilişkisi gösterilmiştir. Küçük ama çoklu öğünlerle açlığın ve genel anlamda insülin düzeylerinin dengelendiği görülmüştür[105].
- ii. Sedanter Yaşam ve Fiziksel İnaktivite : Kişinin diyet alışkanlıkları ile birleştiğinde, vücut ağırlığı üzerine kümülatif etkileri vardır. Haftalık 150-250 dakikalık orta yoğunluk aktivitelerin kilo alımını durdurduğu ve diyet kısıtlamaları ile kilo kaybını dahi sağladığı gösterilmiştir[106]. Destekleyici şekilde, uzun süreli oturma, yetişkin bireylerde 6 saatten az veya 8 saatten fazla uyuma, televizyon izleme alışkanlıkları ile kilo alımı ilişkilendirilmiştir[107].
- iii. Sigara Bırakma : Sigara kullanımının bırakılmasının , muhtemel nikotin düzeylerinde oluşan azalma üzerinden kilo artışına sebebiyet verdiği

düşünülmektedir. Nikotin replasmanı alan bir grup sigara bırakan kişinin daha az kilo aldıkları gösterilmiştir[108].

2.1.7 Obezite İlişkili Komorbiditeler

Obez hastalar, dislipidemi, tip2 DM, hipertansiyon, KAH, inme, solunum sistemi problemleri, uyku apnesi ile ilişkili artmış morbidite riskine sahiptirler. VKİ deki her 5 kg/m² lik artış, romatoid artrit için %13 lük risk artışı anlamına gelmektedir. Benzer şekilde VKİ otuzun üzerinde olan kadınlarda major depresif bozukluk riski ciddi anlamda artış göstermektedir[109].

İlişkili Komplikasyonlar/Komorbiditeler

Malignite : Postmenopozal meme, endometrial, kolon ve rektum, safra kesesi, prostat, over, özofagial adenokarsinom, pankreatik

Kardiyovasküler : KAH, obezite ilişkili kardiyomyopati, esansiyel hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, kor pulmonale, ateroskleroz, dislipidemi, kronik kalp yetmezliği

Gasrointestinal : Kolesistit, kolelityazis, gastroözofagial reflü hastalığı, reflü özofajiti, nonalkolik steatohepatit, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, akut pankreatit

Metabolik/Endokrin : Tip 2 DM, prediyabet, MS, insülin direnci, dislipidemi

Kas-İskelet Sistemi : Bel, kalça, ayak ve diz ağrısı, osteoartrit, plantar fasiit, kronik lumbago

Nörolojik : İnme, demans, idiopatik intrakranial hipertansiyon

Obstetrik/Perinatal : Gebelik ilişkili HT, fetal makrozomi, preeklampsi, çok düşük doğum ağırlığı, hiperglisemi, nöral tüp defektleri, gestasyonel DM

Cilt : Hirsütizm, Akantozis nigrikans, psöriazis, artmış selülit riski, nekrotizan fasiit

Psikolojik : Depresif durum, major depresyon, anksiyete, kişilik bozuklukları, obezite stigmatı

Solunumsal : Obstrüktif uyku apnesi sendromu, Pickwickian(obezite hipoventilasyon send) sendromu, astım, hipoventilasyon, pulmoner tromboemboli

Cerrahi İlişkili : Derin ven trombozu(dvt), pulmoner tromboemboli, postoperatif pnömoni, yara yeri enfeksiyonu

Ekstremiteler : Venöz varikoziteler, alt ekstremitte venöz/lenfatik ödem

Bunun dışında doğurganlık çağındaki kadınlarda anovülasyon, polikistik overler, inferilite, hiperandrojenizm, erkeklerde de hipogonadotropik hipogonadizm, azalmış libido ve seksüel disfonksiyon görülebilir[110].

2.1.8 Obezitenin Tedavisi

Tedavide esas amaç enerji açığı oluşturmak yolu ile kilonun yönetimi ve nihayetinde kilo kaybının sağlanmasıdır[111]. Yaşam tarzı değişiklikleri, medical tedaviler ve cerrahi tedaviler uygun hastalarda değerlendirilmelidir[112].

2.1.8.1 Yaşam Tarzı Değişikliği

Bu başlık altında özellikle kişilerin diyetleri, günlük/haftalık fiziksel aktiviteleri ve davranışsal faktörlerin değişiklikleri gerekmektedir. VKİ 30' un üzerinde (VKİ>25 ve obezite ilişkili komplikasyona sahip olanlar da dahil) olan bireylere kilo kaybı önerilmektedir[113]. Kalori alımının azaldığı, fiziksel aktivitenin artırıldığı, davranışsal değişikliklerin yapıldığı multifaktöriyel bir yaklaşımla oluşan bir yaşam tarzı değişikliği temel tedavi basamağını oluşturur. Diyet uzmanlarının da sürece dahil olması ve günde 500-750 kcal enerji açığının oluşumu sağlanmalıdır[114]. VKİ>35 bireyler için kas iskelet sistemini zorlamayacak aktiviteler ile fiziksel aktivite artırılmalıdır

2.1.8.2 Farmakolojik Tedaviler

Yaşam tarzı değişikliklerine farmakoterapi eklendiğinde daha anlamlı kilo kayıpları sağlanabilir. VKİ>27 olup en az bir obezite ilişkili komplikasyonu olanlar veya VKİ>30 olanlarda hasta bazında seçim yapılarak orlistat, liraglutid, semaglutid, naltrexan-buprapion kombinasyonu gibi medikasyonlar kullanılabilir[115].

2.1.8.3 Cerrahi Tedaviler


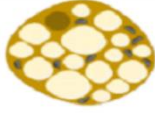

Obez hastalarda en ciddi kilo kaybı ve kilo kaybının sürdürülebilirliği ve obezite ilişkili komplikasyonların kısa sürede sağaltımı açısından en etkili seçenek olarak düşünülmektedir. VKİ>40 veya en az bir obezite ilişkili komplikasyona sahip VKİ>35 olan bireylerde düşünülmelidir. Her cerrahi prosedür için geçerli olan girişimsel işlem ilişkili komplikasyonlar ve obez hastaların preoperatif-peroperatif-postoperatif komplikasyon riskleri de değerlendirilmeli, bunlarla birlikte dikkatle karar verilmelidir[116].

2.2 Adipoz Doku

2.2.1 Tanımı ve Tipleri

Adipoz doku, obezitede neredeyse sınırsız bir şekilde genişleme kapasitesine sahip vücudun çeşitli yerlerine yayılabilen dinamik bir organ olarak kabul görmektedir. Memelilerde 2 majör tipi mevcuttur; bu dokular renklerine göre adlandırılacak şekilde tanımlanmış olup beyaz adipoz doku (BAD) ve kahverengi adipoz doku(KAD)dur. BAD, vücuttaki yağ dokunun büyük bir kısmını oluşturur, abdominal kavite büyük organ ve damarların etrafını sarar ve subkutanöz bölgede yerleşir. Fazla enerjiyi TG olarak ya da özellikle viseral bölgelerde artmış yağ doku olarak depolar. Bu depolanma da kardiyometabolik hastalıklar, HT ve KVH açısından temel risk faktörüdür[117]. Tersine KAD, tüm yağ dokunun %4.3'üne karşılık gelir ve servikal, supraklavikular, aksiller, paraspinal, mediastinal ve abdominal bölgelerde depolanır[118], [119]. KAD, enerjinin ısı olarak yayılmasını sağlayarak hayvanların soğuktan korunmasını sağlar. Son zamanlarda elde edilen kanıtlarla anti-diyabetik ve anti-obezitik etkileri de açığa çıkarılmıştır[120].

Adipoz dokudaki en etkin hücre tipi adipositlerdir. Beyaz adipositler içerisinde tek, büyük lipid damlacığı(uniloküler) ve az miktarda mitokondri barındırır. Kahverengi adipositler multiloküler yağ damlacıkları içermektedir ve iç membranda UCP-1 barındıran çok miktarda miktarda mitokondriye sahiptir. UCP-1 esasen adenozin trifosfat üretiminden oksidatif fosforilasyonu ayırarak ısı üretimini sağlar[121].

			
	Beyaz Adiposit	Bej Adiposit	Kahverengi Adiposit
Yerleşim ve dağılımları	Viseral ve subkutanöz	Servikal, supraklavikular, aksiller, paraspinal, torasik PVAD	İnterskapüler, torasik PVAD
Fonksiyon	Trigliserid depolanması, adipokin sekresyonu	Termogenezis, anti inflamatuvar özellikler, kardiyoprotektif etki	Termogenezis, anti inflamatuvar özellikler, kardiyoprotektif etki
Progenitörleri	CD-24, CD-34, PDGFR α	Vasküler düz kas kökenli	Myojenik köken, Pax7, En-1, Myf5
Obezitede geçirdikleri değişimler	Hiperplazi, hipertrofi, immün hücre infiltrasyonu	UCP-1 ekspresyonunun azalması ile "beyazlaşma"	Obezite ilişkili inflamasyona dirençli

Tablo.2-1.Farklı adipoz dokuların depo ve fonksiyonları (En-1:Engrailed-1, Myf5:Myojenik faktör 5, Pax7:Paired box7, PDGFR α :Plateletten farklılaşmış büyüme faktörü α , PVAD:perivasküler adipoz doku)[118]

Ek olarak erken gelişmiş kahverengi adipositler, insan ve farede de gelişimi indüklenabilir olarak bej adiposit içerirler. Aslen BAD olmasına rağmen UCP-1 ekspresyonuna sahiptirler. Termal nötral ortamlarda beyaz adiposit gibi işlev görürken, soğuk maruziyeti, beta adrenarjik stimülasyon ve egzersiz ile kahverengileşme sürecine girerler ve bu dönemde ısı üretimine katkı verirler[122].

2.2.2 Obezite Etkisi ile Yağ Dokuda Değişim

Obezite ile birlikte yağ dokuda kronik inflamasyon durumu gelişir. Yağ doku mevcut adipositlerini büyütür (hipertrofi) ya da adiposit sayısını artırarak (hiperplazi) genişler. Maksimum düzeydeki hipertrofi adipositlerin yağ depo kabiliyetini sonlandırır ve viseral adipoz dokuda artmış adipogenez ile sonuçlanır[123]. Karaciğer gibi abdominal organlar çevresinde olan bu ekstra yağlanma MS oluşumunu desteklemektedir. Cinsiyet bazlı yağ doku dağılımı da değişkendir, kadınlarda yağ doku genelde subkutan bölgede yerleşir, erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda da viseral bölgede yerleşme eğilimindedir. Hormon replasman

tedavisi olan postmenopozal kadınlarda santral viseral yağlanmanın engellendiği görülmüştür[124].

Obezitede, adipositlerde immün hücre dağılımında değişiklikler olur. Adipoz doku makrofajlarındaki artış olur, inflamasyonu artırır ve insülin direncine yol açar. Makrofaj yoğunluğu viseral yağ dokuda subkutanöz yağ dokuya göre daha üst seviyededir[125]. Devamında, visreal yağ dokuda koruyucu CD4 T hücrelerinin azalması ve sitotoksik CD8 T hücrelerinin artışı gerçekleşir[126]. Termojenik kahverengi ve bej adipositler antiobeziter etkinliğe sahiptir. UCP-1 delesyonu veya UCP-1 ekspresyonunun ablasyonu kilo artışı ile sonuçlanır. Beyaz adipoz dokunun aksine termojenik doku etkili(kahverengi yağ dokusu) diyet ilişkili inflamasyona karşı direçli görülmektedir[127][128].

2.2.3 Adipokinler ve Etkileri

Yağ dokuda kronik inflamasyon sürecini başlatan makrofaj infiltrasyonu genel anlamda adipokinlerle sağlanır. Adipositlerden salgılanan mediatörler, yalnızca bahsedilen kronik inflamasyona katkı sağlamazlar, aynı zamanda sistemik sitokin salgısına da sebep olarak periferik insülin direncinin oluşumunu sağlarlar. Yağ dokudaki dengeyi sağlamak ve obezite oluşumuna yol açan kronik inflamasyon yolaklarının oluşmamasını sağlamak amacıyla proinflamatuvar adipokinler salgılanır[129].

- i. **Kimerin(chemerin)** : İnflame organlara lökosit göçünü tetikler. Düşük seviyelerde iken anti-inflamatuvar natürde olduğu gösterilmiştir[130].
- ii. **Kalprotektin** : Obezitede seviyeleri artmış olarak tespit edilir, dolaşımdaki monositlerin adezyonunu ve makrofaj kazanımını artırarak inflamasyona katkı sağlar[131].
- iii. **Leptin** : Yemek yeme ile düzeyleri artan bir moleküldür. Obez kişilerde de yüksek seviyede bulunur. "İlk klasik adiponektin" olarak da bilinir[132]. Bazı obez bireylerde hipotalamik leptin rezistansına sekonder olarak yüksek seviyeler görülebilir[133]. İn vitro bir çalışmada leptinin, makrofajlardan yapılan TNFa sekresyonunu artırdığı tespit edilmiştir. İntraperitoneal leptin enjeksiyonu sonrası nötrofil göçünün yoğunlaştığı ve yağ damlacık üretiminin arttığı görülmüştür[134].

- iv. **Resistin** : İsmi insülin direncini tetikleyici etkisinden alır. Genel anlamda, periferik kandaki mononükleer hücrelerde ve makrofajlarda eksprese edilir. TNF- α , IL-6, IL-1 β gibi çeşitli inflamatuvar stimülantlarla ekspresyonu indüklenir[135]. Resistin salgısıyla birlikte makrofajlarda NF- κ B üzerinden TNF- α ve IL-12 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgısını artırır[136].
- v. **Progranülin** : Epitelial hücre, fibroblast, myelojenik hücre ve adipositlerde eksprese edilir. TNF reseptörüne bağlanarak TNF- α nın bağlanmasını engeller. IL-6 üzerinden insülin direncine katkı sağlar ve yağdan zengin diyet ile ilişkili obezitede esas maddedir[137].
- vi. **RBP-4** : Ekspresyonu PPAR γ agonistleri ve yüksek glukoz seviyesi gibi metabolik stres durumlarında artar. Karaciğerde majör glukoneojenik enzim olan PEPCK nın ekspresyonunu artırır ve iskelet kasında insülin sinyal sisteminde tamirat yapar. İnsan adipositlerin in vitro RBP-4 e maruz bırakılması, bazal lipoliz stimülasyonuna ve makrofaj aktivasyonuna yol açarak proinflamatuvar sitokin salgısını sağlamaktadır[138].
- vii. **FABP-4** : İntraselüler lipid şaperonu olarak serbest yağ asitlerinin depolanması, içe alımı ve dışarı verilmesinden sorumludur. Adipogenez sırasında ekspresyonu artar ve PPAR γ tarafından regüle edilir. İntraselüler olarak lipoliz ve lipogenez arasındaki regülasyonu düzenleyerek obezite ve ilişkili metabolik bozukluklara karşı negatif rol oynamaktadır[139].
- viii. **PAI-1** : Klasik olarak, tPA ve uPA yı hızlıca inhibe ederek fibrinolizi regüle eder. Proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α ve IL-6 NF- κ B üzerinden adiposit ve yağ dokuda PAI-1 ekspresyonunu artırır. PAI-1 inhibitörü ile tedavi edilen obez farelerde BAD ya makrofaj infiltrasyonunda ciddi azalmalar görülmüştür[140].

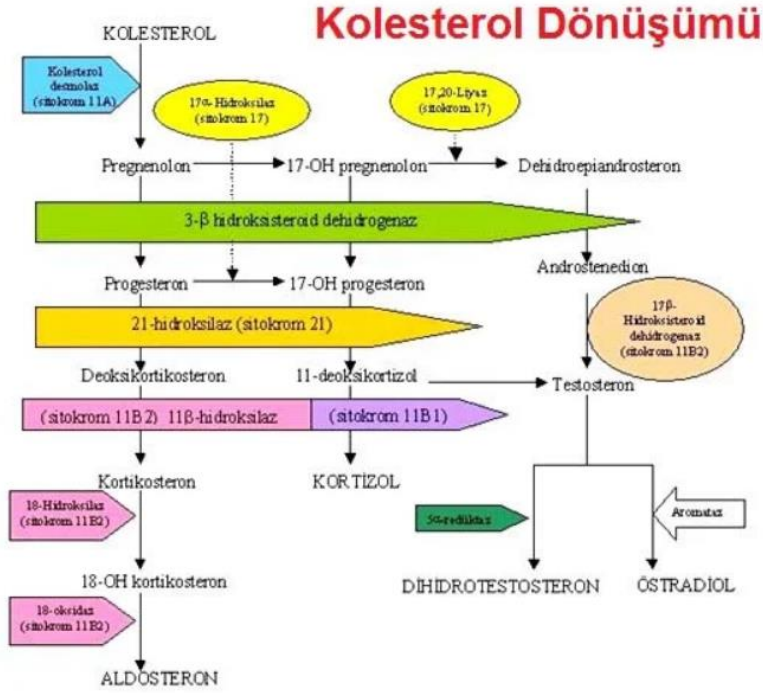
Proinflamatuvar adipokinler dışında, anti-inflamatuvar adipokinler de yine yağ dokudan ve komşu organlardan salgılanarak anti obezojenik etkilerde bulunurlar[129].

- i. **Adiponektin** : Bunlardan en önemlisi adiponektindir. Adiponektinin etkisizleştirilmesi insülin hassasiyetini azaltır. BAD daki adiponektin ekspresyonu kronik obezitede olduğu gibi akut inflamatuvar hadiselerde de azalır[141], [142]. GLP-1 analogları ile tedavi süresince adiponektin

ekspresyonlarında artış görülür. Östrojen de adiponektin ekspresyonunu ve BAD inflamasyonunu azaltır.

- ii. **Omentin** : Genelde viseral adipoz dokuda eksprese edilir. Obezitede düşük seviyede tespit edilir ve düşük seviyeleri obezitenin patogeneze katkı sağlamaktadır. Etkisi ile yüksek yağlı diyet ilişkili obezite ve glukoz intoleransı engellenir[143].
- iii. **Lipokallin 2** : Steroid, yağ asidi, retinol, prostoglandin ve hormonlar gibi küçük ve hidrofobik moleküllerin taşınmasında görev alır. Adipozite, hiperglisemi, insülin direnci ile pozitif korelasyon gösterir ve TZD tedavisi ile seviyeleri azalır[144].
- iv. **VASPIN** : Özellikle karaciğer ve ciltteki matür adipositlerden, orta düzeyde de beyin, kalp ve dalaktan eksprese edilir. İnsülin rezistansı, inflamasyon ve obezite karşıtı rolü mevcuttur. VASPIN ile yağdan zengin diyet kaynaklı obezite, karaciğer yağlanması ve insülin direncinde düzelme görülür[145].
- v. **IL-10** : Resptörüne bağlanarak JAK/STAT3 sinyal yolağını aktiveleştirir ve anti-inflamatuar etkilerini başlatır. Yağ dokudaki inflamasyonu azaltır ve insülin hassasiyetini artırır[146].
- vi. **IL-1RA** : IL-1 reseptör antikoru, IL-1 reseptörüne bağlanması sonrası proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 α ve IL-1 β yı antagonize eder[147].

2.3 Adrenal Korteks Hormonları



Şekil.2-4.Kolesterolden itibaren adrenal korteks hormonlarının oluşum basamakları[148].

Adrenal korteks hormonları, steroid yapılı hormonlar olup kandaki kolesterolden çoklu tepkime basamakları ile üretilmektedir.

2.3.1 Östrojen

Üremeden sorumlu yapıların gelişimi ve hücrel proliferasyonundan sorumlu olan ovaryan seks hormonudur. Premenopozal kadınlarda overler esas östrojen merkezi olarak görev yaparken, gebelik süresince plasenta ile üretim görevi dağıtılmış olur[149]. Kadın üreme organları dışında, iskelet homeostazı, lipid ve karbonhidrat metabolizmasının, elektrolit balansı, deri fizyolojisi ile kardiyovasküler ve santral sinir sistemlerin regülasyonunda rol almaktadır[150]. Postmenopozal kadınlarda over fonksiyonlarının ortadan kalkması ile erkeklerdekine benzer şekilde östrojenin kaynağı ekstragonadal dokulardan sağlanır. Bu süreçte parakrin, otokrin ve intrakrin üretim gözlenebilir[151].

	Premenopozal Kadın	Postmenopozal Kadın	Erkek
17 β östradiol kaynağı	Over(95), Adrenal kortesk(%5)	Ekstragonadal dokular(%100)	Ekstragonadal dokular(%80), Testis(%20)
Ekstragonadal dokulardan intrakrin 17 β salgısı	Tahminen %75	Tahminen %100	Tahminen %100
17 β östradiol için kaynak moleküller	Dolaşımdan alınan kolesterol ve asetil koenzim A	Testosteron, Androstenedion, DHEA, DHEA/S	Testosteron, Androstenedion, DHEA, DHEA/S

Tablo.2-2 Cinsiyet ve menopoz ile östrojen ilişkisi[152].

2.3.1.1 Östrojen Reseptörleri

Östrojen hormonu vücutta etkisini kendine ait östrojen reseptörlerine bağlanarak gösterir. Bilinen 3 östrojen reseptörü mevcuttur. Bunlar ER- α , ER- β ve GPER1 dir. ER- α uterus, epididimis, meme, karaciğer, böbrek, beyaz adipoz doku, prostat, over, testis, iskelet ve beyinde bulunur ve tamoksifene parsiyel agonistlik gösterir. ER- β ise kolon, vasküler endotel, akciğer, safra, over, testis, iskelet ve beyinde yer alır ve tamoksifene antagonizma gösterir. GPER1 ise genel anlamda çoğu doku ve sistemde yer alırken tamoksifene agonizma gösterir[152].

İnsan subkutanöz ve viseral adipoz dokusunda hem ER- α hem de ER- β bulunur. Özellikle ER- α nın adipoz doku ve adipositler üzerinde ciddi regülatuar etkileri mevcuttur. ER- α bulundurmayan erkek ve dişi farelerin santral obeziteye sahip olduğu ve ciddi insülin direnci barındırdıkları bildirilmiştir[153]. Vücutta lipolizin esas kontrolörü olan α 2 ve β adrenarjik reseptörlerin, ER α etkisi ile sayı ve etkisinin direkt olarak artırılması yoluyla, viseral adipozitenin engellenip belli oranda subkutan dokudaki yağlanmanın korunmasını sağlamaktadır. PPAR γ inhibisyonu üzerinden lipogenezin inhibisyonu ve lipoprotein lipazların aktivasyonu ile yağ oksidasyonunu sağlar[154]. GLUT4 üzerine etkileri ile ER α ile pozitif yönlü, ER β ile negative yönlü düzenleme sağlanır. ER α ile GLUT4 sayısı artırılır ve insüline hassasiyet sağlanır[155]. Yağ dokusunun büyüüp genişlemesi sırasında önemli desteklerden biri de anjiogenezis mekanizması üzerinden bir zemin oluşumunu sağlayan VEGFlerdir. ER α ile VEGF salınımının pozitif yönde etkilendiği görülmüştür[156].

ER β aktivasyonu yağ oksidasyonunun ATP enerjisine ilerlemesi yerine ısı enerjisi olarak oluşmasını sağlar. Matür kahverengi adipositlerde mitokondriyal fonksiyonu ve mitokondri biyogenezini artırır[157]. Genel anlamda bakıldığında ER β üzerinden ER α zıttı bir etki oluşturulur[158]. ER α ve ER β alt tipleri adipoz dokuda eşit ekspresyon göstermez. Abdominal subkutan adipoz dokuda gluteal bölgeye göre daha yüksek ER α /ER β oranının tespit edilmiş olması mevcut konuyu desteklemektedir[159]. Meme kanseri olan hastalarda ER α nın kontrolünde eksprese edilen genlerin ER β etkisi ile aşağı regülasyonunun gerçekleştiği görülmüştür[160]. ER β reseptöründen arındırılmış farelerde PPAR γ etkisinin yüksek etkinlikte bulunduğu ve büyük bir yağ kütesine sahip oldukları belirlenmiştir[161].

2.3.2 Androjenler

Esas androjenik madde genel anlamda testislerden sekrete edilen az miktarda da adrenal bezden ve kadınlarda overlerden salınan testosterondur. Pubertede erkek primer ve sekonder cinsiyet organlarının gelişimini sağlar. Erişkin dönemde maskülenitenin devamı, libido, sperm üretimi ve seksüel potensite sorumlüdür[162].

Östrojen kadar androjenler de yağ dokunun regülasyonu ve adipogenez için önemlidir. Özellikle azalmış androjen düzeyleri artmış yağlanma ile ilişkilendirilir[163]. Androjen reseptörü bloke farelerde, artmış adiponektin sekresyonu, artmış yağlanma ve vücut ağırlığı, artmış trigliserid düzeyleri ve azalmış insülin hassasiyeti tespit edilmiştir[164]. Androjen replasmanı sağlanması halinde, iki cinsiyet için de yağ dokuda adipogenezin inhibisyonu sağlanmıştır[165]. Kadından erkeğe cinsiyet değişimi yapılmış transeksüel bireylerde androjen replasmanı ile gluteal ve abdominal subkutan yağ doku kütesinde azalma görülmüştür[166]. Testosteron tedavisi ile abdominal subkutan dokuda nörepinefrin stimülasyonu ilişkili lipolizde artma ve lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma gelişmektedir[163]. Kastrasyon sonrası retroperitoneal ve mezenterik yağ dokuda trigliserid birikiminde artış bildirilmiştir[167].

2.4 CD36

CD36, hepatosit, miyosit, fagosit, platelet ve adiposit gibi pek çok hücrede eksprese edilen bir integral membran proteindir[168]. Uzun zincirli yağ asitlerini bağlayarak; LDL, trombospondin-1 ve patojen ilişkili moleküllerin oksidasyonunu sağlar. Hücre dışı yapısal

parçaları ile lipid ilişkili ligandlara bağlanma noktası oluşturur. Bir nevi yağ asidi reseptörü olarak görev yaparak, plazma membranından uzun zincirleri yağ asidi geçiş sistemlerinin çalışmasını sağlar. Hücre içine geçen yağ asitleri de yağ asidi bağlayıcı proteinler tarafından bağlanırlar[169].

CD36'nın translokasyonu ile yağ asitlerinin hücre içine alımı miyositler üzerinde gösterilmiştir. İnsülin varlığında hücre yüzeyindeki CD36lar yağ asitlerinin hücre içine alımı için reseptör olarak işlev görür[170], [171]. CD36 işlevini tamaladıktan sonra endozomdan sarkolemmaya taşınır. Yağ asit metabolitlerinin de etkileri sayesinde GLUT4 taşıyıcısının benzer yer değişikliği yapmasında bir defekt gelişir ve hücre insülin rezistans hale dönüşür. Bu dönüşüm, CD36'nın insülin rezistansındaki rolünü ortaya koymaktadır[172].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Kasım 2019 – Şubat 2023 tarihleri arasında laparoskopik sleeve gastrektomi ameliyatı ile mide rezeksiyonu sırasında yağ dokuları laparoskopik torakar ucu ile çekerek alınan ve uygun şartlarda numuneleri saklanmakta olan 33 hasta dahil edilmiştir. Hastaların beden kitle indeksi 40 ve üzeri, kronik hastalığı bulunmamakta, 18 ve 65 yaş arası kişilerdir. Kronik böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, kalp yetmezliği olanlar, kan transfüzyonu yapılanlar ve kanser hastaları çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma kriterlerine uyan hastalardan bilgilendirme içeren yazılı onamları alınmıştır.

Hastaların başvurularında ölçümü yapılarak boy, kilo ve vücut kitle indekslerine bakıldı. Ek hastalıkları sorgulandı ve not edildi. Ameliyattan 1 gün önce alınan kan örneklerinden, hastane kayıt sistemi kullanılarak serum trigliserid, total kolesterol, HDL-LDL kolesterol, açlık glukoz, insülin, HOMA-IR, ürik asit düzeyleri, TSH, kortizol, CRP, kreatinin, HbA1C, c-peptit değerleri kayıt edildi.

Hastalardan bariatrik cerrahi yöntemlerinden biri olan Laparoskopik Sleeve Gastrektomi Ameliyatı ile mevcut mide rezeksiyonu sırasında 3 bölgeden yağ dokusu alınmıştır;

1)Gastroözofagial yağ yastığı (Periperitoneal)

2)Subkutanöz yağ doku (Cilt altı)

3)Omental yerleşimli adipoz doku (Peritoneal)

Alınan dokular Pamukkale Üniversitesi Histoloji AD' da direkt taze olarak hazırlanmış %10'lük formaldehite alındılar.72 saat boyunca formaldehit içinde fikse edilen dokular aşağıdaki aşamalardan geçirilerek doku takibi yapıldı: 1 saat %70 etanol, 1 saat %80 etanol, 1 saat %90 etanol, 1 saat %100 etanol, 1 saat %100 etanol, 1 saat ksilen 1, 1 saat ksilen 2, 1 saat parafin 1, 1 saat parafin 2, 1 saat parafin 3. Doku takibi sonunda parafine gömülen dokular +4°C'de bir gece sakladılar. Diğer gün dokulardan mikrotom cihazı ile 5 mikronluk kesitler alınarak pozitif lama alındılar. Kesitlerin 1 gece açık havada kuruması ve lama güzelce yapışması beklendikten sonra kesit çevresindeki parafinin erimesi için 65°C'de etüve konuldular. Parafin eridikten sonra lamların oda ısısına gelmesi için yarım saat bekledi. Oda

ısına gelen lamlar kimyasal deparafinizasyon için 30'ar dakika olmak üzere iki kez ksilende bekletildi. Dehidratasyon için 5'er dakika olmak üzere sırasıyla %100-%90-%80-%70-%50 etanolde bekletilen kesitler 10 dakika distile suda bekletildi. Sonrasında aşağıdaki işlemler sırasıyla uygulandı: 3 dk hematoksilen, Akan su, 10 sn asit alkol, Akan su, 10 sn amonyak, Akan su, 2 dk eozin, Akan su, 30 sn %50 etanol, 30 sn %70 etanol, 30 sn %80 etanol, 30 sn %90 etanol, 30 sn %100 etanol, 30 sn %100 etanol, 5 dk ksilen 1, 5 dk ksilen 2. Ksilen 2'den sonra dokular entellan ile kapatıldı. Entellan ile kapatılan preparatlar mikroskop altında incelendi. Her preparattan rastgele 20 adiposit çapı mikrometre biriminden ölçüldü. Randomize ölçümlerin aritmetik ortalamaları istatistik incelemeye dahil edildi.

Pamukkale Üniversitesi Histoloji AD' da hazır gelen parafine gömülü dokular Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Genetik AD' a getirildi. Deparafinizasyon işleminin ardından Bio-Rad FFPE kiti (katalog no: A31881 Kaliforniya –ABD) kullanılarak total RNA elde edilmiştir. Elde Edilen RNA'lar nanodrop cihazında ölçülerek -80°C 'de saklandı. Tüm örneklerin total RNA izolasyonu gerçekleştirildikten sonra 96 kuyucuklu platelerde Bio-Rad cDNA sentez kiti (Katalog no: 1708890 Kaliforniya ABD) kullanılarak elde edildi. Kit protokolünde yazdığı üzere 5x master mix 2 ul, iScript RT 1 ul, total RNA 4 ul ve nükleaz free su 3 ul toplam 10 ul hacim ile reaksiyon kuruldu. Reaksiyon şartları 5 dakika 25°C, RT 20 dakika 46°C ve RT inaktivasyonu 1 dakika 95°C olacak şekilde düzenlendi. Elde edilen cDNA'lar -20°C'de saklandı. Elde Edilen cDNA'lar Bio-Rad master kit (Katalog no: 1725275 Kaliforniya, ABD) kullanılarak tablo 3.1 de yer alan primerler kullanıldı. Primerler NCBI primer-BLAST programı kullanılarak dizayn edildi. Reaksiyon için; master mix 5x 5ul, primer forward ve reverse 1 ul, kalıp cDNA 3 ul olarak son hacim 10 ul hazırlandı. Reaksiyon şartları 96°C'de 10 dakika, 40 döngü 96°C'de 30 saniye 60°C'de 60 saniye ve melting curve için 75-85°C'de 10 dakika analiz edildi. Elde edilen veriler LIVAC methodu kullanılarak ifade seviyeleri tespit edildi.

Tablo 3.1. Reseptör ekspresyonu için kullanılan primer ifadeleri

mRNA(accession num)	Nucleotide sequence (5'-3')
ESR1	
Forward	CATGATCAGGTCCACCTTCT
Reverse	AGCAGCATGTCTGAAGATCTC
ESR2	
Forward	TGGAGATGCTGAATGCCAC
Reverse	AGCCTGCCATCACCAAATGA
AR	
Forward	CCTGGCTTCCGCAACTTACAC
Reverse	GGACTTGTGCATGCGGTACTCA
CD36	
Forward	CAGAAGGGGTGTGGAAGGTT
Reverse	CCGGTCACAGCCATTTTC

3.1 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler “IBM SPSS Statistics for Windows. Version 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD)” kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için n ve %, sürekli değişkenler için Mean±SD ve Median (min-max) olarak sunulmuştur. Normallik varsayımı için Kolmogorov Smirnow testi ($p<0.05$) olarak belirlenmiştir. Bundan dolayı, 2’li grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U test, 3’lü grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve post-hoc olarak ise Bonferroni test kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlenmesinde ise Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. $p<0.05$ istatistikçe anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Genel Cerrahi Kliniğine obezite cerrahisi için başvuran hastalardan uygun şart ve yeterlilikte numune alımı sağlanmış olan 33 hasta dahil edildi. Kontrol grubunun olmadığı çalışmada, hastaların cilt altı, peritoneal ve periperitoneal dokularında ESR1, ESR2, AR ve CD36 reseptör ekspresyonları ile alınan dokuların adiposit çap ölçümleri sağlanmıştı. Çalışma grubuna dahil edilmiş olan hastaların sosyodemografik ve klinik verilerinin dağılımı Tablo 4-1 de verilmiştir.

Tablo 4-1. Hastalara ait sosyodemografik ve klinik Verilerin Dağılımı (n=33)

Değişkenler	N	%
Yaş		
Ort.±SS	38.63±11.98	
Median (min-max)	38,0 (19-70)	
Cinsiyet		
Erkek	9	27,3
Kadın	24	72,7
Ek hastalık		
Yok	16	48,5
Var	17	51,5
Metabolik sendrom		
Yok	15	45,5
Var	18	54,5
Sigara		
Havır	20	60,6
Evet	13	39,4
Boy (cm), Ort.±SS	164,48±9,07	
Kilo (kg), Ort.±SS	117,90±17,34	
VKİ (kg/m²), Ort.±SS	43,57±5,64	

Tablo 4-2. Sosyodemografik verilerin cinsiyetler arası incelemesi

Değişkenler	Erkek	Kadın	p
Yaş, Median (min-max)	38,0 (28-48)	37,0 (19-70)	0.746 ^a
Ek hastalık			
Yok	2 (22,2)	14 (58,3)	0.118 ^b
Var	7 (77,8)	10 (41,7)	
Metabolik sendrom			
Yok	2 (22,2)	13 (54,2)	0.134 ^b
Var	7 (77,8)	11 (45,8)	
Sigara			
Havır	7 (77,8)	13 (54,2)	0.263 ^b
Evet	2 (22,2)	11 (45,8)	
Boy (cm), Median (min-	175,0 (160-181)	170,0 (150-	0.102 ^a
Kilo (kg), Median (min-	126,0 (110-157)	116,0 (82-	0.097 ^a
VKİ (kg/m²), Median (min-	41,0 (37-56)	42,7 (34-56)	0.613 ^a

(a:Mann Whitney U test, b:Fisher's Exact test, p<0.05)

Yaş, ek hastalık, metabolik sendrom, sigara, boy, kilo ve VKİ değişkenleri cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p>0.05$).

Tablo 4-3. Reseptör ölçüm sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması

Değişken	N	ESR1	ESR2	AR	CD36
Gruplar		Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS
1)Periton	3	2,4±0,33	2,52±0,	2,43±0,	3,09±3,
	3		68	59	8
2)Periperiton	3	1,35±0,23	1,47±0,	2,98±1,	1,58±0,
	3		48	09	48
3)Cilt altı	3	0,44±0,34	0,43±0,	0,49±0,	0,48±0,
	3		33	32	35
p=		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Post-hoc		1-2, 1-3, 2-3	1-2, 1- 3, 2-3	1-2, 1- 3, 2-3	1-2, 1-3

ESR1 değerleri gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermiştir. ESR1 değerleri Periton grubunda daha yüksek bulunmuştur. ESR1 açısından anlamlı farklılığın Periton grubu ile Periperiton grubu ve Cilt altı grubu arasında olduğu, Periperiton grubu ile de Cilt altı grubu arasında olduğu belirlenmiştir.(Tablo.4-3)

ESR2 değerleri gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermiştir. ESR1 değerleri Periton grubunda daha yüksek bulunmuştur. ESR2 açısından anlamlı farklılığın Periton grubu ile Periperiton grubu ve Cilt altı grubu arasında olduğu, Periperiton grubu ile de Cilt altı grubu arasında olduğu belirlenmiştir.(Tablo.4-3)

AR değerleri gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermiştir. AR değerleri Periperiton grubunda daha yüksek bulunmuştur. AR açısından anlamlı farklılığın Periton grubu ile Periperiton grubu ve Cilt altı grubu arasında olduğu, Periperiton grubu ile de Cilt altı grubu arasında olduğu belirlenmiştir.(Tablo.4-3)

CD36 değerleri gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermiştir. CD36 değerleri Periton grubunda daha yüksek bulunmuştur. CD36 açısından anlamlı farklılığın Periton grubu ile Periperiton grubu ve Cilt altı grubu arasında olduğu belirlenmiştir.(Tablo.4-3)

Tablo 4-4:Cinsiyete göre karşılaştırmalar

Değişkenler	Erkek	Kadın	p
Periton-ESR1	2,4±0,46	2,4±0,29	0.976
Periton -ESR2	2,43±0,46	2,55±0,76	0.647
Periton -AR	2,33±0,32	2,46±0,67	0.590
Periton -CD36	2,43±0,31	3,33±4,45	0.549
Periperiton-ESR1	1,37±0,31	1,34±0,2	0.778
Periperiton -ESR2	1,61±0,75	1,42±0,35	0.333
Periperiton -AR	2,79±0,94	3,05±1,15	0.550
Periperiton -CD36	1,62±0,54	1,57±0,47	0.798
Cilt altı-ESR1	0,48±0,42	0,42±0,31	0.682
Cilt altı -ESR2	0,29±0,28	0,49±0,33	0.126
Cilt altı -AR	0,4±0,26	0,52±0,34	0.362
Cilt altı -CD36	0,34±0,32	0,53±0,35	0.165
Periton-Adiposit çap(µm)	91,93±6,34	85,72±11,6	0.062
Periperiton-Adiposit çap(µm)	99,66±6,61	91,57±13,5	0.030
Cilt altı-Adiposit Çap(µm)	105,15±19,55	96,07±11,5	0.219

Periperiton adiposit çapları erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0.030).

Tablo 4-5. Adiposit çapı sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması

Değişken	N	TM çapı
Gruplar		Ort.±SS
1)Periton	33	92,85±12,85
2)Periperiton	33	93,72±14,05
3)Cilt altı	33	93,16±13,48
p=		0.965
Post-hoc		-

Adiposit çapları gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p=0.965).

Tablo 4-6: Periton grubunda çeşitli laboratuvar parametreleri ve adiposit çapları ile reseptörler arasındaki ilişki (n=33)

Değişkenler		Periton grubu			
		ESR1	ESR2	AR	CD36
VKİ	r	-0,058	-0,115	-0,081	0,336
	p	0,749	0,522	0,653	0,056
Tkolestrol	r	-0,242	0,218	-0,016	0,011
	p	0,175	0,223	0,928	0,951
TG	r	0,063	-0,105	-0,252	-0,098
	p	0,726	0,563	0,158	0,587
HDL	r	-0,169	,376*	-0,160	0,303
	p	0,346	0,031	0,373	0,086
LDL	r	-0,158	0,079	0,082	-0,099
	p	0,379	0,663	0,651	0,584
AKŞ	r	0,120	0,086	-0,159	-0,047
	p	0,504	0,634	0,378	0,793
İnsülin	r	,352*	0,084	-0,298	-0,034
	p	0,044	0,642	0,092	0,853
TSH	r	-0,048	-0,071	0,026	-0,068
	p	0,793	0,693	0,887	0,708
Kortizol	r	-0,023	-0,272	0,098	-0,077
	p	0,897	0,126	0,587	0,671
Ürik asit	r	-0,227	-0,220	-0,203	-0,079
	p	0,204	0,219	0,258	0,663
Kreatinin	r	0,012	-0,038	-0,354*	0,120
	p	0,946	0,835	0,043	0,508
CRP	r	0,029	-0,038	-0,069	-0,136
	p	0,874	0,835	0,704	0,450
HOMA-IR	r	,417*	0,086	-0,314	-0,049
	p	0,016	0,632	0,075	0,785
HBA1C	r	0,028	0,134	-0,120	-0,054
	p	0,877	0,457	0,506	0,764
Na	r	0,034	-0,099	0,190	0,183
	p	0,849	0,586	0,289	0,307
K	r	0,152	0,270	-0,356*	0,054
	p	0,398	0,129	0,042	0,767
Cpeptit	r	0,099	0,060	-0,162	-0,166
	p	0,583	0,740	0,368	0,354
Periton-adiposit çap	r	-0,076	0,079	-0,020	-0,144
	p	0,674	0,660	0,912	0,424

Periton grubunda ESR1 ile İnsülin ve HOMA-IR değerleri arasındaki incelemede pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Periton grubunda ESR2 ile sadece HDL değerleri arasındaki incelemede pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Periton grubunda AR ile Kreatin ve Potasyum değerleri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Periton

grubunda CD36 ile laboratuvar parametreleri ve adiposit çapları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 4-7: Periperiton grubunda çeşitli laboratuvar parametreleri ve adiposit çapları ile reseptörler arasındaki ilişki (n=33)

Değişkenler		Periperiton grubu			
		ESR1	ESR2	AR	CD36
VKİ	r	0,003	-0,003	-0,130	-0,144
	p	0,986	0,989	0,469	0,424
Tkoolestrol	r	-0,151	0,116	-0,065	-0,085
	p	0,402	0,519	0,721	0,638
TG	r	0,039	-0,270	-0,097	-0,191
	p	0,831	0,128	0,591	0,288
HDL	r	-0,148	0,195	0,058	-0,054
	p	0,411	0,278	0,747	0,764
LDL	r	-0,041	0,058	0,005	-0,019
	p	0,820	0,748	0,980	0,916
AKŞ	r	-0,058	-0,127	-0,285	-0,256
	p	0,748	0,480	0,108	0,150
İnsülin	r	-0,055	-0,199	0,077	0,009
	p	0,763	0,266	0,668	0,959
TSH	r	-0,046	0,162	0,119	0,221
	p	0,799	0,367	0,508	0,216
Kortizol	r	0,013	-0,103	0,051	0,276
	p	0,943	0,567	0,778	0,120
Ürik asit	r	-0,072	0,296	-0,081	-0,162
	p	0,692	0,095	0,655	0,367
Kreatinin	r	-0,173	0,150	0,081	0,055
	p	0,334	0,403	0,656	0,762
CRP	r	0,098	-0,288	-0,222	-0,274
	p	0,589	0,104	0,213	0,123
HOMA-IR	r	-0,093	-0,223	0,008	-0,092
	p	0,608	0,212	0,964	0,610
HBA1C	r	-0,002	-0,011	-0,308	-0,240
	p	0,990	0,951	0,081	0,178
Na	r	0,276	-0,107	0,319	,459**
	p	0,120	0,555	0,070	0,007
K	r	-0,080	-0,116	-0,088	0,081
	p	0,658	0,519	0,625	0,655
Cpeptit	r	-0,178	0,198	-0,193	-0,124
	p	0,321	0,270	0,282	0,492
Periperiton-adiposit çap	r	-0,005	-0,099	-0,132	0,134
	p	0,978	0,583	0,465	0,457

Periperiton grubunda ESR1 ile laboratuvar parametreleri ve adiposit çapları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Periperiton grubunda ESR2 ile laboratuvar parametreleri ve adiposit çapları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Periperiton grubunda AR ile

laboratuvar parametreleri ve adiposit çapları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Periperiton grubunda CD36 ile sadece sodyum değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Tablo 4-8: Cilt altı grubunda eŐtli laboratuvar parametreleri ve adiposit çapları ile reseptörler arasındaki ilişki (n=33)

Değişkenler		Cilt altı grubu			
		ESR1	ESR2	AR	CD36
VKİ	r	0,288	-0,086	-,343*	-0,216
	p	0,104	0,635	0,049	0,227
Tkolestrol	r	-0,041	0,210	-0,100	-0,174
	p	0,821	0,241	0,578	0,333
TG	r	0,079	-0,088	-0,228	-,355*
	p	0,662	0,628	0,201	0,043
HDL	r	0,006	0,062	0,014	0,114
	p	0,973	0,730	0,940	0,529
LDL	r	0,038	,401*	-0,126	-0,072
	p	0,835	0,021	0,485	0,689
AKŞ	r	-0,026	-0,272	-0,289	-0,078
	p	0,887	0,125	0,103	0,668
İnsülin	r	0,048	0,042	-0,009	,355*
	p	0,789	0,817	0,960	0,043
TSH	r	0,145	0,084	0,205	0,036
	p	0,422	0,641	0,252	0,842
Kortizol	r	0,184	0,087	,384*	0,088
	p	0,305	0,629	0,028	0,626
rik asit	r	-0,005	0,076	-0,143	-0,001
	p	0,980	0,675	0,426	0,995
Kreatinin	r	0,126	-0,048	-0,025	-0,149
	p	0,485	0,790	0,889	0,407
CRP	r	0,175	-0,094	-0,091	-0,145
	p	0,330	0,602	0,614	0,421
HOMA-IR	r	0,062	-0,078	-0,102	0,258
	p	0,733	0,666	0,573	0,148
HBA1C	r	-0,104	-0,138	-0,275	-0,143
	p	0,565	0,442	0,122	0,428
Na	r	0,048	-0,100	0,163	-0,049
	p	0,789	0,580	0,366	0,785
K	r	-0,035	-0,089	0,061	-0,052
	p	0,845	0,622	0,735	0,775
Cpeptit	r	-0,134	0,130	-0,029	0,167
	p	0,456	0,470	0,874	0,353
Cilt altı-adiposit çap	r	-0,261	-0,191	0,225	-0,175
	p	0,142	0,287	0,208	0,330

Cilt altı grubunda ESR1 ile laboratuvar parametreleri ve adiposit çapları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Cilt altı grubunda ESR2 ile sadece LDL değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Cilt altı grubunda AR ile VKİ ($r=0.343$, $p=0.049$) arasında negatif yönde, kortizol ($r=0.384$, $p=0.028$) değerleri arasında ise pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Cilt altı grubunda CD36 ile TG değerleri arasında negatif yönde, CD36 ile İnsülin değerleri arasında ise pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Gelişen ve değişen dünya düzeni ile birlikte, insanların yaşantı ve yemek yeme alışkanlıklarının da önemli ölçüde değişmesi nedeniyle, şüphesiz ki obezite ve obezite ilişkili komplikasyonlar önümüzdeki yüzyılın en büyük sağlık sorunları olarak hayatımızda var olmaya devam edecektir. Obezite hem pek çok fizyolojik sürece olan olumsuz etkileri, hem de yeni patolojik süreçlerin oluşumuna katkısı nedeniyle mutlaka kontrol altına alınması ve mümkünse tedavi edilmesi gereken tüm dünya için pandemik bir problemdir. Ancak, yağ doku, adipokinler ve hormon reseptörlerinin etkileri ile neredeyse tüm vücudu etkileyen multisistemik bir durum oluşu, tedavi modalitelerinin aciliyetini ifade etse de, bu modalitelerin uygulanabilirliğini bir o kadar da zorlaştırmaktadır. Kullanılmakta olan medikal tedavi seçeneklerinin pek çoğunun eliminasyon mekanizmasını da sağlayan böbrek ve karaciğerin fonksiyonları üzerinde oluşturdukları olumsuz etkiler, kimi zaman bu organ fonksiyonlarındaki bozuklukların tedaviye devam edilmesini engellemesi, gastrointestinal yan etki profillerinin geniş olması gibi nedenler ilk akla gelenlerdir. Hızlı kilo kontrolü sağlmasına rağmen, laparoskopik sleeve gastrektomi operasyonu ile mide rezeksiyonunun, başarısız olması ihtimali ve operasyon sırasında ve sonrasında hastaların obezite ve ilişkili medikal durumları nedeniyle ciddi komplikasyonlar yaşaması ihtimali azımsanamaz. Bahsedilen nedenlerle, obezitenin fizyolojisi, hormonlar ve reseptör etkileri detaylıca aydınlatılmalı doku ve cinsiyet bazında farklılıkları ortaya konmalıdır. Obezitenin, özellikle adipokinlerin etkileşimi ile oluşan patogenezi üzerine büyük çalışmalar yapılmaktadır. Bu açıdan bakıldığında adipokin etkinin düzeltilmesine yönelik çalışma verileri obezite tedavisinde yeni ufuklar açacaktır.

Aktif endokrin organ olarak tanımlanan adipoz doku birçok komorbid hastalıkların gelişimine neden olur. Dislipidemi, hipertansif hastalıkları, osteoartrit, gastro-özofagial reflü hastalığı, depresyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, NASH, DM, uyku apnesi obezite sürecinde gelişen sık komorbid durumların başlıcalarıdır[173]. Glukoz intoleransı, santral obezite, dislipidemi, düşük HDL seviyeleri ve hipertansiyon varlığı ile tanımlanan MS da obezite tanısı almış ve takip ve tedavi altındaki hastalar için önemli bir kardiyometabolik artmış risk profilini tanımlar[174]. Sosyodemografik ve klinik veriler ele alındığında Akbaş ve ark. 'nın obez hastalarda MS, visceral adipozite ve lipid birikim ilişkisinin değerlendirildiği

49 hastanın dahil edildiği çalışmada, obez hastalarında MS oranı %65,3 olarak sunulmuştur[175]. Çeçen ve ark. 'nın obez kadınlarda MS sıklığını araştırdıkları çalışmalarında VKİ 30-34,9 arasındaki grupta MS varlığı %8,4, VKİ 35-39,9 arasındaki grupta MS varlığı %12,5, VKİ 40 ve üzerindeki grupta MS varlığı %20 olarak tespit edilmiştir[176]. Benzer şekilde, Derin ve ark. 'nın obez olgularda MS ve abdominal obezite ilişkili çalışmalarında 138 obez olgunun 89'unda (%64,4) MS tespit edilmiştir[177]. Çalışmamızda obez hastalarımızda MS varlığı 18 hastada (%51,5) mevcut idi. Bu orantısal farklılığın çalışmalara dahil edilen hasta grubunun yaş ve cinsiyet dağılımındaki değişikliklere ve hasta sayılarının farklı olmasına bağlı olarak gerçekleştiğini düşünmekteyiz, çünkü çalışmamızdaki hastaların %72,7'si kadınlardan oluşmaktadır ve hastalarımızın ortalama yaşı $38,63 \pm 11,98$ 'dir.

Obeziteye gelişim sırasında yağ dokudaki depolanmanın viseral adipoz dokuda hipertrofi cilt altı adipoz dokuda hiperplazi gelişmişse, ciltaltı yağ dokusunun fonksiyonları bozulmadan işlevine devam eder[12]. Farklı cilt bölgelerinde mevcut yağ dokular üzerinde reseptör ekspresyon farklılıklarının obezite özelinde ortaya konması tedavi modalitelerinin hedefleri ve etkileri açısından yol gösterici olacaktır. Yağ doku bölgeleri ve ilişkili reseptör ekspresyonları arasındaki ilişkiler incelendiğinde, Honkala ve ark. 'nın egzersizin yağ dokusuna etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında dahil edilen tüm bireylerde egzersizle cilt altı yağ dokuda CD36 ekspresyonunun viseral yağ dokuya oranla azaldığı gösterilmiştir[178]. Bu bağlamda çalışmamız benzerlik göstermektedir, periton grubunda en yüksek düzeyde CD36 ekspresyonu tespit ederken, en düşük ekspresyon düzeyini cilt altı grubunda elde ettik. Periperiton grubu peritondan az, cilt altından fazla düzeyde CD36 ekspresyonuna sahipti.

Ahmed ve ark. 'nın kadın hasta grubunda yaptığı yağ doku ve östrojen reseptörleri ilişkisini inceleyen çalışmalarında premenopozal kadınlarda viseral yağ dokusunda ESR1 ekspresyonu cilt altına göre daha yüksek tespit edilmiştir[179]. Bu bağlamda çalışmamız sonuçları ile de uyum sağlamaktadır. Yine aynı çalışmada hem premenopozal hem postmenopozal kadınlarda ESR2 ekspresyonu viseral yağ dokuda cilt altına göre daha düşük tespit edilmiştir[179]. Bu veri bizim çalışmamızla uyuşmamakta olup, çalışmamızdaki ESR2 ekspresyonları en yüksek periton grubunda, azalarak periperiton ve cilt altı grubunda tespit

edildi. En düşük seviye cilt altı yağ dokusunda tespit edildi. Bu veri uyumsuzluğuna bahsi geçen çalışmada obezite dikkate alınmaksızın ve yalnızca kadın hasta popölasyonu üzerinde çalışılmış olunması sebebiyet vermiş olabilir; çalışmamızda hastalar özellikle obezite tanıları mevcut olan hastalardır ve %72,7si kadınlardan oluşmaktadır. Ko'zniewski ve ark. 'nın obezite ve tedavisi sonrası yağ doku östrojen reseptör değişimini inceledikleri çalışmalarında obez hastalarda ESR1 ekspresyonu viseral yağ dokuda cilt altına göre daha yüksek bulunmuş olup çalışmamızla uyum sağlamaktadır[180]. Aynı çalışmada obez hastalar içinde cilt altı yağ dokusunda ESR2 ekspresyonu viseral yağ dokuya oranla daha yüksek bulunmuştur[180]. Bu çalışmaya, bir öncekinden farklı olarak obezite tanısı olan erkek ve kadınların dahil edilmiş olması, çalışmamızdaki sonuçların farklılığını daha anlamlı kılmaktadır. Rodriguez-Cuenca ve ark. 'nın steroid reseptör ekspresyonları ile ilgili fare deneylerinde gonadal ve mezenterik viseral yağ dokuda AR ekspresyonunun inguinal cilt altı ve retroperitonel (nonviseral nonsubkutanöz) yağ dokuya oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur[181]. Bu bulgu istatistiksel olarak çalışmamızla uyuşmamakta olup, çalışmamızın periperiton grubu en yüksek AR ekspresyonuna sahip grup olarak ortaya çıkmıştır. Yine de örnek gösterilebilecek çalışmanın fare çalışması olması nedeniyle de ileri tartışmalara açık bir konudur.

Obez hastaların yağ doku dağılımlarında cinsiyet de önemli bir farklılık oluşturur. Premenopozal kadınlarda cilt altı yağlanmanın ön planda olduğu, menstrüel döngü ve östrojenin sistemik etkileri devam ettiği sürece viseral yağlanmanın arka plana atıldığı bilinmektedir.

Zhang ve ark. 'nın yaptığı değişik yoğunluktaki gıdalar sonrası yağ doku yağ asit depolarının değişimini inceledikleri çalışmada, postmenopozal kadınlar ve premenopozal sedanter yaşantılı kadınlar arasında uyluk mediali ve abdominal yağ dokuların adiposit çaplarında anlamlı farklılık saptanmamıştır[182]. Basolo ve ark. 'nın kadınlarda uyluk yağ dokusunu inceledikleri çalışmalarında, abdomen ve uyluk yağ doku adipositlerinde ırk ve yaş değişikliği ile anlamlı çap farkı tespit edilmemiştir[183]. Çalışmamız, cinsiyet ayrımı yapılmadan veya erkek ve kadın gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde benzer çalışmaları destekler nitelikte periton, periperiton ve cilt altı yağ doku adiposit çapları arasında anlamlı farklılık saptamadık. Cinsiyet bazında farklılıklar açısından bakıldığında, Tchoukalova ve ark. 'nın cilt yağlanma dağılımı ve cilt altı adiposit ölçümlerini inceledikleri çalışmada abdominal

ve femoral bölge adipositlerinin erkeklerde daha büyük olduğu, gluteal bölgedeki adipositlerin ise kadın ve erkekler arasında özel bir fark göstermediğini tespit etmişlerdir[184]. Çalışmamız dizayn olarak reseptör ekspresyon düzeyi ve antropometrik ölçümlerin cinsel dimorfizmini aydınlatmaya yönelik tasarlanmış olduğundan bu konudaki incelememizde, yalnızca periperiton grubumuzda adiposit çaplarının erkeklerde anlamlı olarak kadınlardan daha büyük olduğunu tespit ettik. Nitekim bu periperitonel yağ dokusunda AR reseptör oranı daha yüksek idi. Bu veriler; AR ile adiposit çapı arasında büyüklüğün bağlantısını desteklemektedir. Ancak örnek verilen çalışmada adiposit ölçümleri yalnızca bahsedilen vücut bölgelerindeki cilt altı yağ dokularından yapılmıştır. Laforest ve ark. 'nın adiposit ölçüm tekniklerini kıyasladığı, obez olmayan hastaların da bulunduğu ve yalnızca kadınların dahil edildiği çalışmada, cilt altı adiposit çapları anlamlı şekilde omentum adiposit çaplarına göre yüksek tespit edilmiş[185]. Bizim çalışma gruplarımızda kadın hastaların adiposit çap ölçümlerinde anlamlı farklılık saptamadık. Buradaki farklılık çalışma gruplarımıza dahil edemediğimiz hasta sayılarının, projenin mali yükünün karşılanma zorluğu nedeniyle kısıtlı olması nedeniyle az sayıda tutulmasından kaynaklanmış olabilir ve tartışmaya açıktır.

Huang ve ark.'nın yapmış olduğu Tip2-DM ve ESR-1 gen polimorfizm çalışması, literatür verisini destekler nitelikte, ESR-1 polimorfizmi ile etkilenen çoklu mekanizmalar sonucunda insülin direnci, artmış insülin seviyeleri ve DM patogenezi doğrudan ve dolaylı etkilerini göstermiştir[186]. Çalışmamızda da, periton grubunda ESR1 düzeyleri ile HOMA-IR ve insülin arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit ettik. Ancak Huang ve ark. 'nın çalışmada polimorfizm göstermek amaçlı kullandıkları numuneler yağ dokudan değil periferik kandan elde edilmiştir ve kullanılan primerleri de farklılık göstermektedir. Bu nedenle sağlık bir kıyaslama olup olmadığı tartışmaya açıktır. Hale ve ark. 'nın ESR1 gen ekspresyonu ile Tip2 DM ilişkisini inceledikleri çalışmalarında ESR1 gen ekspresyonu ile Tip2 DM arasında anlamlı bir korelasyon tespit etmişlerdir[187]. Çalışmamız tasarım olarak Tip2 DM hastaları özelinde yapılmasa da, periton grubunda insülin ve HOMA-IR düzeyleri ile ESR1 düzeyleri arasında tespit ettiğimiz pozitif korelasyon dolaylı yoldan çalışmayı desteklemektedir. MaryFran ve ark. 'nın lipid profili ve seks steroid hormon polimorfizm ilişkisini araştırdıkları premenopozal ve postmenopozal farklı ırk gruplarından 1520 kadının dahil edildiği çalışmada Çin kadınlarında HDL ile ESR2 genotipleri arasında ilişki

gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada genotip tayini için kullanılacak reseptör tespitleri için kan numuneleri kullanılmıştır[188]. Periton grubumuzda bu veriyle eşlenecek şekilde ESR2 düzeyleri ile HDL arasında pozitif korelasyon tespit ettik. Ntukidem ve ark. 'nın çalışmasında ER genotipleri ile menopozal durum ve tamoksifenin lipid profili üzerine etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada, postmenopozal kadınlarda ESR2 genotipleri ile HDL arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Ancak her iki çalışma da genotip farklılıkları üzerine yapılmış olması ve yağ doku ekspresyonu üzerine yapılmamış olması nedeni ile çalışmamız ile tam bir kıyasa tabi tutulamaz[189]. Periton grubumuzda AR düzeyleri ile kreatinin ve potasyum seviyeleri arasında negatif korelasyon tespit ettik. Literatür taramasında bu konuya bize ışık tutacak herhangi bir örnek veriye rastlamadık. Yine periton grubumuzda CD36 ile laboratuvar parametreleri ve adiposit çapları arasında istatistiksel olarak anlam ifade eden bir ilişki saptayamadık.

Kenndey ve ark. 'nın yüksek yağlı diyetle beslenen fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarında CD36 ile Na/K-ATPase sinerjistik etki ile çalıştıklarını göstermişlerdir[190]. Çalışmamızda yalnızca periperiton grubunda CD36 düzeyleri ile Na seviyeleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit ettik. Çalışmalar arası uyumu anlamlandırmak güçtür, hem bahsedilen çalışma farelerde yapılmıştır, hem de immünohistokimyasal ölçümler böbrek dokuları üzerinden yapılmıştır.

Ahmed ve ark. 'nın kadınlarda ESR2 ekspresyonunun cilt altı yağ dokuya etkilerini inceledikleri çalışmalarında lipid depo markerları ile ESR2 ekspresyonu arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir[191]. Cilt altı grubumuzda ESR2 düzeyleri ile LDL seviyeleri arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit etmiştik. Bahsi geçen çalışmada periferik kan lipid profili belirteçleri değil, lipogenez ve lipoliz belirteçleri üzerinden sonuca varılması nedeniyle çalışmamızla uygun bir kıyas zemini oluşmamıştır. Dieuwertje ve ark. 'nın farelerde androjen etkisi ile glukokortikoid reseptör aktivite ilişkisini inceledikleri çalışmada AR antagonizması ile kortikosteron seviyelerinde azalma görüldüğü tespit edilmiştir[192]. Birebir kıyasa olanak sağlayacak insan deneyi ve literatür bilgisi tespit edemesek de, bizim çalışmamızda cilt altı grubunda AR ekspresyonu ile kortizol seviyeleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon tespit ettik. Mcinnes ve ark. 'nın AR etkisiz hale getirilmiş farelerde yaptıkları çalışmada yüksek yağlı diyet maruziyeti ile adipoz dokuda AR ekspresyonunun azaldığı görülmüş, 24

hafta sonrasında da normal diyetle beslenen kontrol grubuna göre belirgin şekilde omental ve mesenterik fatty pad kütlelerinin arttığı visceral obeziteye sahip olmuşlardır[193]. Çalışmamızda veriyi destekler nitelikte cilt alt grubunda VKİ ile AR ekspresyonu arasında negatif yönde anlamlı korelasyon tespit ettik. Yamashita ve ark. 'nın CD36 'nın aterogenez üzerindeki etkisini deneyledikleri çalışmalarında CD36 defektli bireylerde yüksek serum TG ve glukoz seviyeleri ile insulin direnci tespit etmişlerdir[194]. Bu başlık özelinde, çalışmamızın cilt altı grubunda da CD36 seviyeleri ile serum TG düzeyleri arasında negatif yönlü, insulin seviyeleri ile pozitif yönlü anlamlı korelasyon tespit ettik.

6. SONUÇLAR

1. ESR1, ESR2, CD36 en yüksek peritonda, azalarak periperiton ve cilt altı dokuda eksprese edilmektedir ($p<0.001$).
2. AR, en yüksek periperitonda, azalarak periton ve cilt altı yağ dokuda eksprese edilmektedir ($p<0.001$).
3. Reseptör ekspresyonları periton ve cilt altı, periton ve periperiton, periperiton ve cilt altı yağ dokularda anlamlı olarak farklılık göstermişlerdir ($p<0.001$).
4. Adiposit çapları cinsiyet ayrımı yapılmaksızın doku bazında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p:0,965$).
5. Periperiton adiposit çapları erkeklerde kadınlara oranla anlamlı olarak daha büyük bulunmuştur ($p=0.030$).
6. AR ekspresyonunun en yüksek olduğu periperiton dokuda, erkeklerde adiposit çapları daha büyüktür.
7. Periton incelemesinde ESR1 ekspresyonu ile HOMA-IR ($r=0.417$, $p=0.016$) ve insülin ($r=0.352$, $p=0.044$) değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. ESR2 ekspresyonu ile HDL ($r=0.376$, $p=0.031$) arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır. AR ekspresyonu ile Kreatinin ($r=-0.354$, $p=0.043$) ve Potasyum ($r=-0.356$, $p=0.042$) değerleri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır.
8. Periperiton incelemesinde yalnızca CD36 ekspresyonu ile Na ($r=0.459$, $p=0.007$) değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır.
9. Cilt altı incelemesinde ESR2 ekspresyonu ile LDL ($r=0.401$, $p=0.021$) değerleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. AR ekspresyonu ile VKİ ($r=0.343$, $p=0.049$) arasında negatif yönde, kortizol ($r=0.384$, $p=0.028$) değerleri arasında ise pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır. CD36 ekspresyonu ile TG ($r=-0.355$, $p=0.043$) değerleri arasında negatif yönde, CD36 ekspresyonu ile İnsülin ($r=0.355$, $p=0.043$) değerleri arasında ise pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

- [1] R. K. Zwick, C. F. Guerrero-Juarez, V. Horsley, and M. V. Plikus, “Anatomical, Physiological, and Functional Diversity of Adipose Tissue,” *Cell Metab*, vol. 27, no. 1, pp. 68–83, Jan. 2018, doi: 10.1016/J.CMET.2017.12.002.
- [2] M. E. Frigolet and R. Gutiérrez-Aguilar, “The colors of adipose tissue,” *Gac Med Mex*, vol. 156, no. 2, pp. 142–149, 2020, doi: 10.24875/GMM.M20000356.
- [3] B. S. Finlin *et al.*, “Human adipose beiging in response to cold and mirabegron,” *JCI Insight*, vol. 3, no. 15, Aug. 2018, doi: 10.1172/JCI.INSIGHT.121510.
- [4] E. E. Kershaw and J. S. Flier, “Adipose tissue as an endocrine organ,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 89, no. 6, pp. 2548–2556, Jun. 2004, doi: 10.1210/JC.2004-0395.
- [5] S. Santosa and M. D. Jensen, “Adipocyte fatty acid storage factors enhance subcutaneous fat storage in postmenopausal women,” *Diabetes*, vol. 62, no. 3, pp. 775–782, Mar. 2013, doi: 10.2337/DB12-0912.
- [6] C. K. Sites, G. D. L’hommedieu, M. J. Toth, M. Brochu, B. C. Cooper, and P. A. Fairhurst, “The Effect of Hormone Replacement Therapy on Body Composition, Body Fat Distribution, and Insulin Sensitivity in Menopausal Women: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial,” 2005, doi: 10.1210/jc.2004-1479.
- [7] T. Delibasi, D. Berker, Y. Aydin, T. Pinar, and M. Ozbek, “Effects of combined female sex hormone replacement therapy on body fat percentage and distribution,” *Adv Ther*, vol. 23, no. 2, pp. 263–273, 2006, doi: 10.1007/BF02850132.
- [8] Z. Chen *et al.*, “Postmenopausal hormone therapy and body composition--a substudy of the estrogen plus progestin trial of the Women’s Health Initiative,” *Am J Clin Nutr*, vol. 82, no. 3, pp. 651–656, 2005, doi: 10.1093/AJCN.82.3.651.
- [9] J. H. Kim, T. Cho, and Y. J. Kim, “The role of estrogen in adipose tissue metabolism: insights into glucose homeostasis regulation,” *Endocr J*, no. 11, pp. 1055–1067, 2014.
- [10] B. F. Palmer and D. J. Clegg, “The sexual dimorphism of obesity,” *Mol Cell Endocrinol*, vol. 0, pp. 113–119, 2015, doi: 10.1016/j.mce.2014.11.029.
- [11] K. Katzer, J. L. Hill, K. B. Mciver, M. T. Foster, J. M. Rutkowski, and R. Crescenzi, “Molecular Sciences Lipedema and the Potential Role of Estrogen in Excessive Adipose Tissue Accumulation,” 2021, doi: 10.3390/ijms222111720.

- [12] B. F. Palmer and D. J. Clegg, “The sexual dimorphism of obesity,” *Mol Cell Endocrinol*, vol. 0, pp. 113–119, 2015, doi: 10.1016/j.mce.2014.11.029.
- [13] I. Gabriely *et al.*, “Removal of visceral fat prevents insulin resistance and glucose intolerance of aging: an adipokine-mediated process?,” *Diabetes*, vol. 51, no. 10, pp. 2951–2958, Oct. 2002, doi: 10.2337/DIABETES.51.10.2951.
- [14] K. Blouin *et al.*, “Contribution of age and declining androgen levels to features of the metabolic syndrome in men,” *Metabolism*, vol. 54, no. 8, pp. 1034–1040, Aug. 2005, doi: 10.1016/j.metabol.2005.03.006.
- [15] C. Couillard *et al.*, “Contribution of Body Fatness and Adipose Tissue Distribution to the Age Variation in Plasma Steroid Hormone Concentrations in Men: The HERITAGE Family Study*,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 85, pp. 1026–1031, 2000, Accessed: Jun. 13, 2023. [Online]. Available: <https://academic.oup.com/jcem/article/85/3/1026/2660589>
- [16] M. A. Boyanov, Z. Boneva, and V. G. Christov, “Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency”.
- [17] A. Tchernof and J.-P. Després, “Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update,” *Physiol Rev*, vol. 93, pp. 359–404, 2013, doi: 10.1152/physrev.00033.2011.-Excess.
- [18] A. Dunaif, “Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis*,” 1997, Accessed: Jun. 13, 2023. [Online]. Available: <https://academic.oup.com/edrv/article/18/6/774/2530788>
- [19] J. Yang, K. Woo Park, and S. Cho, “Inhibition of the CD36 receptor reduces visceral fat accumulation and improves insulin resistance in obese mice carrying the BDNF-Val66Met variant,” *J. Biol. Chem*, no. 34, pp. 13338–13348, 2018, doi: 10.1074/jbc.RA118.002405.
- [20] K. K. Panuganti, M. Nguyen, and R. K. Kshirsagar, “Obesity,” *Antenatal Disorders for the MRCOG and Beyond*, pp. 135–138, Aug. 2022, Accessed: Jun. 14, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459357/>
- [21] G. Muscogiuri, M. El Ghoch, A. Colao, M. Hassapidou, V. Yumuk, and L. Busetto, “European Guidelines for Obesity Management in Adults with a Very Low-Calorie Ketogenic Diet: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Obes Facts*, vol. 14, no. 2, pp. 222–245, Apr. 2021, doi: 10.1159/000515381.
- [22] B. A. Swinburn *et al.*, “Series Obesity 1 The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments,” *Lancet*, vol. 378, pp. 804–818, 2011, Accessed: Jun. 14, 2023. [Online]. Available: www.thelancet.com

- [23] Y. Wang, M. A. Beydoun, L. Liang, B. Caballero, and S. K. Kumanyika, “(No Title),” *obesity / VOLUME*, vol. 16, pp. 2323–2330, 2008, doi: 10.1038/oby.2008.351.
- [24] “Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3-5 June 1997.” Accessed: Jun. 14, 2023. [Online]. Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63854>
- [25] D. C. W. Lau, J. D. Douketis, K. M. Morrison, I. M. Hramiak, and A. M. Sharma, “Ehud Ur, for members of the Obesity Canada Clinical Practice Guidelines Expert Panel 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children [summary],” 2007, doi: 10.1503/cmaj.061409.
- [26] P. Poirier *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,” 2006, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171016.
- [27] C. Arroyo-Johnson and K. D. Mincey, “Obesity epidemiology trends by race/ethnicity, gender, and education: National Health Interview Survey, 1997-2012”, doi: 10.1016/j.gtc.2016.07.012.
- [28] “Global status report on noncommunicable diseases 2014.” Accessed: Jun. 14, 2023. [Online]. Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/148114>
- [29] A. A. Kolahi, A. Moghisi, and Y. S. Ekhtiari, “Socio-demographic determinants of obesity indexes in Iran: Findings from a nationwide STEPS survey,” *Health Promot Perspect*, vol. 8, no. 3, pp. 187–194, Jul. 2018, doi: 10.15171/HPP.2018.25.
- [30] “SAĞLIKLI BESLEN.” Accessed: Jul. 02, 2023. [Online]. Available: <https://www.saglik.gov.tr/yazdir?1FC45505D9F09E6EDD8F040436D083B0>
- [31] “OBEZİTE TANI ve TEDAVİ KILAVUZU,” 2019, Accessed: Jul. 02, 2023. [Online]. Available: www.temd.org.tr
- [32] “Data tables | World Obesity Federation Global Obesity Observatory.” Accessed: Jun. 14, 2023. [Online]. Available: <https://data.worldobesity.org/tables/prevalence-of-adult-overweight-obesity-2/>
- [33] A. Ataey, E. Jafarvand, D. Adham, and E. Moradi-Asl, “The Relationship Between Obesity, Overweight, and the Human Development Index in World Health Organization Eastern Mediterranean Region Countries,” *J Prev Med Public Health*, vol. 53, 2020, doi: 10.3961/jpmph.19.100.
- [34] A. Astrup, “Public Health Nutrition: 4(2B),” pp. 499–515, 2001, doi: 10.1079/PHN2001136.
- [35] “Adult Obesity Facts | Overweight & Obesity | CDC.” Accessed: Jul. 02, 2023. [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/obesity/data/adult.html>

- [36] “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 NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)*”, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
- [37] “Adult Obesity Prevalence Maps | Overweight & Obesity | CDC.” Accessed: Jul. 02, 2023. [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/obesity/data/prevalence-maps.html>
- [38] “Trends in obesity by socioeconomic status among non-pregnant women aged 15–49 y: a cross-sectional, multi-dimensional equity analysis of demographic and health surveys in 11 sub-Saharan Africa countries, 1994–2015 | Enhanced Reader.”
- [39] X. Lin and H. Li, “Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics,” *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 12, Sep. 2021, doi: 10.3389/FENDO.2021.706978/FULL.
- [40] R. J. De Souza *et al.*, “Effects of 4 weight-loss diets differing in fat, protein, and carbohydrate on fat mass, lean mass, visceral adipose tissue, and hepatic fat: results from the POUNDS LOST trial,” *Am J Clin Nutr*, vol. 95, no. 3, p. 614, Mar. 2012, doi: 10.3945/AJCN.111.026328.
- [41] K. D. Hall and J. Guo, “Obesity Energetics: Body Weight Regulation and the Effects of Diet Composition”, doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.052.
- [42] M. Longo *et al.*, “Molecular Sciences Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications,” 2019, doi: 10.3390/ijms20092358.
- [43] T. Fall, M. Mendelson, and E. K. Speliotes, “Recent Advances in Human Genetics and Epigenetics of Adiposity: Pathway to Precision Medicine?,” *Gastroenterology*, vol. 152, no. 7, p. 1695, May 2017, doi: 10.1053/J.GASTRO.2017.01.054.
- [44] A. list of authors and their affiliations appears at the end of the paper, “Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology,” 2015, doi: 10.1038/nature14177.
- [45] J. Latorre *et al.*, “Adipose tissue knockdown of lysozyme reduces local inflammation and improves adipogenesis in high-fat diet-fed mice,” *Pharmacol Res*, vol. 166, Apr. 2021, doi: 10.1016/J.PHRS.2021.105486.
- [46] A. Engin, “The Pathogenesis of Obesity-Associated Adipose Tissue Inflammation,” *Adv Exp Med Biol*, vol. 960, pp. 221–245, 2017, doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_9.
- [47] G. Farias *et al.*, “Impact of Weight Loss on Inflammation State and Endothelial Markers Among Individuals with Extreme Obesity After Gastric Bypass Surgery: a 2-Year Follow-up Study”, doi: 10.1007/s11695-020-04411-9.
- [48] M.-L. Chang, Z. Yang, and S.-S. Yang, “Molecular Sciences Roles of Adipokines in Digestive Diseases: Markers of Inflammation, Metabolic Alteration and Disease Progression”, doi: 10.3390/ijms21218308.

- [49] J. Neamat-Allah *et al.*, “Validation of Anthropometric Indices of Adiposity against Whole-Body Magnetic Resonance Imaging-A Study within the German European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Cohorts.” [Online]. Available: www.plosone.org
- [50] G. A. Bray, “Beyond BMI,” 2023, doi: 10.3390/nu15102254.
- [51] “Obesity - Diagnosis and treatment - Mayo Clinic.” Accessed: Aug. 07, 2023. [Online]. Available: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/obesity/diagnosis-treatment/drc-20375749>
- [52] M. G. Saklayen, “HYPERTENSION AND OBESITY (E REISIN, SECTION EDITOR) The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome,” 1906, doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.
- [53] I. Satman *et al.*, “Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults,” *Eur J Epidemiol*, vol. 28, pp. 169–180, 2013, doi: 10.1007/s10654-013-9771-5.
- [54] J. Medina-Inojosa, V. K. Somers, T. Ngwa, L. Hinshaw, and F. Lopez-Jimenez, “Reliability of a 3D Body Scanner for Anthropometric Measurements of Central Obesity”.
- [55] H. Fang, E. Berg, X. Cheng, and W. Shen, “How to best assess abdominal obesity HHS Public Access,” *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, vol. 21, no. 5, pp. 360–365, 2018, doi: 10.1097/MCO.
- [56] M. Özçetin, F. Khalilova, and A. Kılıç, “Beslenme Durumunun Değerlendirilmesinde Sıra Dışı Bir Yöntem: BİA,” *Çocuk Dergisi*, vol. 17, no. 2, pp. 61–66, 2017, doi: 10.5222/j.child.2017.061.
- [57] “Biyoelektrik İmpedans Analizi Parametrelerinden Faz Açısının, Tanısal Kriter Olarak Olası Rolü Possible Role of Phase Angle From Bioelectric Impedance Analysis Parameters As Diagnostic Criteria”.
- [58] N. J. Kennedy *et al.*, “Maternal abdominal subcutaneous fat thickness as a predictor for adverse pregnancy outcome: a longitudinal cohort study”, doi: 10.1111/1471-0528.13758.
- [59] “688 Messina et al. Body composition with DXA: from basics to new tools DXA: technical aspects”, doi: 10.21037/qims.2020.03.02.
- [60] N. Stefan *et al.*, “Identification and Characterization of Metabolically Benign Obesity in Humans.” [Online]. Available: <https://jamanetwork.com/>
- [61] F. Magkos, “Metabolically healthy obesity: what’s in a name?,” *Am J Clin Nutr*, vol. 110, pp. 533–539, 2019, doi: 10.1093/ajcn/nqz133.
- [62] N. Stefan, F. Schick, and H.-U. H€ Aring, “Cell Metabolism Perspective Causes, Characteristics, and Consequences of Metabolically Unhealthy Normal Weight in Humans,” *Bl€ uher*, 2004, doi: 10.1016/j.cmet.2017.07.008.
- [63] M. Blüher, “Adipokines-removing road blocks to obesity and diabetes therapy”, doi: 10.1016/j.molmet.2014.01.005.

- [64] M. Blüher, “Metabolically Healthy Obesity,” 2020, doi: 10.1210/edrv/bnaa004.
- [65] A. L. Ghaben and P. E. Scherer, “Adipogenesis and metabolic health”, doi: 10.1038/s41580-018-0093-z.
- [66] B. Lé and O. Wajchenberg, “Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome,” 2000, Accessed: Aug. 16, 2023. [Online]. Available: <https://academic.oup.com/edrv/article/21/6/697/2424212>
- [67] “(PDF) Obesity, Weight Loss and Cardiovascular Risk.” Accessed: Aug. 16, 2023. [Online]. Available: https://www.researchgate.net/publication/346569912_Obesity_Weight_Loss_and_Cardiovascular_Risk
- [68] K. R. Rao, N. Lal, and N. V Giridharan, “Genetic & epigenetic approach to human obesity.”
- [69] “Sci-Hub | Physical Activity, Fat Balance, and Energy Balance. International Journal of Sport Nutrition, 6(2), 80–92 | 10.1123/ijsn.6.2.80.” Accessed: Aug. 16, 2023. [Online]. Available: <https://sci-hub.se/10.1123/ijsn.6.2.80>
- [70] A. J. Walley, A. I. F. Blakemore, and P. Froguel, “Genetics of obesity and the prediction of risk for health”, doi: 10.1093/hmg/ddl215.
- [71] H. C. Kadouh and A. Acosta, “Current paradigms in the etiology of obesity,” *Tech Gastrointest Endosc*, vol. 19, no. 1, pp. 2–11, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.tgie.2016.12.001.
- [72] H. Huvenne, B. Dubern, K. Clément, and C. Poitou, “Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016,” 2016, doi: 10.1159/000445061.
- [73] A. R. Alqahtani, M. Elahmedi, and Y. A. Alqahtani, “Bariatric surgery in monogenic and syndromic forms of obesity”, doi: 10.1053/j.sempedsurg.2013.10.013.
- [74] A. Hinney, • Carla, I. G. Vogel, and J. Hebebrand, “From monogenic to polygenic obesity: recent advances”, doi: 10.1007/s00787-010-0096-6.
- [75] S. S. Hussain and S. R. Bloom, “The regulation of food intake by the gut-brain axis: implications for obesity,” *Int J Obes*, vol. 37, pp. 625–633, 2013, doi: 10.1038/ijo.2012.93.
- [76] C. Lifschitz, “18.4.217 Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr,” vol. 13, no. 4, pp. 217–223, 2015, doi: 10.5223/pghn.2015.18.4.217.
- [77] B. L. Rooney and C. W. Schaubberger, “Excess pregnancy weight gain and long-term obesity: one decade later,” *Obstetrics & Gynecology*, vol. 100, no. 2, pp. 245–252, Aug. 2002, doi: 10.1016/S0029-7844(02)02125-7.
- [78] A. A. Opoku, M. Abushama, and J. C. Konje, “Obesity and menopause,” 2023, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102348.

- [79] R. H. Lustig and H. L. Mueller, “Hypothalamic obesity after craniopharyngioma: mechanisms, diagnosis, and treatment,” 2011, doi: 10.3389/fendo.2011.00060.
- [80] F. Ferraù and M. Korbonits, “Metabolic comorbidities in Cushing’s syndrome,” *Eur J Endocrinol*, vol. 173, no. 4, pp. M133–M157, Oct. 2015, doi: 10.1530/EJE-15-0354.
- [81] P. Laurberg, N. Knudsen, S. Andersen, A. Carlé, I. B. Pedersen, and J. Karmisholt, “Fax +41 61 306 12 34 E-Mail karger@karger.ch Thyroid Function and Obesity,” 2012, doi: 10.1159/000342994.
- [82] S. Sam and A. Dunaif, “Polycystic ovary syndrome: Syndrome XX?,” doi: 10.1016/j.tem.2003.08.002.
- [83] S. Sam, “Obesity and Polycystic Ovary Syndrome,” doi: 10.1089/obe.2007.0019.
- [84] S. Wharton, L. Raiber, K. J. Serodio, J. Lee, and R. A. Christensen, “Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy Dovepress Medications that cause weight gain and alternatives in Canada: a narrative review,” *Diabetes Metab Syndr Obes*, pp. 11–427, 2018, doi: 10.2147/DMSO.S171365.
- [85] T.-H. Liou, F. X. Pi-Sunyer, and B. Laferrè, “Lead Review Article Physical Disability and Obesity,” 2005, doi: 10.1301/nr.2005.oct.321-331.
- [86] J. Miyamoto *et al.*, “Gut microbiota confers host resistance to obesity by metabolizing dietary polyunsaturated fatty acids,” doi: 10.1038/s41467-019-11978-0.
- [87] P. J. Turnbaugh, R. E. Ley, M. A. Mahowald, V. Magrini, E. R. Mardis, and J. I. Gordon, “An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest,” *Nature*, vol. 444, no. 7122, pp. 1027–1031, Dec. 2006, doi: 10.1038/NATURE05414.
- [88] J. L. Waters and R. E. Ley, “The human gut bacteria Christensenellaceae are widespread, heritable, and associated with health,” doi: 10.1186/s12915-019-0699-4.
- [89] L. Crovesy, M. Ostrowski, D. Ferreira, E. L. Rosado, and M. Soares-Mota, “Effect of Lactobacillus on body weight and body fat in overweight subjects: a systematic review of randomized controlled clinical trials,” *Int J Obes*, vol. 41, pp. 1607–1614, 2017, doi: 10.1038/ijo.2017.161.
- [90] B.-N. Liu, X.-T. Liu, Z.-H. Liang, and J.-H. Wang, “Gut microbiota in obesity Conflict-of-interest statement,” *World J Gastroenterol*, vol. 27, no. 25, pp. 3837–3850, 2021, doi: 10.3748/wjg.v27.i25.3837.
- [91] N. V Dhurandhar, “Personal View A framework for identification of infections that contribute to human obesity,” p. 963, 2011, Accessed: Oct. 13, 2023. [Online]. Available: www.thelancet.com/infection
- [92] M. Pasarica *et al.*, “Animal Physiology Human Adenovirus 36 Induces Adiposity, Increases Insulin Sensitivity, and Alters Hypothalamic Monoamines in Rats,” 2006, doi: 10.1038/oby.2006.222.

- [93] L. D. Whigham, B. A. Israel, and R. L. Atkinson, “Adipogenic potential of multiple human adenoviruses in vivo and in vitro in animals,” *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, vol. 290, pp. 190–194, 2006, doi: 10.1152/ajpregu.00479.2005.
- [94] N. V Dhurandhar, “Personal View A framework for identification of infections that contribute to human obesity,” 2011. [Online]. Available: www.thelancet.com/infection
- [95] E. Arslan, H. Atılgan, and İ. Yavaşoğlu, “The prevalence of *Helicobacter pylori* in obese subjects,” 2009, doi: 10.1016/j.ejim.2009.07.013.
- [96] A. M. Dart, J. L. Martin, and S. Kay, “PAPER Association between past infection with *Chlamydia pneumoniae* and body mass index, low-density lipoprotein particle size and fasting insulin,” *Int J Obes*, vol. 26, pp. 464–468, 2002, doi: 10.1038/sj=ijo=0801890.
- [97] J. M. Goodson, D. Groppo, S. Halem, and E. Carpino, “(No Title),” *J Dent Res*, vol. 88, no. 6, pp. 519–523, 2009, doi: 10.1177/0022034509338353.
- [98] H. A. N D B O O K O F E D I T E D B Y George A Bray and C. Bouchard, (*No Title*). 2014. [Online]. Available: <http://www.copyright.com/>
- [99] E. Ravussin, M. E. Valencia, J. Esparza, P. H. Bennett, and L. O. Schulz, “Effects of Lifestyle Indians Traditional Obesity in Pima From the Clinical Diabetes and Nutrition Section (E.” [Online]. Available: <http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/17/9/1067/443015/17-9-1067.pdf>
- [100] M. Fisberg, P. Maximino, J. Kain D E, and I. Kovalskys, “Obesogenic environment-intervention opportunities,” *J Pediatr (Rio J)*, vol. 92, no. 3, 2016, doi: 10.1016/j.jpmed.2016.02.007.
- [101] S. Newton, D. Braithwaite, and T. F. Akinyemiju, “Socio-economic status over the life course and obesity: Systematic review and meta-analysis”, doi: 10.1371/journal.pone.0177151.
- [102] S. D’innocenzo, C. Biagi, and M. Lanari, “nutrients Obesity and the Mediterranean Diet: A Review of Evidence of the Role and Sustainability of the Mediterranean Diet”, doi: 10.3390/nu11061306.
- [103] S. M. Phelan, D. J. Burgess, M. W. Yeazel, W. L. Hellerstedt, J. M. Griffin, and M. Van Ryn, “Obesity Treatment/Outcomes Impact of weight bias and stigma on quality of care and outcomes for patients with obesity,” 2015, doi: 10.1111/obr.12266.
- [104] D. Mozaffarian, T. Hao, E. B. Rimm, W. C. Willett, and F. B. Hu, “Changes in Diet and Lifestyle and Long-Term Weight Gain in Women and Men A B S T R A C T,” 2011.
- [105] Y. Ma *et al.*, “Association between Eating Patterns and Obesity in a Free-living US Adult Population,” *Am J Epidemiol*, vol. 158, no. 1, pp. 85–92, 2003, doi: 10.1093/aje/kwg117.

- [106] A. Hruby and F. B. Hu, “The Epidemiology of Obesity: A Big Picture,” *Pharmacoeconomics*, doi: 10.1007/s40273-014-0243-x.
- [107] D. Mozaffarian, T. Hao, E. B. Rimm, W. C. Willett, and F. B. Hu, “Changes in Diet and Lifestyle and Long-Term Weight Gain in Women and Men A B S T R A C T,” 2011.
- [108] A. P. Hartmann-Boyce, “Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Interventions for preventing weight gain aer smoking cessation (Review),” 2021, doi: 10.1002/14651858.CD006219.pub4.
- [109] “Obesity: Definition, Comorbidities, Causes, and Burden.” Accessed: Oct. 18, 2023. [Online]. Available: <https://www.ajmc.com/view/obesity-definition-comorbidities-causes-burden>
- [110] S. M. Fruh, “Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management”, doi: 10.1002/2327-6924.12510.
- [111] M. A. Cornier, “A Review of Current Guidelines for the Treatment of Obesity,” *American Journal of Managed Care*, vol. 28, no. 15, pp. S288–S296, Dec. 2022, doi: 10.37765/AJMC.2022.89292.
- [112] T. Semlitsch, F. L. Stigler, K. Jeitler, K. Horvath, and A. Siebenhofer, “Management of overweight and obesity in primary care-A systematic overview of international evidence-based guidelines,” 2019, doi: 10.1111/obr.12889.
- [113] W. Timothy Garvey *et al.*, “AACE/ACE Guidelines AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY COMPREHENSIVE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR MEDICAL CARE OF PATIENTS WITH OBESITY,” *ENDOCRINE PRACTICE*, vol. 22, no. 3, 2016, doi: 10.4158/EP161365.GL.
- [114] K. A. Orringer *et al.*, “Obesity Prevention and Management,” *Obesity Prevention and Management*, 2020, Accessed: Oct. 20, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568511/>
- [115] C. M. Apovian *et al.*, “Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline,” 2015) *jcem.endojournals.org J Clin Endocrinol Metab*, vol. 100, no. 2, pp. 342–362, 2015, doi: 10.1210/jc.2014-3415.
- [116] B. Shetye, F. R. Hamilton, and H. E. Bays, “Bariatric surgery, gastrointestinal hormones, and the microbiome: An Obesity Medicine Association (OMA) Clinical Practice Statement (CPS) 2022,” 2022, doi: 10.1016/j.obpill.2022.100015.
- [117] M.-J. Lee, Y. Wu, and S. K. Fried, “Adipose Tissue Heterogeneity: Implication of depot differences in adipose tissue for Obesity Complications \$watermark-text \$watermark-text \$watermark-text,” *Mol Aspects Med*, vol. 34, no. 1, pp. 1–11, 2013, doi: 10.1016/j.mam.2012.10.001.

- [118] M. Koenen, M. A. Hill, M. Koenen, M. A. Hill, P. Cohen, and J. R. Sowers, “Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction,” 2021, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318093.
- [119] “Turku University Hospi-tal-both in Turku, Finland; and the De-partment of Medical and Clinical Genet-ics,” *N Engl J Med*, vol. 360, pp. 1518–1543, 2009, doi: 10.1056/NEJMoa0808949.
- [120] W. Cornell *et al.*, “Brown adipose tissue is associated with cardiometabolic health,” *Nat Med*, doi: 10.1038/s41591-020-1126-7.
- [121] M. Klingenberg and S.-G. Huang, “Structure and function of the uncoupling protein from brown adipose tissue.”
- [122] T. B. Waldén, I. R. Hansen, J. A. Timmons, B. Cannon, and J. Nedergaard, “(No Title),” *Am J Physiol Endocrinol Metab*, vol. 302, pp. 19–31, 2012, doi: 10.1152/ajpendo.00249.2011.-Mainly.
- [123] Q. A. Wang, C. Tao, R. K. Gupta, and P. E. Scherer, “Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration,” *Nat Med*, 2013, doi: 10.1038/nm.3324.
- [124] J. Haarbo, U. Marslew, A. Gotfredsen, and C. Christiansen, “Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause,” *Metabolism*, vol. 40, no. 12, pp. 1323–1326, Dec. 1991, doi: 10.1016/0026-0495(91)90037-W.
- [125] R. Canello *et al.*, “Increased Infiltration of Macrophages in Omental Adipose Tissue Is Associated With Marked Hepatic Lesions in Morbid Human Obesity,” 2006, doi: 10.2337/db06-0133.
- [126] D. Wu *et al.*, “Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis,” *Science (1979)*, vol. 332, no. 6026, pp. 243–247, 2011, doi: 10.1126/science.1201475.
- [127] T. Sakamoto *et al.*, “Macrophage infiltration into obese adipose tissues suppresses the induction of UCP1 level in mice,” *Am J Physiol Endocrinol Metab*, vol. 310, pp. 676–687, 2016, doi: 10.1152/ajpendo.00028.2015.-Emer.
- [128] M. Koenen, M. A. Hill, M. Koenen, M. A. Hill, P. Cohen, and J. R. Sowers, “Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction,” 2021, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318093.
- [129] Y. Ren *et al.*, “Adipokines, Hepatokines and Myokines: Focus on Their Role and Molecular Mechanisms in Adipose Tissue Inflammation”, doi: 10.3389/fendo.2022.873699.
- [130] “BRIEF DEFINITIVE REPORT”, doi: 10.1084/jem.20071601.
- [131] G. Bouma *et al.*, “Clinical and Experimental Immunology An increased MRP 8 / 14 expression and adhesion, but a decreased migration towards proinflammatory chemokines of type 1 diabetes monocytes,” 2005, doi: 10.1111/j.1365-2249.2005.02865.x.

- [132] M. Obradovic *et al.*, “Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication”, doi: 10.3389/fendo.2021.585887.
- [133] O. Kwon, K. W. Kim, and M.-S. Kim, “Leptin signalling pathways in hypothalamic neurons”, doi: 10.1007/s00018-016-2133-1.
- [134] G. Souza-Almeida *et al.*, “Peripheral leptin signaling persists in innate immune cells during diet-induced obesity”, doi: 10.1002/JLB.3AB0820-092RR.
- [135] S. Kaser, A. Kaser, A. Sandhofer, C. F. Ebenbichler, H. Tilg, and J. R. Patsch, “Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro q”, doi: 10.1016/j.bbrc.2003.07.003.
- [136] N. Silswal, A. K. Singh, B. Aruna, S. Mukhopadhyay, S. Ghosh, and N. Z. Ehtesham, “Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-12 in macrophages by NF- κ B-dependent pathway,” 2005, doi: 10.1016/j.bbrc.2005.06.202.
- [137] T. Matsubara *et al.*, “Article PGRN is a Key Adipokine Mediating High Fat Diet-Induced Insulin Resistance and Obesity through IL-6 in Adipose Tissue”, doi: 10.1016/j.cmet.2011.12.002.
- [138] M. Kilicarslan *et al.*, “R E S E A R C H A R T I C L E RBP4 increases lipolysis in human adipocytes and is associated with increased lipolysis and hepatic insulin resistance in obese women,” *The FASEB Journal*, vol. 34, pp. 6099–6110, 2020, doi: 10.1096/fj.201901979RR.
- [139] | October ; Hotamisligil and G. S. Bernlohr, “Metabolic functions of FABPs-mechanisms and therapeutic implications,” *Nat Rev. Endocrinol*, vol. 11, pp. 592–605, 2015, doi: 10.1038/nrendo.2015.122.
- [140] P. Roos Ernsberger *et al.*, “PAI-1 Exacerbates White Adipose Tissue Dysfunction and Metabolic Dysregulation in High Fat Diet-Induced Obesity,” *Front. Pharmacol*, vol. 9, p. 1087, 2018, doi: 10.3389/fphar.2018.01087.
- [141] S. Engeli *et al.*, “Association Between Adiponectin and Mediators of Inflammation in Obese Women.” [Online]. Available: <http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/52/4/942/339119/db0403000942.pdf>
- [142] A. K. Singh *et al.*, “Orally active osteoanabolic agent GTDF binds to adiponectin receptors, with a preference for adipoR1, induces adiponectin-associated signaling, and improves metabolic health in a rodent model of diabetes,” *Diabetes*, vol. 63, no. 10, pp. 3530–3540, Oct. 2014, doi: 10.2337/DB13-1619.
- [143] H. Zhou, Z. Zhang, G. Qian, and J. Zhou, “Omentin-1 attenuates adipose tissue inflammation via restoration of TXNIP/ NLRP3 signaling in high-fat diet-induced obese mice”, doi: 10.1111/fcp.12575.
- [144] Y. Wang *et al.*, “Lipocalin-2 Is an Inflammatory Marker Closely Associated with Obesity, Insulin Resistance, and Hyperglycemia in Humans,” 2007, doi: 10.1373/clinchem.2006.075614.

- [145] K. Hida *et al.*, “Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: A unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity,” 2005. [Online]. Available: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0504703102
- [146] K. Esposito *et al.*, “Association of Low Interleukin-10 Levels with the Metabolic Syndrome in Obese Women,” 2003, doi: 10.1210/jc.2002-021437.
- [147] C. E. Juge-Aubry *et al.*, “Adipose Tissue Is a Major Source of Interleukin-1 Receptor Antagonist Upregulation in Obesity and Inflammation,” 2003, Accessed: Nov. 02, 2023. [Online]. Available: <http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/52/5/1104/655093/db0503001104.pdf>
- [148] “Adrenal bez hastalıkları tanı ve tedavisi.” Accessed: Nov. 17, 2023. [Online]. Available: <https://www.medikalakademi.com.tr/adrenal-bez-hastaliklari-tani-ve-tedavisi/>
- [149] A. C. Guyton, “T E X T B O O K of Medical Physiology.”
- [150] S. Nilsson and J.-Å. Gustafsson, “Estrogen Receptors: Therapies Targeted to Receptor Subtypes,” 2011, doi: 10.1038/clpt.2010.226.
- [151] F. Labrie, “All sex steroids are made intracellularly in peripheral tissues by the mechanisms of intracrinology after menopause,” 2014, doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.06.001.
- [152] P. Vrtačnik, B. Ostanek, S. Mencej-Bedrač, and J. Marc, “The many faces of estrogen signaling,” *Biochem Med (Zagreb)*, vol. 24, no. 3, pp. 329–371, 2014, doi: 10.11613/BM.2014.035.
- [153] C. J. Park *et al.*, “Genetic rescue of nonclassical ER α signaling normalizes energy balance in obese ER α -null mutant mice,” *J Clin Invest*, vol. 121, 2011, doi: 10.1172/JCI41702.
- [154] S. Jeong and M. Yoon, “17 β -Estradiol inhibition of PPAR γ -induced adipogenesis and adipocyte-specific gene expression,” *Nature Publishing Group*, 2011, doi: 10.1038/aps.2010.198.
- [155] R. P. A. Barros, C. Gabbi, A. Morani, M. Warner, and J. Å. Gustafsson, “Participation of ER α and ER β in glucose homeostasis in skeletal muscle and white adipose tissue,” *Am J Physiol Endocrinol Metab*, vol. 297, no. 1, pp. 124–133, Jul. 2009, doi: 10.1152/AJPENDO.00189.2009.
- [156] L. A. Fatima *et al.*, “Estrogen receptor 1 (ESR1) regulates VEGFA in adipose tissue”, doi: 10.1038/s41598-017-16686-7.
- [157] S. Ponnusamy *et al.*, “Pharmacologic activation of estrogen receptor β increases mitochondrial function, energy expenditure, and brown adipose tissue,” *FASEB Journal*, vol. 31, no. 1, pp. 266–281, Jan. 2017, doi: 10.1096/FJ.201600787RR/-/DC1.
- [158] A. Foryst-Ludwig and U. Kintscher, “Metabolic impact of estrogen signalling through ER α and ER β ,” *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, vol. 122, pp. 74–81, 2010, doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.06.012.

- [159] K. M. Gavin, E. E. Cooper, and R. C. Hickner, “Estrogen receptor protein content is different in abdominal than gluteal subcutaneous adipose tissue of overweight-to-obese premenopausal women ☆,” 2013, doi: 10.1016/j.metabol.2013.02.010.
- [160] E. C. Chang, J. Frasor, B. Komm, and B. S. Katzenellenbogen, “Impact of Estrogen Receptor on Gene Networks Regulated by Estrogen Receptor in Breast Cancer Cells,” 2006, doi: 10.1210/en.2006-0563.
- [161] A. Foryst-Ludwig, M. Clemenz, S. Hohmann, M. Hartge, and C. Sprang, “Metabolic Actions of Estrogen Receptor Beta (ERβ) are Mediated by a Negative Cross-Talk with PPAR α ,” *PLoS Genet*, vol. 4, no. 6, p. 1000108, 2008, doi: 10.1371/journal.pgen.1000108.
- [162] S. Hiller-Sturmhöfel and A. Bartke, “The Endocrine System An Overview.”
- [163] K. Blouin, A. Boivin, and A. Tchernof, “Androgens and body fat distribution,” *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, vol. 108, pp. 272–280, 2008, doi: 10.1016/j.jsbmb.2007.09.001.
- [164] A. Nadal, A. B. Ropero, O. Laribi, M. Maillet, E. Fuentes, and B. Soria, “Nongenomic actions of estrogens and xenoestrogens by binding at a plasma membrane receptor unrelated to estrogen receptor and estrogen receptor.” [Online]. Available: www.pnas.org
- [165] K. Blouin *et al.*, “Effects of androgens on adipocyte differentiation and adipose tissue explant metabolism in men and women”, doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03645.x.
- [166] J. M. H. Elbers, S. De Jong, T. Teerlink, H. Asscheman, J. C. Seidell, and L. J. G. Gooren, “Changes in fat cell size and in vitro lipolytic activity of abdominal and gluteal adipocytes after a one-year cross—sex hormone administration in transsexuals,” *Metabolism*, vol. 48, no. 11, pp. 1371–1377, Nov. 1999, doi: 10.1016/S0026-0495(99)90146-4.
- [167] M. Li, “Effects of Testosterone on Triglyceride Uptake and Mobilization in Different Adipose Tissues in Male Rats in Vivo”, doi: 10.1002/j.1550-8528.1995.tb00128.x.
- [168] M. Y. Pepino, O. Kuda, D. Samovski, and N. A. Abumrad, “Structure-Function of CD36 and Importance of Fatty Acid Signal Transduction in Fat Metabolism,” 2014, doi: 10.1146/annurev-nutr-071812-161220.
- [169] J. F. C. Glatz and J. J. F. P. Luiken, “Thematic Review Series: Lipid Transfer Proteins Dynamic role of the transmembrane glycoprotein CD36 (SR-B2) in cellular fatty acid uptake and utilization thematic review series,” *J Lipid Res*, vol. 59, 2018, doi: 10.1194/jlr.R082933.
- [170] A. Bonen, J. J. F. P. Luiken, Y. Arumugam, J. F. C. Glatz, and N. N. Tandon, “Acute Regulation of Fatty Acid Uptake Involves the Cellular Redistribution of Fatty Acid Translocase*,” 2000, Accessed: Apr. 29, 2024. [Online]. Available: <http://www.jbc.org>

- [171] J. J. F. P. Luiken *et al.*, “Insulin Stimulates Long-Chain Fatty Acid Utilization by Rat Cardiac Myocytes Through Cellular Redistribution of FAT/CD36.” [Online]. Available: <http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/51/10/3113/368458/db1002003113.pdf>
- [172] A. Bonen *et al.*, “Extremely rapid increase in fatty acid transport and intramyocellular lipid accumulation but markedly delayed insulin resistance after high fat feeding in rats Citation for published version (APA)”, doi: 10.1007/s00125-015-3691-8.
- [173] D. P. Guh, W. Zhang, N. Bansback, Z. Amarsi, C. L. Birmingham, and A. H. Anis, “The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis,” 2009, doi: 10.1186/1471-2458-9-88.
- [174] R. Soares and C. Costa, “Oxidative stress, inflammation and angiogenesis in the metabolic syndrome,” *Oxidative Stress, Inflammation and Angiogenesis in the Metabolic Syndrome*, pp. 1–209, 2009, doi: 10.1007/978-1-4020-9701-0.
- [175] S. Yazar *et al.*, “Ferah Akbaş, Hanife Usta Atmaca, Şerife Değirmencioğlu Evaluation of the Relationship Between Metabolic Syndrome, Visceral Adiposity Index and Lipid Accumulation Product in Patients with Obesity,” *Patients with Obesity. J Acad Res Med*, vol. 11, no. 1, pp. 56–61, 2021, doi: 10.4274/jarem.galenos.2021.21931.
- [176] “Kilolu/Obez Kadınlarda Metabolik Sendrom Sıklığı, Antropometrik Ölçüm-ler Ve Metabolik Parametreler Arasındaki İlişki, Egzersiz Reçetelendirmesi Prevalence Of Metabolic Syndrome In Obese Women: Relationship Between Anthropometric Measurements And Metabolic Parameters, Exercise Prescriptions”, Accessed: May 12, 2024. [Online]. Available: www.turkishfamilyphysician.com
- [177] D. DERİN *et al.*, “Obez olgularda metabolik sendrom prevalansı, genel özellikleri ve abdominal obezitenin önemi,” *Endokrinolojide Yönelişler*, vol. 12, no. 4, pp. 133–136, 2003, Accessed: May 12, 2024. [Online]. Available: <http://search/yayin/detay/20626>
- [178] S. Maria Honkala *et al.*, “Exercise training improves adipose tissue metabolism and vasculature regardless of baseline glucose tolerance and sex,” *BMJ Open Diab Res Care*, vol. 8, p. 830, 2020, doi: 10.1136/bmjdr-2019-000830.
- [179] F. Ahmed *et al.*, “Role of Estrogen and Its Receptors in Adipose Tissue Glucose Metabolism in Pre-and Postmenopausal Women,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 107, pp. 1879–1889, 2022, doi: 10.1210/clinem/dgac042.
- [180] K. K. Koźniewski *et al.*, “Epigenetic Regulation of Estrogen Receptor Genes’ Expressions in Adipose Tissue in the Course of Obesity,” 2022, doi: 10.3390/ijms23115989.

- [181] S. Rodriguez-Cuenca, M. Monjo, A. M. Proenza, and P. Roca, “Depot differences in steroid receptor expression in adipose tissue: Possible role of the local steroid milieu,” *Am J Physiol Endocrinol Metab*, vol. 288, no. 1 51-1, pp. 200–207, Jan. 2005, doi: 10.1152/AJPENDO.00270.2004.
- [182] L. Zhang, K. C. Hames, and M. D. Jensen, “Regulation of direct adipose tissue free fatty acid storage during mixed meal ingestion and high free fatty acid concentration conditions,” 2021, doi: 10.1152/ajpendo.00408.2020.
- [183] A. Basolo *et al.*, “Silver Spring),” *Obesity*, vol. 28, no. 6, pp. 1129–1140, 2020, doi: 10.1002/oby.22804.
- [184] Y. D. Tchoukalova, C. Koutsari, M. V. Karpyak, S. B. Votruba, E. Wendland, and M. D. Jensen, “Subcutaneous adipocyte size and body fat distribution 1-3,” 2008.
- [185] S. Laforest *et al.*, “Comparative Analysis of Three Human Adipocyte Size Measurement Methods and Their Relevance for Cardiometabolic Risk,” *Obesity*, vol. 25, pp. 122–131, 2017, doi: 10.1002/oby.21697.
- [186] “Estrogen receptor alpha gene polymorphism associated with ty... : Chinese Medical Journal.” Accessed: May 12, 2024. [Online]. Available: https://journals.lww.com/cmj/fulltext/2006/11010/estrogen_receptor_alpha_gene_polymorphism.6.aspx
- [187] P. J. Hale, A. M. López-Yunez, and J. Y. Chen, “Genome-wide meta-analysis of genetic susceptible genes for Type 2 Diabetes.” doi: 10.1186/1752-0509-6-S3-S16.
- [188] M. F. R. Sowers, J. P. Symons, M. L. Jannausch, J. Chu, and S. R. Kardia, “Sex steroid hormone polymorphisms, high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein A-1 from the Study of Women’s Health Across the Nation (SWAN),” *Am J Med*, vol. 119, no. 9 Suppl 1, Sep. 2006, doi: 10.1016/J.AMJMED.2006.07.008.
- [189] N. I. Ntukidem *et al.*, “Estrogen Receptor Genotypes, Menopausal Status, and the Lipid Effects of Tamoxifen,” doi: 10.1038/sj.clpt.610034.
- [190] D. J. Kennedy *et al.*, “CD36 and Na/K-ATPase- α 1 form a proinflammatory signaling loop in kidney,” *Hypertension*, vol. 61, no. 1, pp. 216–224, Jan. 2013, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.198770/-/DC1.
- [191] F. Ahmed *et al.*, “ESR2 expression in subcutaneous adipose tissue is related to body fat distribution in women, and knockdown impairs preadipocyte differentiation,” 2022, doi: 10.1080/21623945.2022.2102116.
- [192] D. C. E. Spaanderman *et al.*, “Androgens modulate glucocorticoid receptor activity in adipose tissue and liver,” *Journal of Endocrinology*, vol. 240, no. 1, pp. 51–63, Jan. 2019, doi: 10.1530/JOE-18-0503.

- [193] K. J. McInnes, L. B. Smith, N. I. Hunger, P. T. K. Saunders, R. Andrew, and B. R. Walker, "Deletion of the Androgen Receptor in Adipose Tissue in Male Mice Elevates Retinol Binding Protein 4 and Reveals Independent Effects on Visceral Fat Mass and on Glucose Homeostasis," *Diabetes*, vol. 61, pp. 1072–1081, 2012, doi: 10.2337/db11-1136.
- [194] S. Yamashita, K.-I. Hirano, T. Kuwasako, M. Janabi, Y. Toyama, and N. Sakai, "Physiological and pathological roles of a multi-ligand receptor CD36 in atherogenesis; insights from CD36-deficient patients," *Mol Cell Biochem*, vol. 299, pp. 19–22, 2007, doi: 10.1007/s11010-005-9031-4.