



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**MORBİD OBEZ HASTALARDA YAPILAN BARIYATRİK
CERRAHİNİN MİR-195 VE PLAZMA GHRELİN DÜZEYLERİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

UZM. ÖĞR. DR. AYŞEGÜL ÖZGENÇ

DANIŞMAN: PROF. DR. M. KORAY GÜMÜŞTAŞ

İSTANBUL - 2019



Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir. Proje No: 30711

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca her konuda bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen; öğrencisi olmaktan mutluluk ve gurur duyduğum, birçok konuda örnek aldığım, bana duyduğu güveni her zaman hissettiren ve her zaman destek olan, kendimi geliştirmemi sağlayan değerli danışman hocam Prof. Dr. M. Koray Gümüştaş' a,

Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, tez sürecimde de destek olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hafize Uzun' a,

Uzmanlık eğitimime katkısı bulunan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı' nın değerli tüm hocalarına,

Uzmanlık eğitimim boyunca klinik laboratuvar ile ilgili bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kendimi geliştirmemde katkısı bulunan Prof. Dr. Dildar Konukoğlu, Prof. Dr. İ. Murat Bolayırlı ve Prof. Dr. Mine Kucur' a,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber uyum içinde çalıştığım ve tez sürecimde destek olan arkadaşlarıma, laboratuvar ve kürsü personeline,

Numune toplama aşamasında yardımcı olan Prof. Dr. Mustafa Taşkın, Prof. Dr. A. Kağan Zengin, Uzm. Dr. Eren Taşkın, Jermin Benlioğlu ve Genel Cerrahi Anabilim Dalı asistan doktorlarına, hemşirelerine ve personeline,

Tez sürecimde yardım ve desteğiyle yanımda olan Uzm. Fzt. Dyt. Gözde İn ve Uzm. Dr. Sıla Polat' a,

Çalışmaya katılan tüm gönüllülere,

Hayatımı güzelleştiren, enerjisiyle beni mutlu eden yeğenim Öykü ve neşe kaynağım Minty' e,

Her zaman koşulsuz desteklerini ve sevgilerini hissettiren, eğitim hayatım boyunca her zaman ve her konuda yanımda olan, güvenen anneme, babama, ablam Fatma Özgenç İnce ve eşi Hüseyin İnce' ye, kardeşim Yasemin Özgenç Gözel ve eşi Fatih Gözel' e çok teşekkür ederim.

Dr. Ayşegül Özgenç

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİLLER VE TABLOLAR.....	vi
ŞEKİLLER	vi
TABLOLAR	vii
KISALTMALAR	viii
ÖZET.....	xii
SUMMARY	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Obezite	3
2.1.1. Epidemiyoloji	4
2.1.1.1. Dünya’ da Obezite	4
2.1.1.2. Türkiye’ de Obezite	5
2.1.2. Obezite Patogenezi	5
2.1.3. Obezitenin Değerlendirilmesi.....	7
2.1.3.1. Obezite Taraması	7
2.1.3.2. Antropometrik Ölçümler.....	8
2.2. Metabolik Sendrom.....	10
2.2.1. Sıklık	11
2.2.2. Etyoloji/Patogenez.....	12
2.2.3. Tanı Kriterleri.....	13
2.3. Bariyatrik Cerrahi	15
2.3.1. Bariyatrik Cerrahinin Tarihçesi	17
2.3.2. Bariyatrik Cerrahinin Etki Mekanizması	17
2.3.3. Bariyatrik Cerrahi Çeşitleri	19
2.3.3.1. Laparoskopik Ayarlanabilir Gastrik Bantlama	20
2.3.3.2. Sleeve Gastrektomi	21
2.3.3.3. Roux-en-Y Gastrik Bypass	22

2.3.3.4.	Biliopankreatik Diversiyon ve Duedonal Switch	22
2.4.	Hipotalamik Yeme Kontrolü ve Obezite	24
2.4.1.	MiRNA	27
2.4.1.1.	miRNA Biyosentezi	29
2.4.1.2.	miR-195	32
2.4.2.	BDNF	34
2.4.3.	Ghrelin	38
2.4.4.	Leptin	43
3.	MATERYAL VE METOD	50
3.1.	Çalışma Gruplarının Oluşturulması	50
3.1.1.	Çalışma Grupları	51
3.1.1.1.	Kontrol Grubu	51
3.1.1.2.	Vaka Grubu	51
3.2.	Çalışmadan Dışlama Kriterleri	51
3.3.	Örneklerin Alınması ve Çalışılan Parametreler	52
3.4.	Kullanılan Araç ve Gereçler	53
3.5.	Yöntemler	53
3.5.1.	MiR-195 Tayini	53
3.5.1.1.	Total RNA İzolasyonu	54
3.5.1.2.	RNA Miktar Ölçümü	55
3.5.1.3.	Komplementer DNA (cDNA) Sentezi	55
3.5.1.4.	qPCR (RT-PCR)	56
3.5.1.5.	Analiz- $2^{-\Delta\Delta CT}$ Yöntemi	58
3.5.2.	Serum BDNF Düzeyi Tayini	60
3.5.2.1.	Yöntemin Prensibi	60
3.5.2.2.	Kullanılan Ayıraçlar	61
3.5.2.3.	Testin Yapılışı	61
3.5.3.	Plazma AG Düzeyi Tayini	62
3.5.3.1.	Yöntemin Prensibi	62
3.5.3.2.	Kullanılan Ayıraçlar	63
3.5.3.3.	Testin Yapılışı	63
3.5.4.	Plazma DAG Düzeyi Tayini	64

3.5.4.1.	Yöntemin Prensibi	64
3.5.4.2.	Kullanılan Ayıraçlar	65
3.5.4.3.	Testin Yapılışı.....	65
3.5.5.	Serum Leptin Düzeyi Tayini	66
3.5.5.1.	Yöntemin Prensibi	66
3.5.5.2.	Kullanılan Ayıraçlar	67
3.5.5.3.	Testin Yapılışı.....	67
3.5.6.	Rutin Test Parametreler için Kullanılan Yöntemler.....	68
3.6.	İstatistiksel Analiz.....	69
4.	BULGULAR	70
4.1.	Tanımlayıcı Özellikler ve Genel Laboratuvar Parametreleri.....	70
4.2.	miR-195 Değerlendirmesi.....	77
4.2.1.	Δ CT	77
4.2.2.	Kat Değişimi ($2^{-\Delta\Delta CT}$)	79
4.2.2.1.	Kontrol Grubuna Göre Kat Değişimi ($2^{-\Delta\Delta CT}$)	79
4.2.2.2.	Preop Gruba Göre Postop 1. ve 6. Aydaki Kat Değişimi ($2^{-\Delta\Delta CT}$).....	80
4.2.2.3.	Postop 1. Aya Göre Postop 6. Aydaki Kat Değişimi ($2^{-\Delta\Delta CT}$).....	81
4.3.	BDNF, AG, DAG, AG/DAG ve Leptin Düzeyleri.....	82
4.4.	Korelasyon Analizleri	88
5.	TARTIŞMA	89
6.	KAYNAKLAR.....	107

ŞEKİLLER VE TABLOLAR

ŞEKİLLER

Şekil 1: Bariyatrik cerrahi çeşitleri-1	21
Şekil 2: Bariyatrik cerrahi çeşitleri-2	23
Şekil 3: Hipotalamus ve iştah kontrolü	26
Şekil 4: miRNA' ların metabolik rolü olduğu bazı dokular ve o dokularla ilişkili miRNA' lar	28
Şekil 5: miRNA biyosentezi	31
Şekil 6: Kromozom 17p13.1 üzerinde Hsa-miR-195' in lokalizasyonu.....	32
Şekil 7: BDNF sentezi ve etkileri.....	35
Şekil 8: Ghrelinin hücre içi süreci.....	39
Şekil 9: Ghrelinin fizyolojik etkileri	40
Şekil 10: Adipozite sinyalinde hipotalamusta yer alan ARC nöronlarının rolü.....	46
Şekil 11: RT-PCR örnek grafiği.....	59
Şekil 12: BDNF standart eğrisi	62
Şekil 13: AG standart eğrisi	64
Şekil 14: DAG standart eğrisi	66
Şekil 15: Leptin standart eğrisi	68
Şekil 16: Kontrol ve vaka grubunun Δ CT değerleri.....	78
Şekil 17: Vaka grubunun kontrol grubuna göre hesaplanmış kat değişimi	79
Şekil 18: Postop 1. ve 6. ayın preop gruba göre hesaplanmış kat değişimi	80
Şekil 19: Postop 6. ayın, postop 1. aya göre hesaplanmış kat değişimi	81
Şekil 20: Kontrol ve vaka grubunda BDNF düzeyleri	83
Şekil 21: Kontrol ve vaka grubunda AG düzeyleri	84
Şekil 22: Kontrol ve vaka grubunda DAG düzeyleri	85
Şekil 23: Kontrol ve vaka grubunda AG/DAG oranı.....	86
Şekil 24: Kontrol ve vaka grubunda leptin düzeyleri.....	87
Şekil 25: Preop grupta Δ CT ve BDNF korelasyon grafiği.....	88

TABLULAR

Tablo 1: Vücut kitle indeksine göre obezitenin sınıflandırılması	3
Tablo 2: Toplumlara göre santral obezite için bel çevresi eşik değerleri	8
Tablo 3: Metabolik sendrom özellikleri.....	10
Tablo 4: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP-ATP III; National Cholesterol Education Program) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF; International Diabetes Federation)' nun belirlediği tanı kriterleri.....	14
Tablo 5: Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (2005)	14
Tablo 6: Bariyatrik cerrahi için hasta seçme kriterleri.....	16
Tablo 7: En sık tercih edilen bariyatrik cerrahi çeşitleri ve etki mekanizmaları	20
Tablo 8: Leptinin çeşitli sistemlere olan etkileri.....	48
Tablo 9: cDNA sentezi ve qPCR' da kullanılan primer dizileri.....	56
Tablo 10: RT-PCR deneysel tasarım.....	60
Tablo 11: Kontrol ve vaka grubunun demografik özellikleri.....	70
Tablo 12: Kontrol ve vaka grubunun fizik muayene verileri-1.....	71
Tablo 13: Kontrol ve vaka grubunun fizik muayene verileri-2.....	72
Tablo 14: Kontrol ve vaka grubunun fizik muayene verileri-3.....	72
Tablo 15: Kontrol ve vaka grubunun rutin laboratuvar sonuçları-1	74
Tablo 16: Kontrol ve vaka grubunun laboratuvar sonuçları-2.....	76
Tablo 17: Kontrol ve vaka grubunun Δ CT değerleri	77
Tablo 18: Kontrol ve vaka grubunun BDNF, AG, DAG, leptin düzeyi ve AG/DAG oranı.....	82

KISALTMALAR

APG: Açlık Plazma Glukozu

AG: Açıl-Ghrelin

Ago: Argonat

AgRP: "Agouti-Related Protein" Agouti-İlişkili Peptit

AP: Area Postrema

ARC: "Arcuat Nucleus" Arkuat Nükleus

Arl2: "ADP ribosylation factor-like 2" ADP ribozilasyon faktörü 2 benzeri

AMPK: "AMP-Activated Protein Kinase" AMP ile Aktive Olan Protein Kinaz

BPD: Biliopankreatik Diversiyon

BDNF: "Brain-Derived Neurotrophic Factor" Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

CART: "Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript" Kokain ve Amfetamin ile Regüle Edilen Transkript

CCK: "Cholecystokinin" Kolesistokinin

CDK6: "Cyclin-Dependent Kinase 6" Siklin Bağımlı Kinaz 6

CRH: "Corticotropin-Releasing Hormone" Kortikotropin Salıncı Hormon

CT: "The Threshold Cycle" Eşik Döngüsü

CV: "Coefficient of Variation" Varyasyon Katsayısı

DAG: Desaçıl-Ghrelin

DEXA: Dual Enerji X-ray Absorpsiyometri

DGCR8: DiGeorge Syndrome Chromosomal Region 8

DM: Diyabetes Mellitus

DMN: Dorsomedial Nükleus

DS: Duedonal Switch

dsRBDs: "dsRNA-Binding Domains" Çift İplikli RNA Bağlayıcı Alanlar

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DVC: "Dorsal Vagal Complex" Dorsal Vagal Kompleks

ECLIA: "Electrochemiluminescent Immunoassay" Elektrokemilüminesans İmmun Yöntem

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

Exp-5: Exportin-5

EWL: "Excess Weight Loss" Fazla Kilo Kaybı

FLT3; "FMS-like tyrosine kinase 3" FMS Benzeri Tirozin Kinaz

GDP: Guanozin difosfat
GİS: Gastrointestinal Sistem
GLP-1: “Glucagon like peptide 1” Glukagon Benzeri Peptit-1
GHS-R: “Growth Hormone Secretagogue Receptor” Büyüme Hormonu Salgılatıcı Reseptör
GOAT: Ghrelin-O-Açıltransferaz
GTP: Guanozin trifosfat
GWAS: “Genom Wide Association Study” Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları
HDL: “High Density Lipoprotein” Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
HPLC: “High Performance Liquid Chromatography” Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
HRP: Horseradish Peroksidaz
IDF: “International Diabetes Federation” Uluslararası Diyabet Federasyonu
JAK: Janus Kinaz
JIB: Jejunoileal Bypass
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KVH: Kardiovasküler Hastalık
LAGB: “Laparoscopic Adjustable Gastric Band” Laparoskopik Ayarlanabilir Gastrik Bantlama
LDL: “Low Density Lipoprotein” Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LHA: “Lateral Hypothalamic Area” Lateral Hipotalamik Bölge
MC4R: “Melanocortin receptor 4” Melanokortin 4 Reseptörü
MCH: “Melanin-Concentrating Hormone” Melanin Konsantre Eden Hormon
ME: Median Eminens
mRNA: Mesajcı RNA
miRNA: MikroRNA
miRISCs: “miRNA Induced Silencing Complexes” miRNA ile tetiklenen sessizleştirici kompleksler
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSH: “Melanocyte-Stimulating Hormone” Melanosit Stimüle Edici Hormon
MSS: Merkezi Sinir Sistemi
mTOR: “Mammalian Target of Rapamycin” Memeli Hedefi Rapamisin
NPY: Nöropeptid Y

NCEP: "National Cholesterol Education Program" Ulusal Kolesterol Eğitim Programı

NTS: Nükleus Traktus Solitarius

OX: "Orexin" Oreksin

OXM: "Oxyntomodulin" Oksintomodulin

PACT: "Protein Activator of dsRNA-Dependent Protein Kinase" dsRNA Bağımlı Protein Kinazın Protein Aktivatörü

POMC: "Pro-Opiomelanocortin" Pro-Opiomelanokortin

PPAR- γ : "Peroxisome Proliferator-Activated Receptors-gamma" Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptörleri gama

PVN: Paraventriküler Nükleus

PYY: Peptit YY

P75^{NTR}: P75 Nörotrofin Reseptör

qPCR: "Quantitative Real Time Polymerase Chain Reaction" Kantitatif Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu

QTL: "Quantitative Trait Loci" Kantitatif Karakter Lokusu

RT-PCR: "Real Time Polymerase Chain Reaction" Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Tepkimesi

RYGB: Roux-en-Y Gastrik Bypass

RT: Reverse Transkripsiyon

SG: Sleeve Gastrektomi

SNP: "Single Nucleotide Polymorphism" Tek Nükleotid Polimorfizmi

STAT: "Signal Transducer and Activator of the Transcription" Transkripsiyonun Sinyal İleticileri ve Aktivatörleri

TEKHARF: Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı Risk Faktörleri

TEMED: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TNF: Tümör Nekroz Faktör

TRBP: "Transactivating Response RNA Binding Protein" Transaktivasyon cevabı oluşturan RNA bağlanma proteini

TRH: "Thyrotropin-Releasing Hormone" Tirotropin Salıncı Hormon

Trk: Tirozin Kinaz

TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji

VBG: Vertikal Bant Gastroplasti

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VMN: Ventromedial Nükleus

VMH: Ventromedial Hipotalamus

Zfp 423: "Zinc Finger Protein 423" inko Parmak Protein 423

3'-UTR: "3'-Untranslated Region" 3'-evrilmemiş Bölge



ÖZET

Amaç: Morbid obez hastalarda yapılan bariyatrik cerrahinin miR-195, hipotalamik beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), açil-ghrelin (AG), desaçil-ghrelin (DAG) ve leptin düzeyleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmaktadır.

Gereç ve yöntem: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda bariyatrik cerrahi olan 20 hastadan 3 kez (ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. ve 6. ay), 20 sağlıklı kontrol grubundan 1 kez kan alındı. RT-PCR ile miR-195, ELİSA ile BDNF, AG, DAG ve leptin çalışıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak değerlendirildi.

Bulgular: Ameliyat sonrası 1. ve 6. ayda anlamlı kilo kaybı olduğu tespit edildi. Ameliyat sonrasında glukoz, HbA1c, İnsülin, HOMA-IR' de anlamlı düşme bulundu. Δ CT (miR-195) değerinde kontrol grubuna göre ameliyat öncesi dönemde anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Ameliyattan sonra anlamlı değişiklik saptanmadı. BDNF kontrol grubuna göre ameliyat öncesi dönemde anlamlı düşük bulundu. Vaka grubunda anlamlı fark bulunamadı. AG düzeyinde ameliyat sonrası 6. ayda ameliyat öncesine göre anlamlı artış görüldü. Ameliyat sonrası DAG ve leptin düzeyinde anlamlı düşme tespit edildi. Ameliyat sonrası 6. ay ile kontrol grubu leptin düzeylerinde anlamlı fark bulunamadı.

Sonuç: Bariyatrik cerrahi belirgin kilo kaybına neden olmakla birlikte glukoz ve lipid metabolizmasında düzelmeye yol açmaktadır. Ayrıca iştaha ve metabolik yollara etkisi olan AG, DAG ve leptinde değişikliklere neden olurken, miR-195 ekspresyonuna ve BDNF düzeyine anlamlı bir etkisi olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Açil-ghrelin, bariyatrik cerrahi, BDNF, desaçil-ghrelin, leptin, miR-195

SUMMARY

Aim: The aim of this study was to investigate the effect of bariatric surgery on miR-195, hypothalamic brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels, acyl-ghrelin (AG), desacyl-ghrelin (DAG) and leptin levels in morbidly obese patients.

Material and Methods: From patients (n:20) with bariatric surgery in Istanbul University-Cerrahpasa, Medical Faculty of Cerrahpasa, Department of General Surgery, were taken blood three times (preoperative, 1st month after surgery, 6st month after surgery). The healthy control group (n:20) gave blood ones. miR-195 was determined by RT-PCR; BDNF, AG, DAG, and leptin were determined p<0.05 was considered as statistically significant.

Result: Significant weight loss achieved at 1 and 6 months after bariatric surgery. There was a significant decrease in glucose, HbA1c, insulin, and HOMA-IR postoperatively. Δ CT (miR-195) was significantly higher in the preoperative group compared with the control group. Δ CT wasn't significantly different between preoperative and postoperative groups. BDNF was significantly lower in the preoperative group compared with the control group. However, there was no significant difference between preoperative and postoperative groups. AG level was significantly higher at 6 months after surgery compared with preoperative. DAG and leptin levels decreased significantly after surgery, leptin level was not significantly different at 6 months after surgery compared with the control group.

Conclusion: Bariatric surgery causes significant weight loss and regulates glucose and lipid metabolism. It also causes changes in AG, DAG and leptin levels, which have an effect on appetite and metabolic pathways. However, there is no significant effect on miR-195 expression and BDNF levels.

Keywords: Acyl-ghrelin, bariatric surgery, BDNF, desacyl-ghrelin, leptin miR-195

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite; Dünya’ da yetersiz beslenme ve enfeksiyon hastalıklarının yerini alarak en yaygın hastalık olarak karşımıza çıkan önemli bir halk sağlığı problemidir (1,2). Sağlığı olumsuz yönde etkileyen, kompleks ve multifaktöriyel bir hastalık olan obezite önlenebilir ölümlerin sigaradan sonra ikinci önemli nedenidir. Obezite, tip-2 diyabetes mellitus (DM), prediyabet, kardiyovasküler hastalık (KVH), hiperlipidemi, hipertansiyon, uyku apne sendromu gibi hastalıklara neden olarak hem mortalite ve morbidite riskinde hem de sağlık harcamalarında artışa neden olmaktadır (3,4). İhtiyacın üzerinde enerji alımıyla vücutta fazla yağ birimi görülen obezitenin tanımlama ve derecelendirilmesi vücut kitle indeksi (VKİ) ile yapılmaktadır (3).

Dünya’ da prevalansı 1975 yılından 2014 yılına kadınlarda iki kat, erkeklerde ise üç kat artmıştır. Ayrıca kadınların %5’ inde, erkeklerin %2,3’ ünde $VKİ \geq 35$ kg/m^2 ; kadınların %1,64’ ü ve erkeklerin %0,6’ sı ise morbid obezdir (5). Türkiye’ de ise 2001/02 yılı verilerine göre erişkinlerde ≥ 30 kg/m^2 olanların prevalansı kadınlarda %44,2 iken, erkeklerde ise %25,3’ tür. Son 10 yılda yaştan ve nüfus artışından bağımsız olarak obezite prevalansı %20 oranında artmıştır (6).

Genetik, epigenetik, fizyolojik, davranışsal, sosyokültürel (yemek alışkanlıkları) ve çevresel birçok faktör (yüksek enerji içeren, büyük porsiyonda sağlıksız beslenme alışkanlığı, sedanter yaşam tarzı, fiziksel inaktivite) obezite fizyopatolojisinde etkilidir. Ayrıca genetik ve epigenetik faktörlerin etkili olduğu yağ depolarının oluşması, adiposit yapısının farklılaşması da önemli etkenlerdendir (3). Obezitenin oluşmasında her ne kadar genetik önemli olsa da toplumun genetik kompozisyon hızla değişmeyeceğinden dolayı son 10 yıldaki obezite prevalansındaki artışın en önemli nedeni genetik olmayan faktörlerdeki değişimden kaynaklandığı düşünülmektedir. En önemli zorluk bazı bireylerde genetik ve çevresel faktörün nasıl etkileşip de obeziteye yol açtığını açıklayabilmektir. Bu nedenle obezite genetiği ile ilgili yapılan çalışmalar obezitenin nasıl geliştiğini anlamamız açısından önemlidir ve gün geçtikçe bu alanda yapılan araştırmalar artmaktadır (7).

Obezite patogenezi multifaktöriyel olduğu için diyet ve fiziksel aktivite artışı gibi geleneksel kilo verme stratejileri kısa vadede etkilidir ve vücut ağırlığının % 7’ sine kadar azaltabilir. Bariyatrik cerrahi obezitede kilo kaybı için ve uzun vadeli

yararlılık açısından en etkili tedavi yöntemi ve sıklıkla ameliyattan sonraki günler içinde kilo kaybından bağımsız olarak glisemik kontrol ve kardiyovasküler sisteme olan etkileri gözlemlenir. Ayrıca dislipidemi ve uyku apnesi gibi obezite ile ilgili komorbiditelerde de hızla düzelme sağladığından dolayı “Metabolik Cerrahi” olarak da adlandırılmaktadır (8–11).

Cerrahi sonrası kilo verme mekanizması hala tam olarak aydınlatılmamış olsa da kilo kaybının daha çabuk doyma ve yemek yeme isteklerindeki azalma nedeniyle yiyecek alımında kısıtlama, yeme davranışında değişiklikler, iştahta ve yeme sıklığında azalma, emilim bozukluğu ve enerji harcamada artış nedeni gerçekleştiği düşünülmektedir. Aynı zamanda tat duyusu ve ödülle ilgili mekanizmalar nedeni yeme davranışı değişerek karbonhidrat ve yağ içeriği düşük beslenme eğilimi olduğu varsayılmaktadır. Cerrahi sonrası inkretin hormonlarının salgılanmasındaki değişikliklerin gerçekleşmesi de hem kilo kaybında hem de cerrahinin metabolik etkisine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca cerrahi sonrası hipotalamik ve vagal kontrolün yeniden düzenlenmesi, safra asiti metabolizması ve bağırsak florasında da değişim söz konusudur (8,11,12).

Hipotalamus; hormonal, nöronal ve çevresel sinyalleri birleştirerek iştah, besin alımı ve enerji harcamasının çevresel ve periferik besin varlığını algılayarak homeostatik düzenlenmesinde çok önemli bir bölgedir. Bu sistemin düzeninin bozulması obezite ve ilgili komplikasyonların gelişip ilerlemesine neden olan enerji dengesizliği ile sonuçlanır (13). Hipotalamus miR-195 ve BDNF gibi merkezi, ghrelin ve leptin gibi periferik uyarılar sayesinde yeme davranışı ve iştahı düzenlemektedir (14,15).

Bu tezin amacı morbid obez hastalarda yapılan bariyatrik cerrahinin miR-195, BDNF, AG, DAG ve leptin düzeyleri üzerine etkilerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

Sağlığı olumsuz yönde etkileyen, genetik ve çevresel etmenlerin etkileşimi sonucu oluşan kompleks ve multifaktöriyel bir hastalık olan obezite, vücut yağ kitlesinin normal değerler üzerine çıkmasıdır. Sigaradan sonra önlenemez ölüm nedenlerinden ikinci sırada yer almaktadır. Obezite; mortalite ve morbidite artışında önemli bir yere sahip olan; tip-2 DM, prediyabet, hipertansiyon, lipid metabolizma bozuklukları, KVVH, serebrovasküler hastalık, bazı kanser türleri, obstrüktif uyku- apne sendromu, non-alkolik karaciğer yağlanması, gastroözofageal reflü, safra yolları hastalığı, polikistik over sendromu, infertilite, osteoarroz ve depresyon için risk faktörüdür (1-4,11,16).

Sıklık ve sonuçları açısından çok önemli halk sağlığı problemi olan obezite “VKİ” ile tanımlanır. VKİ, vücut ağırlığının [kilogram(kg)], boyun karesine [metrekare (m²)] bölünmesiyle hesaplanır. Elde edilen değere göre zayıf, normal, kilolu, obez olarak değerlendirilir (**Tablo 1**). Obezitenin neden olduğu komorbiditeler açısından en riskli grup morbid obezlerdir (11).

Tablo 1: Vücut kitle indeksine göre obezitenin sınıflandırılması

<i>Ağırlık Kategorisi</i>	<i>VKI (kg/m²)</i>
Zayıf	<18,5
Normal	18,5- 24,9
Kilolu	25-29,9
Obez	≥30
1. Derece	30-34,9
2. Derece	35-39,9
3. Derece (Morbid obez)	≥40

2.1.1. Epidemiyoloji

2.1.1.1. Dünya' da Obezite

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)' ne göre obezite 21. yüzyılın en önemli ve tüm toplumlarda yaygın olarak görülen bir sağlık sorunudur (3). Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Risk Faktörleri İşbirliği (NCD-RisC; Non Communicable Diseases Risk Factor Collaboration) Grubu' nun yaptığı tahminlere göre dünya çapında yetişkin (≥ 18 yaş) nüfusta, yaşa göre standardize edilmiş obezite prevalansı, 1975 yılından 2014 yılına kadınlarda iki kat, erkeklerde ise üç kat artmıştır. Ayrıca kadınların %5' inde, erkeklerin %2,3' ünde $VKI \geq 35 \text{ kg/m}^2$; kadınların %1,64' ü ve erkeklerin %0,6' sı ise morbid obezdir (5).

Obezite gelir durumu iyi olan ülkelerin problemi gibi görünse de, gelişmekte olan ülkelerde de sıklığının artacağı düşünülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri 3. Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (NHANES III; National Health and Nutrition Examination Survey III)' nin 2011-2012 yılı raporuna göre obezite genç nüfusta da daha yaygın hale gelmektedir. Amerika' da 2-19 yaş grubu çocuk ve adolesanların %16,9' u; ≥ 20 yaş yetişkinlerin %34,9' u obezdir. Çocukluk ve adolesan çağda görülen obezite erişkin dönemdeki obeziteye zemin hazırladığından dolayı bu yaş grubu koruyucu hekimlik açısından önemli bir hedeftir. Ayrıca 2030 yılına kadar birçok bölgede obezite sıklığının %50' ye ulaşacağı düşünülmektedir. Avrupa ülkelerinde ise Amerika' ya benzer ciddi prevalans artışı görülmektedir (3). Obezite prevalansı Akdeniz ve Doğu Avrupa ülkelerinde daha yüksektir (6).

DSÖ verilerine göre obezite sıklığı dünya çapında 1975-2016 yılları arasında 3 kat artmıştır. 2016 yılında 1,6 milyardan fazla 18 yaş ve üzeri yetişkin aşırı kilolu iken (%39), bunların 650 milyonu (%13) obezdi. Ayrıca 41 milyon 5 yaş altı çocuk aşırı kilolu ya da obez iken, 5-19 yaş grubu çocuk ve adolesanların 340 milyonunun obez olduğu belirtilmiştir (1975 yılından %4 iken, 2016 yılında %18) (17).

Tüm bu verilere göre obezite dünya çapında büyük bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Yıllık milyonlarca ölüme ve tip-2 DM, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi komorbiditelerinin bir sonucu olarak dünya sağlık hizmeti ekonomisine devasa bir ekonomik maliyetin küresel olarak sorumlusudur (8).

2.1.1.2. Türkiye' de Obezite

Ülkemizde yaşam tarzındaki olumsuz yöndeki değişimler nedeniyle yetişkin, çocuk ve adolesanlarda obezite sıklığı artmaktadır. Özellikle yetişkinlerde obezite sıklığı %30' u geçmiştir. Kadınlarda erkeklere oranla obezite daha sık olmakla beraber son yıllarda da erkeklerde obezite sıklığı giderek artmaktadır (3).

Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının 1990 taramasına göre 3687 kişinin 687' sinin obez olduğu tespit edilmiştir. 30 yaş ve üzeri erişkinlerde VKİ' i kadınların %32' sinde, erkeklerin %12,5' inde ≥ 30 kg/m² olduğu belirtilmiştir. Yine bu çalışmaya göre hem kadın hem erkeklerde prevalansın 50-59 yaş aralığında en yüksek değere ulaştığı bildirilmiştir (6).

Obezitenin bölgelere göre dağılımı incelendiğinde en yüksek prevalans Güneydoğu ve Karadeniz Bölgesi' nde (kadında %61, erkekte %35); en düşük prevalans ise Ege Bölgesi' ndedir. Ayrıca obezite prevalansı kentsel ve kırsal kesim olarak değerlendirildiğinde kırsal kesimde daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (6).

TEKHARF çalışmasının 2001/02 yılı takibine göre erişkinlerde ≥ 30 kg/m² olanların prevalansı kadınlarda %44,2 iken, erkeklerde ise %25,3' tür. 1990 yılında elde edilen verilerle kıyaslandığında obez olan kişi sayısı yaklaşık olarak %90 artmıştır. Bu verilere göre 3,2 milyon erkek, 5,5 milyon kadının obez olduğu tahmin edilmektedir. Yapılan son 2 taramada ise 40 yaş ve üzeri erişkinlerde 3,6 milyon erkek, 8 milyon kadının obezite kriterini karşıladığı belirtilmektedir. Yani son 10 yılda yaştan ve nüfus artışından bağımsız olarak obezite prevalansı %20 oranında artmıştır (6).

2.1.2. Obezite Patogenezi

Obezitenin bireysel motivasyon eksikliği ya da irade kaybı gibi davranışsal bozukluk nedeniyle oluştuğu düşünülse de aslında obezite güçlü genetik temellere dayanan, metabolik komponenti de olan kronik kompleks bir hastalıktır (7,11). Genetik temellerin yanısıra epigenetik, fizyolojik, davranışsal, sosyokültürel (yemek alışkanlıkları) ve çevresel birçok faktör (yüksek enerji içeren, büyük porsiyonda sağlıksız beslenme alışkanlığı, sedanter yaşam tarzı, fiziksel inaktivite, yeme

bozuklukları) obezite fizyopatolojisinde etkilidir. Ayrıca genetik ve epigenetik faktörlerin etkili olduğu yağ depolarının oluşması, adiposit yapısının farklılaşması da önemli etkenlerdendir (3). Tüm bunlara rağmen henüz bir insanı obez yapan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmamıştır (8).

Obezitenin genetik belirleyicileri son yıllarda birçok araştırmanın konusu olmuştur. Aile çalışmalarında total vücut yağ kütlelerini yaklaşık %50 oranında katıldığı ve kalıtımın toplumdaki VKİ'ndeki değişimin %67'sini açıkladığı bildirilmiştir (18,19). Birkaç yıldır insan obezite gen haritası çalışması yapılmakta ve sürekli güncellenmektedir. Bu derlemenin son güncellemesinde 253 kantitatif karakter lokusuna (QTL; quantitative trait loci) ek, obez fenotiple ilişkili 135 kadar aday gen tanımlanmıştır. Obezite ile ilişkili genetik varyantlar üzerine yeni bir çalışma, 2,8 milyon tek nükleotid polimorfizminin genotiplendiği 250.000 kişiye yakın bireyde yapıldı. Bilinen varyantlara ek olarak, bu çalışmada VKİ ile ilişkili 18 yeni lokus tanımlanmıştır. Bununla birlikte bu genetik varyantların obezite üzerine beraber etkileri daha ılımlıdır (VKİ'ndeki genetik varyasyonun yaklaşık %6-11'inden sorumludur). Bu durumun nedeni muhtemelen gen-gen, gen-çevre etkileşimi ve epigenetik gibi faktörlerin de obezite patogenezinde etkili olmasından kaynaklanmaktadır (18).

Obezitenin oluşmasında bir diğer önemli faktör enerji alımında artış ve enerji harcanmasında azalmanın söz konusu olduğu enerji dengesinde bozulmadır. Bu enerji dengesinin bileşenlerini etkileyen en önemli faktörlerden biri genetik alt yapıdır. Enerji alımını ve harcanmasını etkileyen spesifik genler tanımlanmıştır. Aynı zamanda çevresel faktörler de enerji dengesinde önemli rol oynar (7).

Obezitenin oluşmasında her ne kadar genetik önemli olsa da toplumun genetik kompozisyon hızla değişmeyeceğinden dolayı son 10 yıldaki obezite prevalansındaki artışın en önemli nedeni genetik olmayan faktörlerdeki değişimden kaynaklandığı düşünülmektedir. En önemli zorluk bazı bireylerde genetik ve çevresel faktörün nasıl etkileşip de obeziteye yol açtığını açıklayabilmektir. Bu nedenle obezite genetiği ile ilgili yapılan çalışmalar obezitenin nasıl geliştiğini anlamamız açısından önemlidir ve gün geçtikçe bu alanda yapılan araştırmalar artmaktadır (7).

Obezitenin fizyopatolojisi her ne kadar birçok faktör tarafından etkilense de genetiğin önemli rolü olduğunu destekleyen monozigotik ikiz bireylerin dizigotik ikiz bireylerde VKİ' nin karşılaştırıldığı çalışmalar da mevcuttur. Özellikle monozigotik bireylerde VKİ' nin %70 kalıtılabilir bulunması obezitede genetiğin önemli etkisi olduğunu göstermektedir. Ayrıca ailesel eğilimin olduğu durumlar da genetik altyapının etkisini vurgulamaktadır (20). Epigenetik etki de obezite patogenezinde önemli yere sahiptir. Çevresel toksin, yüksek yağ içeren diyetle beslenme gibi çevresel faktörler genlerde metilasyon ve asetilasyon gibi epigenetik değişimlere sebep olup kişinin besin alımını ve yağ dokusunu etkileyebilmektedir (3).

Bir diğer önemli faktörlerden bağırsaktan salgılanan hormonlar bağırsak beyin aksını oluşturup özellikle iştah merkezini etkiler. İştah arttıran hormonların (ghrelin) artışı, iştah azalmasına neden olan hormonların (leptin, kolesistokinin, insülin, amilin vs.) azalmasıyla yüksek kalori alımı gerçekleşerek kilo alımı olur. Bağırsak özellikle mikrobiyaya açısından da obezite patogenezinde önemli role sahiptir. Gen ekspresyonu ve bağırsaktan salgılanan hormonların düzenlenmesine etki gösteren mikrobiyaya (faydalı mikroorganizmalar) gen ifadesi ve hormon salınımına etki göstererek faydalı metabolik yolları devreye sokabilir (3).

2.1.3. Obezitenin Değerlendirilmesi

2.1.3.1. Obezite Taraması

Obezite günümüzde epidemik bir durum haline gelen, DSÖ tarafından sıklığı malnutrisyonun bile önüne geçtiği bildirilen kronik metabolik bir sağlık sorunu olduğundan dolayı tüm dünyada tarama yapılması büyük önem arz etmektedir. Özellikle klinikte kimler taramaya dahil edilmeli, hangi yöntemler kullanılmalı ayrıca önemli faktörlerdendir. Günümüzde kimler taramaya alınması konusunda ortak bir karar olamamakla birlikte klinisyenin hastayı değerlendirmesi taramada esas kabul edilmektedir, ayrıca hastaya olan yaklaşımını kişiselleştirmesi gerekmektedir. 18 yaş üzeri bireylerde 5 yılda bir sıklıkta tarama yapılması önerilmektedir (3).

2.1.3.2. Antropometrik Ölçümler

Klinikte en çok kullanılan ölçüm VKİ' dir. VKİ değerine göre bireylerin boylarına göre kilo değerleri sınıflandırılabilir. 18 yaşından büyük erişkinlerde $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olan bireyler obez olarak değerlendirilir (**Tablo 1**). VKİ değeri klinikte çok sık kullanılmasına rağmen özellikle yaşlı ve çocuklarda kısıtlılıklara sahiptir (3).

Obezite değerlendirmesinde kullanılan diğer önemli ölçüm metodu karın içi (visseral) yağlanma miktarı ile iyi bir korelasyonu olan bel çevresi ölçümüdür. Ölçümü yaparken referans alınması gereken nokta süperior iliak kristadır. 2005 yılında metabolik sendrom tanı kriterlerini belirleyerek tanımlayan Uluslararası Diabet Federasyonu (IDF; International Diabetes Federation)' na göre bel çevresini obeziteyi tanımlamada kullanırken her bir popülasyona özel eşik değer belirlenmeli; eşik değeri olmayan toplumların da bölgesel belirlenmiş değerleri kullanmaları gerekmektedir (**Tablo 2**). Türkiye' de yapılmış olan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP) çalışması verilerine göre erkeklerde bel çevresi $\geq 96 \text{ cm}$, kadınlarda $\geq 90 \text{ cm}$ iken yine Türkiye' de Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ)' nin yaptığı bir diğer çalışmada erkeklerde $\geq 100 \text{ cm}$, kadınlarda $\geq 90 \text{ cm}$ santral obezite için belirlenen eşik değerlerdir (3).

Tablo 2: Toplumlara göre santral obezite için bel çevresi eşik değerleri

Toplum	Bel çevresi (cm)	
	Erkek	Kadın
Amerika	≥ 102	≥ 88
Türkiye	≥ 100 (96*)	≥ 90
Avrupa	≥ 94	≥ 80
Güney Asya ve Çin	≥ 90	≥ 80
Japonya	≥ 85	≥ 90
Orta ve Güney Amerika	Topluma özel değerler yoksa Güney Asya verileri kullanılır.	
Afrika	Topluma özel değerler yoksa Avrupa verileri kullanılır.	
* TURDEP verisi		

Erişkinlerde eğer VKİ ≥ 35 kg/m² ise bel çevresi ölçümü intraabdominal yağ hakkında fikir yürütmemizi sağlayamamasına rağmen genelde antropometrik ölçümler vücuttaki yağ dağılımını tahmin etmek açısından önemli verilerdir. Bu ölçümler basit bir fizik muayenede elde edilebileceğinden sık kullanılır. VKİ ve bel çevresi dışında, kalça çevresi, bel-kalça çevresi oranı ve bel çevresi-boy oranı da kıymetli antropometrik ölçümlerendir. Fakat bu değerler toplum kökeni ve yaşam biçimine göre değişebilmektedir (3). 2017 yılında Endonezya’ da **Hastuti ve ark.** (21) tarafından yapılan bir çalışmada bel çevresi ve bel-kalça çevresi oranı hem kadın hem erkekler için vücut yağ oranını en iyi tahmin etmemizi sağlayan bu nedenle toplumda obezite için kullanılabilir en iyi tarama araçları olduğu bulunmuştur. Ayrıca bel çevresi/boy oranının $\geq 0,5$ olması intraabdominal yağlanmanın önemli bulgusudur. Yapılan çalışmalarda bel-kalça çevresi oranının obezite değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılan VKİ’ ye göre kardiyovasküler hastalık riskinin önemli göstergesi olarak tespit edilmiştir (22). **Lee ve ark.**’ nın (23). yaptığı bir başka çalışmada ise hem kadın hem erkekte bel çevresi-boy oranının kardiyovasküler riski göstermek açısından VKİ’ ye göre daha değerli olduğunu bulmuşlardır. Luo ve ark.’ nın (24) Çinlilerde yaptıkları çalışmada metabolik bozukluk göstergesi olarak boyun çevresi ve bel çevresi ölçümü arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. DSÖ’ ye göre kadınlarda 80-87,9 cm, erkeklerde 94-101,9 cm olan bel çevresi; bel-kalça çevresi oranı kadınlarda $>0,8$, erkeklerde $>0,9$ olan bel-kalça çevresi oranı VKİ olarak 25-29,9 kg/m² aralığına denk gelmektedir (25). Bununla birlikte tüm bu ölçümler kişiye bağlı olduğundan dolayı ortak bir standardizasyon tutturmak oldukça zordur. Abdominal adipozitenin değerlendirilmesinde basit matematiksel işlemle hesaplanabilen visseral adipozite indeksi ise kardiometabolik komplikasyon riskinin henüz metabolik sendrom tanısı konmadan öngörülmesini sağlar (3).

Vücutta yer alan total yağ miktarını ölçmek için daha net, uygulayan kişiye göre değişiklik göstermeyen, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT), dual enerji x-ray absorpsiyometri (DEXA) gibi teknikler mevcuttur. Bu yöntemlerin maliyeti yüksek, zaman alan ve kolay teknikler olmadıklarından dolayı pratikte kullanımı kısıtlıdır. Günümüzde daha yaygın olarak kullanılan,

maliyeti çok düşük, invaziv olmayan, özel eğitimli personel gerektirmeyen yağ oranının rahatlıkla belirlendiği bioempedans yöntemi önemli sonuçlar elde etmemizi sağlamaktadır (3).

2.2. Metabolik Sendrom

İnsülin direnci sendromu, sendrom X, ölümcül dördlü, uygarlık sendromu ve polimetabolik sendrom olarak da nitelendirilen metabolik sendrom, insülin direnci ile başlayan glukoz intoleransı veya DM, abdominal obezite, aterosjenik dislipidemi (trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü, küçük ve yoğun LDL parçaları), protrombotik (fibrinoliziste dedekt) ve proinflamatuvar durum (akut faz reaktanlarında artış), hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik hastalıkların bir arada görüldüğü ölümcül olabilen bir endokrinopatidir (6,26,27).

İlk kez 1988 yılında Reaven tarafından bazı risk faktörlerinin sık bir şekilde birarada bulunduğunu belirterek, bu durumu “Sendrom X” olarak tanımlamıştır (28).

Metabolik sendrom aterosklerotik kalp hastalığı risk faktörü olan, kilo alımı ve yaşla ortaya çıkan bir grup metabolik bozukluğun bir arada bulunduğu bir durumdur (**Tablo 3**). Özellikle tip-2 DM, hipertansiyon, cushing sendromu ve polikistik over sendromu gibi tıbbi durumlar KVH riskini arttıran ve spesifik tedavi gerektiren metabolik sendromun önemli bileşenleridir. Bunların oluşması ve şiddeti VKİ normal aralıkta (18,5-25 kg/m²) bile olsa yaş ve alınan kiloya bağlıdır (özellikle yağ dokusunda artış). Ayrıca hem zayıf hem kilolu bireylerde merkezi yağ birikimi (bel çevresinde artış) total vücut yağında artışa göre çok daha önemlidir (29).

Tablo 3: Metabolik sendrom özellikleri

<i>Endokrin ve Biyokimyasal Anormallikler</i>	<i>Patofizyolojik Durumlar</i>
• Glukoz intoleransı	• Tip-2 DM
• Hiperinsülinemi	• KAH
• İnsülin direnci	• Polikistik over sendromu
• Hiperkortizolizm	• Merkezi yağ birikimi
• Hipertrigliseridemi	• Morbid obezite
• HDL’ de azalma	• Stres ve depresyon
• Küçük yoğun LDL kolesterolde artış	• Hipertansiyon
	• Non-alkolik steatohepatit

2.2.1. Sıklık

Hem gelişmiş ülkelerde hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli halk sağlığı problemi olan metabolik sendrom sıklığı çeşitli özelliklere (farklı coğrafya ve etnik köken, sıklık belirlerken kullanılan tanımlamalar, popülasyonda yer alan insanların yaş ve cinsiyet dağılımı, önerilen farklı tanı kriterleri, tanı için gerekli faktör sayısı, her bir faktör için önerilen eşik değeri) göre değişse de; kilo alımı, yağ dokusunda artış ve insülin direncinin gelişmesi sonucu yaşlanma ile beraber metabolik sendrom sıklığında tüm dünyada artış göstermektedir. Erişkin popülasyonun %20-30' unu etkilediği düşünülen bir pandemi söz konusudur (30,31).

Amerika, Avrupa, Çin ve gelişmiş ülkelerde yetişkin popülasyonun %20' sinden fazlasını etkileyen giderek artan oranda görülen ciddi medikal durumdur. Ayrıca metabolik sendrom prevalansı adolesanlarda (>%10) endişe verecek derecede artmaktadır (31).

Metabolik sendrom prevalansı erişkinlerde ortalama %22' dir. Sıklık yaşla beraber artmaktadır. 20-29 yaş aralığında %6,7 iken, 60-69 yaş aralığında ise %43,5 oranında görülmektedir (32). TEKHARF çalışmasına göre Türkiye' de 2000 yılı ve sonrasında 30 yaş ve üzeri erişkinlerde 9.2 milyon kişide metabolik sendrom vardır (6). Ülkemizde 2007 yılında **Kozan ve ark.**' nin (33) 20 yaş ve üzeri erişkinlerde yaptıkları çalışmaya göre metabolik sendrom prevalansı %33,9; erkeklerde %28, kadınlarda ise %39,6 olarak tespit edilmiştir. Kadınlar ve erkekler arasında ise anlamlı bir fark bulunmuştur. Yine bu çalışmaya göre erkeklerde yaş arttıkça prevalansın da arttığı tespit edilmiştir. Erkeklerde 20-29 yaş grubunda %10,7 iken 70 yaş üzerinde %49 iken; kadınlarda 20-29 yaş grubunda %9,6 iken 60-69 yaş grubunda prevalans %74,6' ya yükseldiği tespit edilmiştir.

Metabolik sendrom ülkemizde özellikle 30 yaş üstü erişkinlerde oldukça sık görülmektedir. Erkekler en sık görüldüğü yaş grubu 40-49 yaş aralığıdır (%44); kadınlarda ise 30-39 yaş gurubunda %24 prevalansa ulaşırken, 60-69 yaş grubunda ise %56' ya ulaşmaktadır. Amerika erişkinlerindeki yaş dağılımına göre metabolik sendrom prevalansı ülkemizdeki prevalansla karşılaştırıldığında Türk erkeklerinde %16 daha sık görülmektedir. Amerika' da cinsiyete göre bir farklılık yokken, Türk

kadınlarında erkeklere göre ve Amerikalı kadınlara göre %43 daha sık görülmektedir (6).

Gelişmekte olan ve gelişmiş toplumlarda yaşlanma ve sedanter yaşam nedenli obezite ve kardiyovasküler mortalite/ morbidite artışına neden olan metabolik sendrom prevalansında ciddi artış görülmektedir. Ayrıca ülkemizde hiperkolesterolemiden daha fazla KAH' a sebep olmaktadır (6,27).

2.2.2. Etiyoloji/Patogenez

Metabolik sendromun etyopatogenezini açıklayacak tek bir neden (genetik, çevresel ya da enfeksiyöz) bulunamamıştır. Poligenik bir yatkınlık olabileceği söylene de şehir hayatı nedenli yaygınlaşan fiziksel inaktivite, yüksek miktarda yağ ve kalori içeren diyetle beslenmenin ağırlıkta olduğu batılı yaşam tarzının bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır (29,30). Bunun dışında sigara ve alkol kullanımı, yüksek karbonhidratlı beslenme tarzı, kadınlarda menapoza girme, yüksek VKİ, ileri yaş, düşük gelir metabolik sendrom artmasında önemli faktörlerdir (34). Ayrıca yetişkinler için bir diğer önemli risk faktörü çocukluk çağıda görülen obezitedir. Bir başka etken de psikososyal streştir; özellikle metabolik sendromun birçok bileşeni yoksul toplumlarda daha sık görülmektedir. Tüm bu risk faktörlerin bulunması tek başına yeterli değildir. Özellikle metabolik sendrom komponentlerini (DM, dislipidemi vs.) ve vücut yağ kas kütlesi oranını belirleyen genetik faktörler de yatkın olmak açısından önemlidir. Genetik faktörlerin VKİ' ye yaklaşık %30-40 oranında katkıda bulunurken, metabolik sendromda önemli bir faktör olan yağ dağılımına ise yaklaşık %70 oranında etkisi olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS; Genom Wide Association Study) sayesinde obezitenin genetik alt yapısına hakkında yeni bir bakış açısı kazandırmıştır. 2007 yılında, artmış VKİ ile ilişkili ilk tek nükleotid polimorfizmi (SNP; single nucleotide polymorphism); iştah ve enerji harcanması üzerinden obezite gelişimine etkisi olan FTO (yağ kütlesi ve obezite ile ilişkili) olarak da bilinen bir genle eşleştirilmiştir, SNP' lerle ilgili, metabolik sendrom, obezite riski ve yağ dağılımı ile ilişkili 40' tan fazla genetik varyant tanımlanmıştır. Ayrıca bir bireyin obez olabilmesi için mevcut genetik alt yapının çevresel faktörlerle etkileşmesi gerektiği açıkça ortaya konmuştur (29).

2.2.3. Tanı Kriterleri

DSÖ 1998 yılında metabolik sendromu; DM, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı veya insülin direnci ile beraber hiperlipidemi, hipertansiyon (kan basıncı>160/90 mmHg), santral obezite ve mikroalbuminüriden en az ikisinin olması gerektiğini belirtmiştir (35). Günümüzde metabolik sendrom tanısı için en yaygın kullanılan kriterler Ulusal Kolesterol Eğitim Programı' na (NCEP-ATP III; National Cholesterol Education Program) aittir. Programda kan basıncı, HDL kolesterol, açlık trigliserit ve glukoz düzeyinin eşik değeri bireysel tedavi sınırlarının altında tutulmuştur, ancak bir araya geldiklerinde erken KVH ve tip-2 DM riskinde artışa neden olmaktadır. Ayrıca belirlenen kriterler içinde bel çevresi için de eşik değeri belirlenmiştir. Eğer tüm bu kriterlerden 3' ü varsa metabolik sendrom tanısı konulmaktadır (Tablo 4). Ayrıca IDF' nin yayınladığı kılavuza göre geniş bel çevresine ek diğer kriterlerden 2 tane olması tanı koydurucudur (**Tablo 4**). IDF' nin belirlediği bu tanı kriterlerinden bel çevresi eşik değeri daha düşüktür. IDF kriterleri özellikle KVH önlenmesinin yanısıra DM' yi önlemek açısından da önemlidir. Bu yüzden glukoz düzeyi ve bel çevresi için kullanılan eşik değer daha düşüktür. Bu tanı kriterleri epidemiyolojik araştırmalar için kullanılsa da aynı zamanda DM ve KVH önlemek için bireysel kilo kontrolü için önleyici müdahaleleri başlatmak açısından da önemlidir. İnflamasyon (C-reaktif protein, ürik asit ve sitokinlerde artış), protrombotik durum (plazminojen aktivatör inhibitör-1) gibi diğer metabolik anormallikler de eşlik edebilir (29).

Tablo 4: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP-ATP III; National Cholesterol Education Program) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF; International Diabetes Federation)' nun belirlediği tanı kriterleri

	Tanımlanan seviye	
	NCEP ATP III; en az 2 kriter	IDF; Geniş bel çevresine ek 2 kriter
Artmış bel çevresi		
• Erkek	≥102 cm (40 in)	≥94 cm (37 in)
• Kadın	≥88 cm (35 in)	≥80 cm (32 in)
Artmış trigliserit	≥150 mg/dL (1,7 mmol/L)	≥150 mg/dL (1,7 mmol/L)
Azalmış HDL kolesterol		
• Erkek	<40 mg/dL (1,03 mmol/L)	<40 mg/dL (1,03 mmol/L)
• Kadın	<50 mg/dL (1,29 mmol/L)	<50 mg/dL (1,29 mmol/L)
Artmış kan basıncı	≥130/85 mmHg	≥130/85 mmHg
Artmış açlık plazma glukozu (APG)	≥110 mg/dL (6,1 mmol/L)	≥100 mg/dL (5,6 mmol/L)
Tüm bileşenler tedavi eşik değerinin altındadır. Ancak metabolik sendrom olarak bir araya geldiğinde KAH riski 2 katına çıkar. Eğer VKİ≥30 kg/m ² ise bel çevresinin tedavi seviyesini üzerinde olduğu varsayılır.		

Ülkemizde 2005 yılında TEMD' nin hazırladığı kılavuzda yeni tanı kriterleri yayınlanmıştır (**Tablo 5**) (26). Bu tanı kriterleri hazırlanırken 1998 yılında DSÖ metabolik sendrom tanı kriterleri ile IDF' nin 2005 yayınladığı tanı kılavuzu esas alınmıştır (30).

Tablo 5: Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (2005)

<p>Aşağıdakilerden en az biri;</p> <ul style="list-style-type: none"> • DM • Bozulmuş glukoz toleransı • İnsülin direnci <p>ve</p> <p>Aşağıdakilerden en az ikisi;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertansiyon (>130/85 mmHg veya antihipertansiyon kullanmak) • Dislipidemi (Trigliserit düzeyi>150 mg/dL veya HDL düzeyi erkekte <40 mg/dL, kadında<50 mg/dL) • Abdominal obezite (VKİ>30 kg/m² veya bel çevresi erkekte>94 cm, kadında >80 cm)* <p>*Türkiye' ye ait yerel veriler olmadığından IDF 2005 kılavuzunda Avrupalılar için önerilen değerler baz alınmıştır.</p>
--

2.3. Bariyatrik Cerrahi

Obezite patogeneğinde birçok faktör etkili olduğu için diyet ve fiziksel aktivite artışı gibi geleneksel kilo verme stratejileri kısa vadede etkilidir ve vücut ağırlığının % 7' sine kadar azaltabilir. Bariyatrik cerrahi obezitede kilo kaybı için ve uzun vadeli yararlılık açısından en etkili tedavi yöntemi ve sıklıkla ameliyattan sonraki günler içinde kilo kaybindan bağımsız olarak glisemik kontrol büyük ölçüde sağlanır, kardiyovasküler sisteme olan etkileri de gözlemlenir. Ayrıca dislipidemi ve uyku apnesi gibi obezite ile ilgili komorbiditelerde de hızla düzelme sağladığından dolayı “Metabolik Cerrahi” olarak da adlandırılmaktadır (8–11).

Bariyatrik cerrahi, 2011 yılından itibaren Amerika’ da 1.4 milyondan fazla sayıda yapılmıştır. Son 5 yılda her yıl yapılan ameliyatların sayısında ortalama %6,5 civarında artış olmaktadır. Son 2 yılda ise yılda 200.000’ den fazla vakaya ulaşılmıştır (36).

Ameliyata karar verirken bakılması gereken önemli kriterler (*Tablo 6*) mevcuttur (11,37). Bu kriterlere uyan hastalar mutlaka davranışsal ve ilaç tedavileri başarısız olduktan sonra uzman bir ekip tarafından multidisipliner bir şekilde değerlendirilip ameliyata karar verilmelidir (8).

Tablo 6: Bariyatrik cerrahi için hasta seçme kriterleri

<ul style="list-style-type: none">• Vücut ağırlığı<ul style="list-style-type: none">✓ İdeal kilonun 45 kg ya da %100' ün üzerinde kiloya sahip olma✓ VKİ>40 kg/m²✓ VKİ>35 kg/m² ve obezite ile ilişkili en az 1 tıbbi durumun eşlik etmesi<ul style="list-style-type: none">➤ Tip-2 DM➤ Hipertansiyon➤ Dislipidemi➤ Uyku-apne sendromu➤ Obezite-hipoventilasyon sendromu➤ Pickwick sendromu➤ Non-alkolik steatohepatit➤ Psödotümör serebri➤ Gastroözofagial reflü➤ Astım➤ Venöz staz➤ İleri derecede üriner inkontinans➤ Yaşam kalitesini bozan artrit• Kilo vermek için yapılan cerrahi olmayan denemelerin başarısız olması• Morbid obeziteye neden olan endokrin bir bozukluğun olmaması• Psikolojik stabilite<ul style="list-style-type: none">✓ Alkol ve madde bağımlılığın olmaması✓ Cerrahinin nasıl kilo kaybına neden olduğunu anlama✓ Ameliyatın tek başına iyi sonuçları garanti etmediğini anlama✓ Seçilmiş hastalarda ameliyat öncesi psikoloji değerlendirilmeli
--

VKİ 30-34,9 kg/m² ve tip-2 DM, metabolik sendromu olan ve Asya kökenli olan hastalar eğer ilaç, davranışsal tedavi, diyet ve egzersize rağmen durumları kontrol altına alınamıyorsa bariyatrik cerrahi düşünülebilir (38).

Obezite cerrahisinden sonra ortalama kilo kaybı, kullanılan yönteme bağlı olarak % 15-35 arasında değişir (8). Ayrıca cerrahinin; hipertansiyon, dislipidemi, non-alkolik steatohepatit, uyku apnesi, astım, kardiyak disfonksiyon, artrit ve infertilite dahil olmak üzere obezite ile ilişkili komorbiditeler üzerine yararlı etkisi vardır. Obezite ile ilişkili psikolojik bozukluklar düzelir, hayat kalitesi artar (10). Bariyatrik cerrahi olan hastalarda, cerrahi tedavi almayan hastalara göre mortalite %30' dan fazla oranda azalmaktadır. DM ve kanser mortalitesinde daha fazla azalma görülmektedir (39).

2.3.1. Bariyatrik Cerrahinin Tarihçesi

Bariyatrik kelimesinin kökeni eski Yunan' a dayanmaktadır. "Baros" ağır, "İatros" ise doktor anlamına gelmektedir (11). Bariyatrik cerrahi 2.Dünya Savaşı' ndan sonraki dönemde gündeme gelen ve 60-70 yıldır üzerinde çalışılan bir konudur (40). İlk kez 1954 yılında **Kremen ve ark.** (41). malabsorbsiyona neden olan jejunioileal bypass (JIB) ameliyatını yapmışlardır. 1967 yılında bariyatrik cerrahi konusunda uzman olan Edward Mason ve arkadaşı Ito tarafından ilk kez gastrik bypass yöntemi geliştirmiştir (42). 1973 yılında Edward Mason ve Printen tarafından gastroplasti tekniği; 1982 yılında Mason tarafından ise vertikal bant gastroplasti (VBG) tekniğini tariflenmiştir (40,43). VBG tekniği ile kilo verilmesi sağlanmasına rağmen uzun dönemde stapler açılması nedeniyle teknik başarısızlıkla sonuçlanmıştır (11). 1993 yılında ayarlanabilir silikon gastrik band operasyonu laparoskopik olarak yapılmıştır (40). Daha sonra bu teknik 1999 yılında Dr. Cadiere tarafından robotik olarak gerçekleştirilmiştir (44). Şişirilebilen bantlarla yapılan bu teknik sonrası her ne kadar hasta uyumu iyi de olsa tekniğin laparoskopik yapıma gibi bir avantajı da olsa bandın yer değişmesi gibi olumsuz sonuçları nedeniyle teknik başarısızlıkla sonuçlanmıştır (11). Sleeve gastrektomi (SG) yabancı bir cisim gerektirmeden mideyi küçülten, kolay uygulanıp öğrenilebilen, diğer yöntemlere göre daha az komplikasyon gelişen tekniktir (11). İlk kez 1988 yılında duedonal switch (DS) ile yapılan biliopankreatik diversiyon (BPD) operasyonun bir parçası olarak yapılmıştır. Bu teknik 1990' ların sonuna doğru laparoskopik gerçekleştirilmiştir (45). Günümüzde ise en sık tercih edilen yöntemdir (11).

Ülkemizde ise ilk kez 1989 yılında Mustafa Taşkın ve ekibi tarafından Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB) tekniği yapılmıştır. 1990 yılında ise laparoskopik ayarlanabilir gastrik band (LAGB; laparoscopic adjustable gastric band) ameliyatı Türkiye' de ilk kez denemişlerdir (40).

2.3.2. Bariyatrik Cerrahinin Etki Mekanizması

Bariyatrik cerrahi belirgin kilo kaybı, tip-2 DM kliniğinde düzelme ve daha sonradan kilo almayı engelleyen en başarılı tedavi yöntemidir (46). Cerrahi sonrası kilo verme mekanizması hala tam olarak aydınlatılmamış olsa da kilo kaybının

yiyecek alımında kısıtlama, yeme davranışında değişiklikler, iştahta ve yeme sıklığında azalma, emilim bozukluğu ve enerji harcamada artış nedeni gerçekleştiği düşünülmektedir. Cerrahi sonrası inkretin hormonlarının salgılanmasındaki değişikliklerin gerçekleşmesi de hem kilo kaybında hem de cerrahinin metabolik etkisine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca cerrahi sonrası hipotalamik ve vagal kontrolün yeniden düzenlenmesi, safra asiti metabolizması ve bağırsak florasında da değişim söz konusudur (8,11,12).

Bariyatrik cerrahi sonrası gelişen iştah ile ilgili davranışlardaki değişim ilk 1970' lerde tespit edilmiştir. Ameliyat sonrası hastaların daha çabuk doymaları ve yemek yeme isteklerinin azalmasından kaynaklı gıda alımında azalma söz konusudur. Ayrıca tat duyusu ve ödülle ilgili mekanizmalarda olan değişiklikler nedeniyle yeme davranışında değişiklik gerçekleşerek ameliyat sonrası yağ ve karbonhidrat içeriği fazla olan gıda alımında da bir azalma olduğu düşünülmektedir (8).

Gastrik bypass sonrası metabolizma, iştah ve gıda alımını etkileyen bağırsak hormonlarında değişiklik görülür. Bu nedenle malabsorbsiyondan ziyade ameliyat sonrası hızla gelişen iştah kaybı ve gıda alımında azalma sayesinde kilo kaybı görülmektedir. RYGB ve SG' de besinlerin hızla ince bağırsağa ulaşması nedeniyle hormon salgılarında değişiklik gözlenmektedir. RYGB sonrası ghrelin konsantrasyonunda azalma; glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1: Glucagon like peptide 1), peptit YY (PYY) ve oksintomodulin (OXM; oxyntomodulin) salgılanmasında artış olur. Ama yapılan bazı çalışmalara göre, RYGB sonrası ghrelin yanıtı zamanla değişebilmekte; özellikle de kilo stabil hale geldikten sonra ghrelin konsantrasyonu normal aralığa gelebilmektedir. SG sonrası ise GLP-1 ve PYY artarken, ghrelinde azalma görülmektedir. GLP-1, PYY ve OXM hipotalamus ve beyin sapında anorektik yolların aktive olmasına neden olur. Böylelikle iştahta azalma meydana gelerek daha az yemek yeme söz konusudur. Aynı zamanda GLP-1 artışıyla artan insülin sekresyonu ve az kalori alımı nedeniyle karaciğerdeki insülin duyarlılığındaki artışla kan glukoz düzeyleri de dengelenmiş olur (9,11,47,48). Cerrahi sonrası erken dönemde kilo kaybindan bağımsız leptin seviyelerinde ise

azalma görülürken, reseptörlerde leptin duyarlılığında artışa bağlı olarak azalmış açlık, artmış tokluk hissi nedenli kilo kaybını desteklediği düşünülmektedir (46).

Cerrahi sonrası safra asit salgısında da değişiklik olabilmektedir. RYGB sonrasında açlık ve tokluk serum safra asit miktarında artış gözlenirken, SG' nin dolaşımdaki safra asit konsantrasyonuna herhangi bir etkisi bulunmamaktadır. Cerrahi sonrası artan safra asit salgısı sayesinde bağırsakta yer alan bağırsak flora bileşenlerinde değişikliğe neden olarak glisemik denge konusunda olumlu etkileri gözlenir. Ancak safra asiti ve bağırsak mikrobiotasındaki değişimlerin kilo kaybı için önemi belirsizdir (9,11).

Bariyatrik cerrahi, sürdürülebilir ve önemli kilo kaybına sebep olan en etkili tedavi yöntemidir. Cerrahi sonrası görülen kilo verme, iştah regülasyonu, glukoz ve lipid metabolizmasının regülasyonunu sağlayan mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır. İleri araştırmalar yapılarak bu mekanizmaların aydınlatılmasıyla beraber hem bağırsağın metabolizmadaki yeri anlaşılacaktır hem de ilerleyen dönemde cerrahinin bu yararlı etkisini taklit eden ama daha az invaziv stratejileri geliştirilmesi, yeni ilaç hedeflerinin tespit edilmesi ya da yeni cerrahi tekniklerinin geliştirilmesi mümkün olacaktır (9,49).

2.3.3. Bariyatrik Cerrahi Çeşitleri

Obezite cerrahisi mide ve bağırsağın çıkarılması ile kilo kaybının gözlendiği yöntemlerdir. Son 10 yılda hem obezite sıklığında artış hem de cerrahinin yararları daha net anlaşıldığı için cerrahi işlemlerin sayısında artış olmuştur. 2000' li yılların başında gastrik bant ve RYGB daha sık yapılan yöntemlerdi. Günümüzde ise uygulanan yöntemler sıklık sırasına göre SG, RYGB, gastrik bant ve BPD. Genelde laparoskopik yöntemler erken posoperatif dönemde mortalite ve morbiditesi açık yapılan yöntemlere göre daha düşük olduğu için daha çok tercih edilir (38). En sık uygulanan bariyatrik cerrahi çeşitleri etki mekanizmasına göre 3 ana gruba ayrılmaktadır (*Tablo 7*) (50).

Tablo 7: En sık tercih edilen bariyatrik cerrahi çeşitleri ve etki mekanizmaları

<ol style="list-style-type: none">1) Kısıtlayıcı (Restriktif) Yöntemler<ul style="list-style-type: none">• Laparoskopik ayarlanabilir gastrik band (LAGB)• Sleeve gastrektomi (SG)• Vertikal bant gastroplastisi (VBG)2) Emilim Bozucu Yöntemler<ul style="list-style-type: none">• Biliopankreatik diversiyon (BPD)• Jejunoleal bypass (JIB)3) Kombine (Kısıtlayıcı ve Emilim Bozucu) Yöntemler<ul style="list-style-type: none">• Roux-En-Y gastrik bypass (RYGB)• BPD ile beraber duodenal switch (DS)

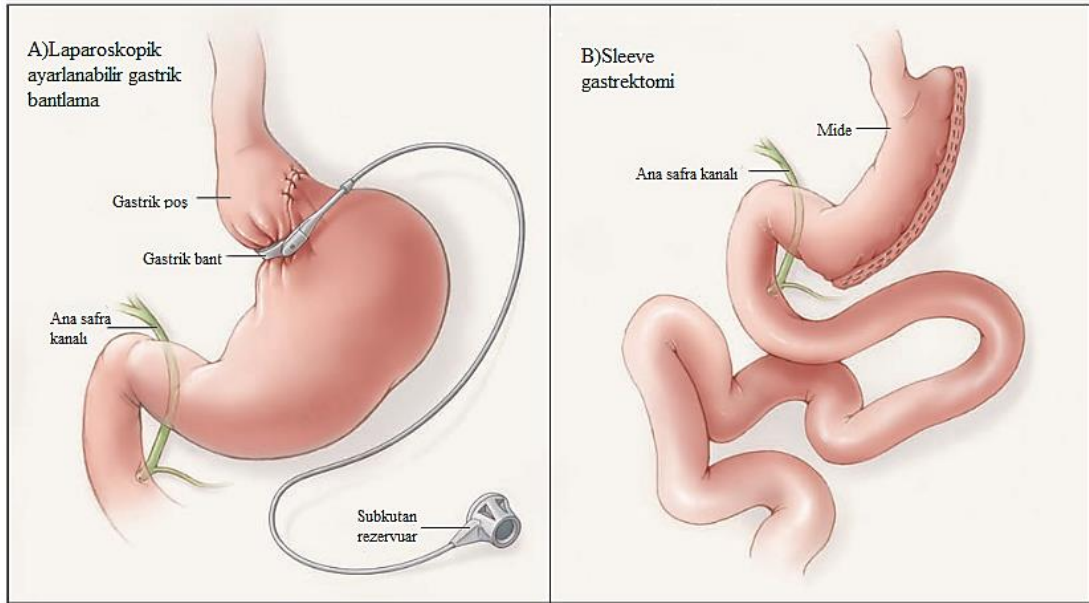
Kısıtlayıcı yöntemler absorpsiyonda herhangi bir değişiklik yapmayıp sadece mide kapasitesini azaltıp daha az gıda alımını sağlamaktadır. Emilimi bozan yöntemler emilimin yoğun bir şekilde gerçekleştiği ince bağırsak uzunluğunu kısaltarak/ absorpsiyon olan kısmı atlayarak/emilimde önemli olan safra ve pankreas salgılarının besinle karşılaşmasını engelleyerek malabsorpsiyon yaparak etki gösterir. Kombine yöntemlerde ise her iki mekanizma da kullanılır (11). Yapılan bu cerrahi müdahaleler yapılan araştırmalara göre sadece fiziksel olarak etkiye sahip değildir; aynı zamanda yeme davranışlarını, iştahta azalma, tokluk, enerji alımı, fiziksel aktiviteyi etkileyen nöral ve endokrin yolların da etkilendiğine dair kanıtlar vardır (51).

2.3.3.1. Laparoskopik Ayarlanabilir Gastrik Bantlama

Bu yöntemde ayarlanabilir bir bant midenin proksimaline küçük bir poş yapacak şekilde yerleştirilir (38). Bu poş sayesinde kişi kendini tok hissettiğinden dolayı daha az besin alır. Sindirim ve emilime müdahale edilmez. Subkutan yerleştirilen rezervuar istenildiğinde su ile şişirilip oluşturulan stoma genişliği ayarlanabilir (*Şekil 1A*). Bu yöntemde bağırsak ya da mide rezeke edilmez, uygulaması daha kolay ve istenildiğinde geri döndürülebilir bir yöntemdir. Emilim engellenmediğinden dolayı nutrisyonel eksiklikler daha nadir görülür. Ancak takılan banda ait bazı problemler (kayma, perforasyon vs.) yaşanabilir (11). Mortalite ve morbidite oranı diğer yöntemlere göre daha azdır. Ama fayda açısından daha dezavantajlıdır. Yeniden ameliyat olma ve kilo alma ihtimali çok daha yüksektir (38).

2.3.3.2. Sleeve Gastrektomi

Midenin büyük kurvaturunun çoğunluğu dikey olarak kesilerek mide hacmi %25' e düşüren geri dönüşümü olmayan işlemdir (**Şekil 1B**). Dünya çapında en yaygın kullanılan yöntemdir. Ameliyat süresi daha kısa ve anatomik konfigürasyonu koruması nedeniyle daha az komplikasyon riski vardır (11,38). Yapılan işlem nedeniyle mide boşalması ve bağırsaktan geçiş hızlanır (45). Hacim kısıtlamasının yanında mideden salgılanan ve iştahı düzenlemede etkili olan ghrelin hormonu düzeylerini azaltarak, peptit-YY ve GLP-1 artışıyla metabolik etki de göstermektedir (11,50). Aynı zamanda bu yöntemde gastrointestinal motilite, safra asitleri ve bağırsakta yer alan mikrobiyota da etkilendiğinden diğer kısıtlayıcı yöntemlere göre daha üstündür (45). **Ryan ve ark.'nın** (52) yaptığı bir çalışmada SG sonrası safra asitlerinde ve FXR sinyalinde glukoz toleransını düzelten, kilo vermeye neden olan önemli moleküler değişiklik olduğu gösterilmişlerdir. Laparoskopik SG, RYGB ile kıyaslandığında daha güvenli, daha az invaziv olduğu söylene de bazı komplikasyonlar görülebilir. Ancak diğer abdominal cerrahilerle kıyaslandığında ağır komplikasyon görülme oranı çok daha düşüktür. SG sonrası en çok korkulan ve en önemli komplikasyon stapler hattında kaçak görülmesidir (36).



Şekil 1: Bariyatrik cerrahi çeşitleri-1

[(19) numaralı kaynaktan Türkçeleştirilmiştir.]

2.3.3.3. Roux-en-Y Gastrik Bypass

Bu cerrahi teknikte midenin proksimal kısmında gastrik bir poş yapılır. Treitz bağının distalinden ince bağırsak kesilip gastrik poş ile anastomoz yapılır (gastrojejunostomi). Bu anastomoza Roux bacağı denir. Biliopankreatik bacak da gastrojejunostomi anastomozunun distalinden jejunuma bağlanarak iki bacak (biliopankreatik ve Roux) birleştirilmiş olur (*Şekil 2A*). Biliopankreatik bacak mide, duodenum ve pankreas sekresyonlarını taşır, besin taşınmaz. Alınan besin ve salgılar ince bağırsakta karışması sayesinde emilim azaltılmış olur (38).

Yüksek etkinlik ve dayanıklılığı nedeniyle altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Ancak ikinci sırada tercih edilen bir prosedürdür (38). İlk tercih edilen tedavi seçeneği ise SG' dir (53). Bu yöntem hem hacimde kısıtlama hem de malabsorpsiyona neden olmaktadır (19). Bu iki etkinin yanısıra bağırsaktan salınan hormonlarda değişikliğe neden olmaktadır (38). Özellikle postoperatif ghrelin düzeyinde azalma, GLP-1' de artış gözlenir. Uzun dönemde etkin, güvenli ve yöntem olarak reversible bir yöntemdir (11). Tip-2 DM' i olan ve VKİ' i 30-40 kg/m² olan hastalarda tercih edilebilen RYGB, uzun dönemde DM' de hem klinik olarak hem de istatistiksel olarak anlamlı bir düzelmeye neden olduğu ve özellikle 1. derece obez bireylerde metabolik problemlerde iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden kontrolsüz tip-2 DM' i olan ve VKİ \geq 30 kg/m² olan DM yönetimi için tercih edilebilecek en iyi tedavi yöntemidir (54). Ancak yöntem karmaşık, uygulaması zordur. Stapler hattında kaçak görülebilir. Ayrıca malabsorpsiyon nedenli nutrisyonel eksiklikler görülebilir (11).

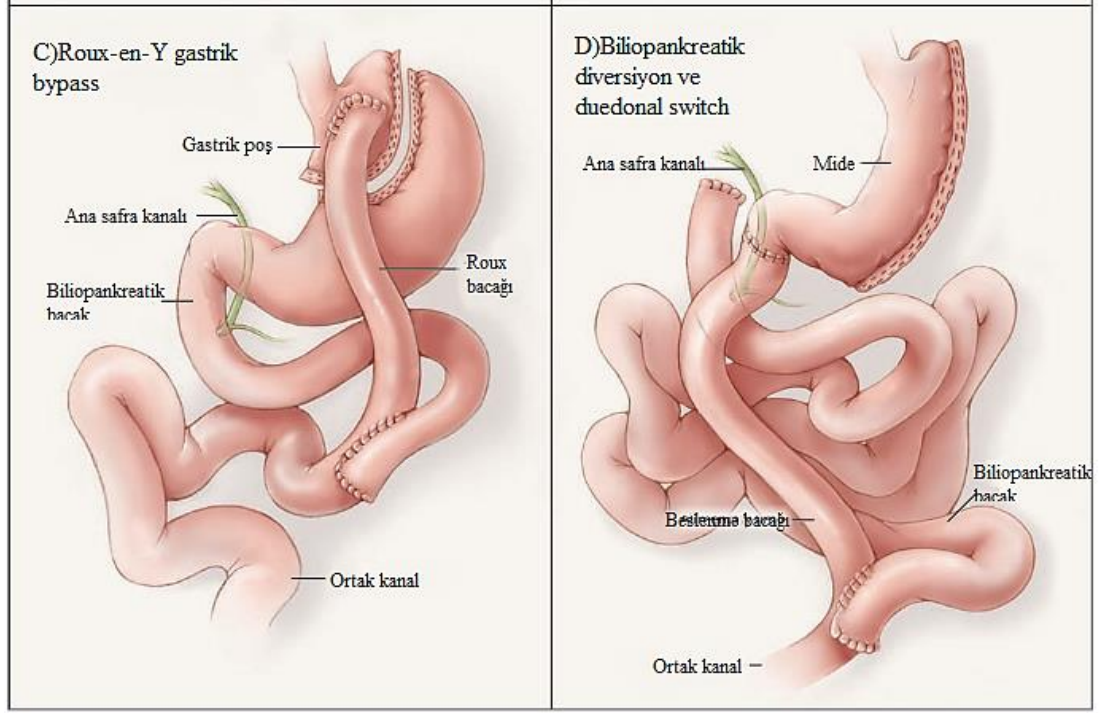
2.3.3.4. Biliopankreatik Diversiyon ve Duodonal Switch

Emilimi azaltan ve kısmen geri döndürülebilir; oldukça karmaşık, gastrointestinal yan etkilere, vitamin ve protein eksiliği gibi ağır komplikasyonlara neden olabilen bir yöntemdir. DS ile beraber yapılan BPD, özellikle VKİ>50 kg/m² olan hastalarda kullanılmaktadır (38). Yöntem mutlaka deneyimli cerrah ve ekibi tarafından uygulanmalıdır (11). BPD genellikle DS ile birlikte yapılır (19).

BPD; midenin distali kesildikten sonra ileum ile mide arasında anastomoz (gastroileostomi) yapılarak kısa bir ortak kanal oluşturulur. BPD ve DS beraber

yapıldığında ise SG (pilor korunur), Roux-en-Y bacağı ve ortak kısa bir kanal oluşturulur (**Şekil 2B**). BPD' dan farkı pilora dokulunmaması ve kesilen mide miktarıdır. BPD' a SG ve duodenumun yer değişiminin eklenmesi özellikle metabolik etkilerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Mide hacmi küçüldüğünden dolayı daha az gıda alımına neden olurken, besinlerin safra ve pankreas sekresyonlarıyla besinlerin karşılaşmaları daha az olduğu için emilimi azaltır (11).

Mekanik değişikliğin yanısıra hormonal değişiklikler (ghrelinde azalma, peptit-YY' de artış) de kilo kaybına sebep olur. Aynı zamanda morbid obez olup tip-2 DM' si olan hastalarda tercih edilebilir, çünkü bu prosedür DM' nin kontrol altına alınmasında ilaç tedavilerine göre daha etkindir (50).



Şekil 2: Bariyatrik cerrahi çeşitleri-2

[(19) numaralı kaynaktan Türkçeleştirilmiştir.]

2.4. Hipotalamik Yeme Kontrolü ve Obezite

Merkezi sinir sistemini (MSS) entegre eden hipotalamus; hormonal, nöronal ve çevresel sinyalleri birleştirerek iştah, besin alımı ve enerji harcamasının çevresel ve periferik besin varlığını algılayarak homeostatik düzenlenmesinde çok önemli bir bölgedir (*Şekil 3*). Bu sistemin düzeninin bozulması obezite ve ilgili komplikasyonların gelişip ilerlemesine neden olan enerji dengesizliği ile sonuçlanır (13).

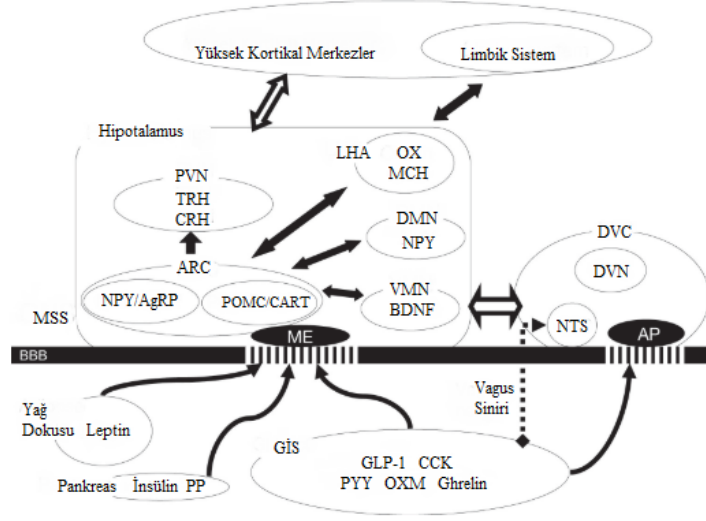
Hipotalamusun belli bölgelerinde yapılan lezyon deneylerine göre lateral hipotalamik bölge (LHA; lateral hypothalamic area) açlık merkezi iken, ventromedial nükleus (VMN) tokluk merkezidir ve bu iki merkez birbirini resiprokal inhibe edebilir (55,56). Bununla birlikte, birçok hipotalamik çekirdek ve nöronal ağın iştah düzenlemede, beyin sapı ve daha yüksek kortikal merkezlerle etkileşime girerek besin alımına etki ettiği gösterilmiştir. Beyin sapında yer alan vagus dorsal motor çekirdek, nükleus traktus solitarius (NTS) ve area postrema (AP) oluşan dorsal vagal kompleks (DVC) vagal afferentler sayesinde periferik sinyalleri alarak ve bu sinyalleri hipotalamus ve ilgili bölgelere ileterek enerji dengesinde önemli rol oynar. Ayrıca bazı araştırmacılara göre hipotalamus median eminens (ME) kısmında ve DVC' de kan beyin bariyeri tamamlanmamış yapıda olduğu için periferik sinyaller bu bölgelerden direk MSS' ne geçebilmektedir (15,57).

Hipotalamus ve besin alımı ile ilgili yapılan sonraki çalışmalarda VMN ve LHA lezyonları dışında arkuat nükleus (ARC; arcuat nucleus), dorsomedial nükleus (DMN), paraventriküler nükleus (PVN) gibi hipotalamik nükleusların lezyonları da enerji dengesizliği ve obezite ile sonuçlanmaktadır. Özellikle de ARC ve PVN, enerji homeostazının kontrolünde rol oynayan en önemli hipotalamik bölgeler arasındadır. Tüm bu bölgeler içinde ARC beslenme davranışı ve enerji metabolizmada dengenin sağlanmasında anahtar role sahiptir. ARC, fenestralı kılcal damarın bol olduğu ve kan beyin bariyerinin geçirgenliğinin fazlaca olduğu ME yakınında yer aldığından dolayı hormon ve besin sinyallerini rahatlıkla alarak merkezi ve periferik sinyalleri rahatlıkla entegre edebilir (58,59).

ARC' de iştahi dzenlemede birbirine zıt çalışan iki nron grubu vardır. Birinci grup nronlar nropeptit Y (NPY) ve agouti-ilişkili peptit (AgRP; agouti-related protein) oreksijenik (iştah arttırıcı) iken; ikinci grup pro-opiomelanokortin (POMC; pro-opiomelanocortin) ve kokain ve amfetamin ile regüle edilen transkript (CART; cocaine- and amphetamine-regulated transcript) ise anoreksijeniktir (iştah azaltıcı). Her iki nron grubu da PVN ile etkileşim halindeyken; ARC de DMN, VMN ve LHA gibi hipotalamik nkleuslarla bağlantılıdır. Ayrıca bu nronların aktivitesi birçok nrotransmitter ya da hormonlarla dzenlenmektedir (13,15).

POMC nronları tarafından üretilen α -melanosit stimüle edici hormon (α -MSH; α -melanocyte-stimulating hormone), PVN' de yer alan melanokortin 4 reseptörüne (MC4R; melanocortin receptor 4) bağlanarak gıda alımını baskılar (60). NPY/AgRP nronları da hipotalamusta PVN, DMN ve LHA' nın da yer aldığı geniş bir bölgeyle bağlantılıdır. Farelerde intraserebroventriküler olarak NPY verildiğinde iştah artışı gerçekleşerek kiloda artış olur. NPY' nin iştah arttırıcı etkisi ARC' de POMC nronlarının inhibisyonu ve hipotalamustaki Y1R ve Y5R uyarımı ile gerçekleşir (15). Ayrıca NPY/AgRP ve POMC nronları leptin, insülin, ghrelin gibi periferel hormonlardan; glukoz, aminoasit ve yağ asitleri gibi besinlerden de etkilenebilir (61,62).

LHA' da yer alan iştah arttırıcı oreksin (OX; orexin) ve melanin konsantre eden hormon (MCH; melanin-concentrating hormone), ventromedial hipotalamusta (VMH) yer alıp MC4R vasıtasıyla iştah azaltan BDNF ve steroidojenik faktör-1 salgılatan nronlar da iştah dengesinde önemlidir. BDNF' nin selektif delesyonu ise obeziteye neden olur (15,63,64). Ayrıca ağırlıklı olarak mide fundusundan sentezlenen, iştah arttırıcı etkisi olan ghrelinin etki ettiği reseptör olan büyüme hormonu salgılatıcı reseptörü (GHS-R; growth hormone-secretagogue receptor) ARC' de de bulunmaktadır (65). Ghrelin; AgRP/NPY nronlarını uyarırken, POMC nronlarını ise inhibe ederek hipotalamusta etkisini gösterir (66).



Şekil 3: Hipotalamus ve iştah kontrolü

[(15) numaralı kaynaktan Türkçeleştirilmiştir]

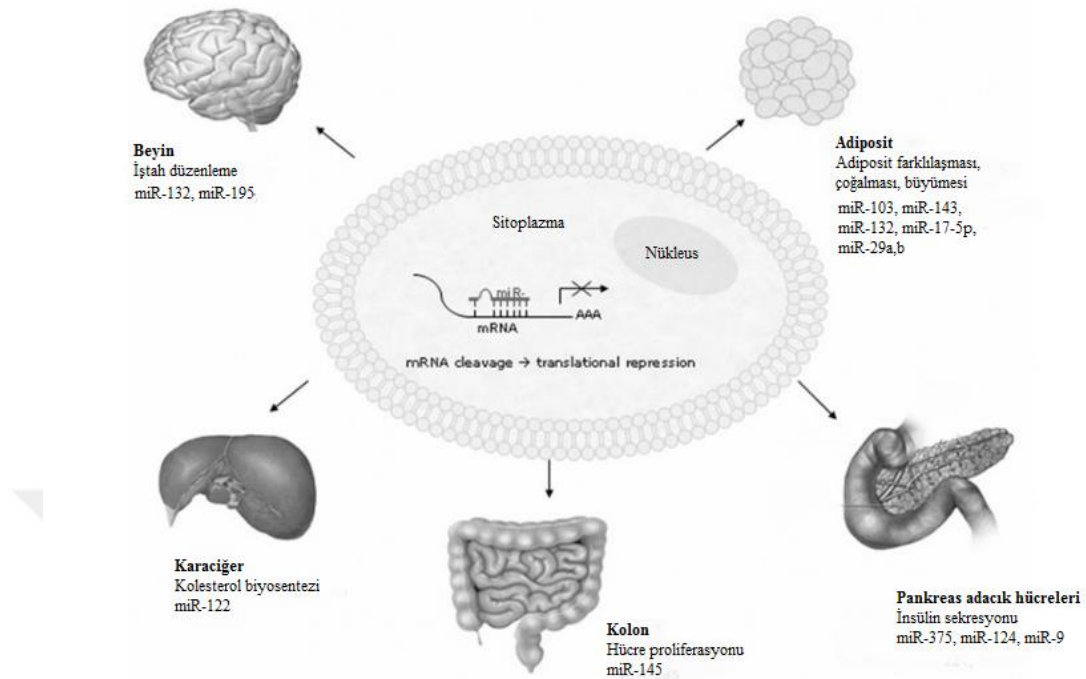
MikroRNA (miRNA)' lar yağ dokusu, karaciğer ve pankreas gibi periferik dokularda metabolik dengeyi sağlamada önemli görevlere sahip olmakla beraber hipotalamik nöronlarda enerji dengesini sağlamakta da önemi son dönemin araştırma konusu olmuştur. Ayrıca sürekli hormonal ve besinsel dalgalanmalara maruz kalan hipotalamik nöronların bu değişimlere adapte olmasını sağlayacak fizyolojik cevabı üretmeyi sağlayan gen ekspresyonları da miRNA' lar tarafından kontrol edilmektedir. Yapılan araştırmalarda miRNA' ların hipotalamik çekirdeklerdeki (özellikle ARC) protein sentezini post-transkripsiyonel düzeyde kontrol altında tutarak bu çekirdekler arasındaki bağlantı ve nöronal plastisite gen ekspresyonuyla da düzenlediği bulunmuştur. ARC' nin POMC ve AgRP nöronlarında eksprese olan Dicer transkriptin gen ifadesi alınan besine bağlı olarak düzenlenmesi, miRNA' nın enerji dengesinde ne kadar önemli bir göreve sahip olduğunun göstergesidir. Açlık Dicer transkriptinin up-regüle olmasını sağlarken, tokluk down-regüle olmasına sebep olur; miRNA biyosentezinde yer alan diğer transkriptlerde ise değişiklik olmaz (59,67,68). Ayrıca POMC eksprese eden hücrelerde Dicer bağımlı miRNA' ların ablasyonu nörodejeneratif obeziteye neden olmaktadır (67). POMC nöronlarının hayatta kalabilmeleri Dicer bağımlı miRNA' lar önemlidir (68). Sıçanlardaki

hipotalamusta ARC ve PVN' da 210' dan fazla miRNA tespit edilmiştir; bunları 20 tanesi daha fazla gen ifadesine sahiptir (59).

İnsülin ve leptin, hücre zarında yer alan spesifik reseptörlerine bağlanarak hücre içi yolları aktifleyip POMC ve AgRP gibi genlerin ekspresyonu etkiler. miRNA' lar ise bu hücre içi yollarının belirli bileşenlerini kontrol edebilmektedir. Perinatal dönemde adipozit seviyesini düzenleyen ve yetişkinlikte obeziteye karşı koruyan leptin POMC nöronları da dahil olmak üzere birçok nöronun aktivitesini düzenler. Leptinin, POMC mesajcı RNA (mRNA)' nın 3'-çevrilmemiş bölgesini (3'-UTR: 3'-untranslated region) hedef alan miRNA' ların (miR-488 gibi) ekspresyonunu ayarlamak için gerekli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca leptin, Dicer ile ilgili enerji dengesinde de etkilidir (68).

2.4.1. MiRNA

Büyük halk sağlığı problemi olan obezite ve metabolik sendromu zorlu bir tedavi sürecine sahiptir. Mevcut tedavi yöntemleri diyet, yaşam tarzı değişikliği ve farmakolojik ajanları içerse de birçok hasta geleneksel tedavi yöntemlerine cevap vermez. Son dönemde bu tedavi yöntemlerine bariyatrik cerrahi eklense de cerrahinin de kendine özel riskleri mevcuttur. Bu yüzden klinisyen ve bilim insanları yeni ve mevcut tedavi yöntemlerini geliştirmek için bu metabolik bozuklukların altında yatan moleküler mekanizmaları aydınlatmaya odaklanmalıdır. Son zamanlarda, adiposit farklılaşması, metabolik entegrasyon, insülin direnci ve iştah düzenleme gibi biyolojik süreçlerde düzenleyici role sahip olan miRNA' lar araştırma konusu olmaktadır (*Şekil 4*). Bu küçük moleküllerin ve bunların genetik hedeflerinin araştırılması, potansiyel olarak karmaşık metabolik hastalık süreçlerinde yer alan yeni yolları belirleyebilir, metabolik bozukluklar hakkındaki anlayışımızı geliştirebilir ve obezite tedavisine gelecek yaklaşımları etkileyebilir (14).



Şekil 4: miRNA' ların metabolik rolü olduğu bazı dokular ve o dokularla ilişkili miRNA' lar

[(14) numaralı kaynaktan Türkçeleştirilmiştir.]

miRNA' lar son 10 yılda metabolik dengenin anahtar düzenleyicileri olarak ortaya çıkmıştır. β -hücreleri, karaciğer, iskelet ve kalp kası ve adipoz doku gibi metabolik sendromun gelişimi sırasında önemli olan dokuların hepsinin miRNA' lardan etkilendiği gösterilmiştir (69). Anormal miRNA ekspresyonunun metabolik bozukluklarla ilişkilendirilmesiyle beraber spesifik miRNA' ların antisense hedeflenmesinin terapötik önemini de vurgulamaktadır (70). Ayrıca miRNA' ların rolünün anlaşılmasıyla bu moleküllerin kişiselleştirilmiş diyet stratejilerinde hassas ağırlık yönetiminde kullanılabileceği düşünülmektedir. miRNA seviyelerinin sentetik moleküller (örneğin miRNA taklit ediciler ve inhibitörler) ve / veya spesifik besinler veya biyoaktif bileşikler tarafından modüle edilmesi gelecekteki terapötik yaklaşımları oluşturacaktır (71).

MiRNA' lar vücut sıvılarında (serum, plazma, idrar, beyin omurilik sıvısı vs.) endojen RNAaz aktivitesinden korunduğundan dolayı stabil bir şekilde eksprese edilir. Bu nedenle hem minimal invaziv hem de düşük maliyete sahip tanısal matris olarak miRNA profilini çıkarmaya yönelik ilgi giderek artmaktadır (72). miRNA'

ların vücut sıvılarına salınması ve metabolik etkilerini gösterecekleri uzak organlara vezikül içinde taşınabilmesinden dolayı tanı, kişiye özel obezite tedavisi ve prognoz hakkında bilgi sahibi olabilmek için kullanımı söz konusu olacaktır (71). Ayrıca **Keller ve ark.**'nın (73) yaptığı çalışmanın sonuçları dolaşımında yer alan miRNA'ların biyobelirteç olarak potansiyelini güçlendirmektedir.

1993' te keşfedilmesinin ardından, bu moleküllerin çok çeşitli biyolojik ve patolojik süreçlerde kritik düzenleyici rol oynadığı gösterilmiştir (14). Son bulgulara göre bir dizi genin regülasyonunda ve o genle alakalı DM, ateroskleroz ve kanser gibi patolojik süreçlerde miRNA'ların belirgin rolü vardır (74). Ayrıca yapılan deneysel modellerde miRNA modülasyonunun hastalığın başlatılması veya ilerlemesini engellediğini göstermiştir (75).

Beyin, santral ve periferik sinir sistemi; iştah, vücut yağ oranı, glukoz metabolizması, enerji alımı ve harcanması kontrol etme ve düzenlemede önemli role sahiptir. MiRNA'ların son zamanlarda beyin dokusunda farklı şekilde sentezlendiği gösterilmiştir ve miRNA'lar obeziteye spesifik nöral faktörlerin özellikle iştah kontrolü ve metabolizmayı etkileyen karaciğer, kas, pankreas ve gastrointestinal sisteme sinirsel uyarı gönderme ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (14,76).

2.4.1.1. miRNA Biyosentezi

miRNA'lar ilk defa **Lee ve ark.** (77) tarafından *Caenorhabditis elegans*' da keşfedilmiştir. Daha sonra **Lagos-Quintana ve ark.**'nın (78) yaptığı çalışmada memeli, solucan ve sineklerde keşfedilen küçük endojen RNA'lar ilk defa miRNA olarak adlandırıldı. Sonraki çalışmalarda miRNA, bitkiler, yeşil alg, virüs ve birçok hayvanda tespit edilmiştir (79). Güncel miRNA veri tabanının 22. versiyonunda 271 canlı türünde, 38589 hair-pin prekürsörü, 48860 olgun miRNA'nın gen ifadesi bulunmaktadır (80).

21-25 nükleotid uzunluğunda kodlanmayan, tek iplikli ve hair-pin şeklinde bir transkript olan miRNA, mRNA translasyonunu inhibe ederek ya da mRNA degradasyonunu indükleyerek gen ifadesini post-transkripsiyonel seviyede negatif yönde düzenler (14,81,82). Bu düzenleme mRNA'nın 3'-UTR'deki tamamlayıcı dizisine miRNA'nın bağlanmasıyla gerçekleşir (81). Hedef ile miRNA'daki baz

eşleşmesinin derecesi hedef transkriptin durumunu etkiler. Eğer tam eşleşme gerçekleşirse hedef mRNA parçalanırken; baz eşleşmesi eksik olursa da mRNA translasyon baskılanır (69).

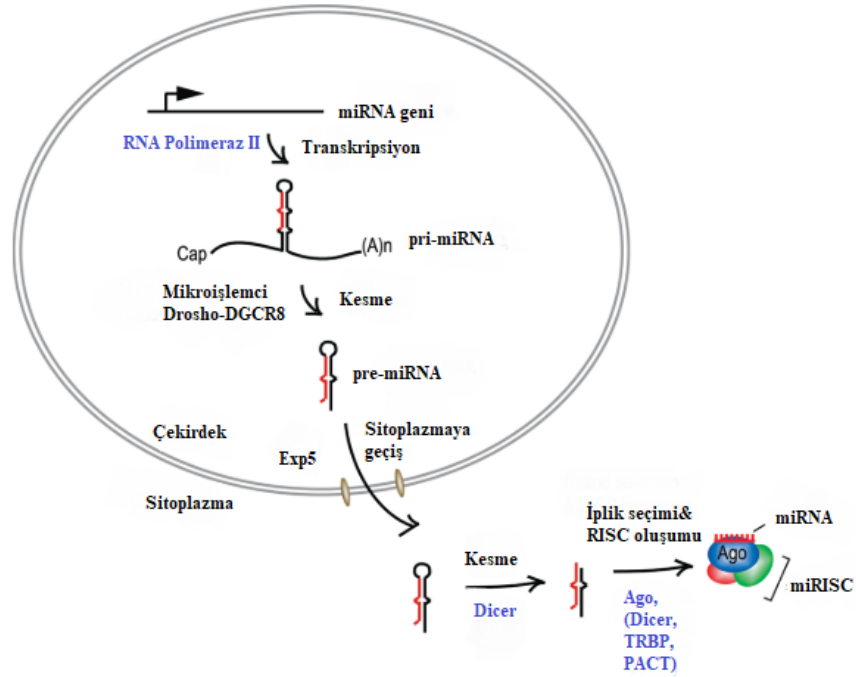
İlk adım olarak miRNA genlerinden RNA polimeraz II vasıtasıyla nükleer transkripsiyon ile birkaç yüz nükleotidli primer miRNA transkript (pri-miRNA) sentezlenir. Oluşan bu transkript 'cap' ve poly(A) kuyruğuna sahip sap-ilmek (stem-loop) yapısındadır (82–84). Pri-miRNA' nın olgun miRNA' ya dönüşebilmesi için iki aşamalı bir süreçten geçmesi gerekmektedir. Bu süreç üretilen transkriptin sap-ilmek yapısı oluşumuna bağlıdır. İlk adım çekirdekte gerçekleşen ilk adımda sap kısmı kesilerek hair-pin yapısında yaklaşık 70 nükleotidli prekürsör miRNA (pre-miRNA) üretilir (82–84). Bu kesimi RNaz III nükleaz olan Drosha katalizler. Drosha multiprotein kompleks olan mikroşlemci kompleksin bir parçasıdır. Bu kompleks içerisinde Drosha' ya eşlik eden Pasha da yer almaktadır. Çift iplikli RNA bağlayıcı protein (double-stranded RNA binding protein) olan Pasha diğer adıyla DGCR8 (DiGeorge syndrome chromosomal region 8) Drosha' nın kofaktörüdür(84,85). DGCR8 yapısında yer alan çift iplikli RNA bağlayıcı alanlar (dsRBDs: dsRNA-binding domains) pri-miRNA yapılarını tanımaktan sorumludur (85).

Çekirdekte yer alan pre-miRNA' lar taşıyıcı protein olan Exportin-5 (Exp-5) vasıtasıyla sitoplazmaya geçer. Exp-5, kofaktör olan Ran-guanozin trifosfat (GTP) varlığında spesifik bir şekilde pre-miRNA' ya bağlanır ve bir kompleks oluşur. Sitoplazmada Ran-GTP, Ran-guanozin difosfata (GDP) hidroliz olmasıyla beraber pre-miRNA serbest kalarak sitoplazmaya geçer (86,87).

İkinci adım sitoplazmada gerçekleşir. Sitoplazmik RNaz III nükleaz olan Dicer tarafından pre-miRNA terminal ilmek kısmından kesilerek yaklaşık 22 nükleotidli çift zincirli miRNA dupleksi oluşur. Dupleksin bir dalı parçalanırken mRNA komplementeri olan dalı olgun miRNA olarak Argonat (Ago) proteinine yüklenir. Böylece Ago ve olgun miRNA, miRNA ile tetiklenen sessizleştirici kompleks (miRISCs: miRNA-induced silencing complexes) adı verilen, hedef genin ekspresyonunu post-transkripsiyon düzeyde susturan yapıyı oluşturur. Aynı zamanda transaktivasyon cevabı oluşturan RNA bağlanma proteini (TRBP; transactivating response RNA binding protein) ya da dsRNA bağımlı protein kinazın protein

aktivatörü (PACT: protein activator of dsRNA-dependent protein kinase) pre-miRNA' nın olgun miRNA oluşum sürecinde Dicer' a eşlik eder ve miRISCs' in oluşumuna yardımcı olur. TRBP ve PACT, Dicer' ın süreçteki aktivitesi için gerekli değildir. Ago ise daha önemli bir yapıdır (82,85,88–90) (**Şekil 5**).

Ago proteini, yapısında yer alan PAZ bölgesiyle miRNA' nın 3' ucuna bağlanır (91). miRISCs' in yapısında yer alan Ago ailesi üyeleri hedef RNA' yı parçalayan endonükleaz aktivitesine sahiptir (92). Yine bu kompleksin yapısında yer alan miRNA, sahip olduğu 2-8 nükleotidli tohum dizileriyle hedef mRNA' nın 3'-UTR ucuna bağlanır (92). miRNA-mRNA dizilerinin tamamlayıcılık derecesine göre etkisini gösterir; eğer baz eşleşmesi tamsa Ago aracılı mRNA parçalanır, ama baz eşleşmesi az ise translasyon baskılanır (92).

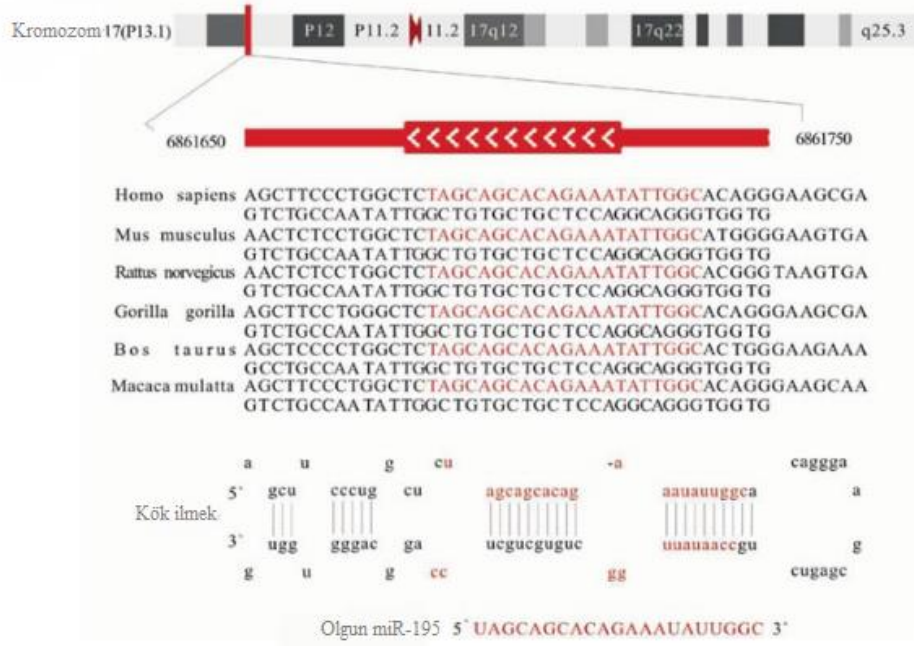


Şekil 5: miRNA biyosentezi

[(91) numaralı kaynaktan Türkçeleştirilmiştir.]

2.4.1.2. miR-195

Mikro-15/16/195/424/497 ailesinin önemli bir üyesi olan miR-195' in sekansı ilk fareden doğrulanmış miRNA homolojisine dayandığı öngörülse de daha sonra insanda da doğrulanmıştır. Hsa-miR-195 geni 6881953 bp' den 6862065 bp' ye 17p13.1 kromozom üzerinde yer alır (*Şekil 6*) (93).



Şekil 6: Kromozom 17p13.1 üzerinde Hsa-miR-195' in lokalizasyonu

[(93) Numaralı kaynaktan Türkçeleştirilmiştir.]

miR-195, post-transkripsiyonel seviyede birçok hedef mRNA' nın parçalanmasına ya da translasyonunun inhibe olmasına neden olur. Hedef mRNA' larından bazıları; WEE1, siklin bağımlı kinaz 6 (CDK6; cyclin-dependent kinase 6) , Bcl-2, BDNF, ADP ribozilasyon faktörü 2 benzeri (Arl2; ADP ribosylation factor-like 2), FMS benzeri tirozin kinaz 3 (FLT3; FMS-like tyrosine kinase 3)' tür (93). Aynı zamanda seratonin ve glutamat reseptörleri de miR-195' in hedefidir (94).

miR-195; meme kanseri, mide kanseri, glioblastom multiforme, hepatosellüler karsinom, kronik lenfositik lösemi, adrenokortikal adenom, şizofreni, kardiyak hipertrofi, kalp yetmezliği ve mesane kanseri gibi çeşitli hastalıklarda eksprese olmaktadır. Ayrıca ekspresyonu hastalığın farklı evrelerinde değişkenlik

göstermektedir. Birçok çalışma miR-195' in KVH' ta hücre çoğalmasını engellediği, apoptozisi desteklediği; hepatosellüler karsinom, kolorektal kanser, meme kanseri ve glioma gibi kanserlerde hücre çoğalması, migrasyonu ve invazyonuna neden olan molekülleri hedef alarak ve apoptozisi destekleyerek tümör spresyonuna neden olur. Aslında miR-195' in düzenlediği hedefler, bu miRNA' nın yeni bir tümör baskılayıcı gen sınıfına dahil olduğunu göstermektedir (93,95).

Diyet nedenli oluşan obezitede görülen bazı miRNA' ların düzensizliği insülin sinyal moleküllerinin ekspresyonu, insülin sekresyonu ve insülin direnci patogenezinde rol oynamaktadır. MiR-195' in ekspresyonunda bozulma da, karaciğerde aşırı lipid birikimi, insülin direnci, tip-2 DM ve metabolik sendrom patogenezinde önemli bir etkidir. Doymuş yağ asitleri ve yüksek yağ içeren diyetle beslenmek hepatositlerde miR-195 ekspresyonunu artırır. Aynı zamanda insülin reseptörleri de miR-195' in direk hedeflerinden biridir. Ektopik miR-195 ekspresyonu insülin reseptörü ekspresyonunu baskılayarak hepatik insülin sinyalini ve glikojen sentezini bozmaktadır. Bu yüzden doymuş yağ asidi ile miR-195 ekspresyonunda oluşan düzensizlik hepatik insülin duyarlılığını olumsuz etkileyerek tip-2 DM' ye sebep olabilmektedir (96,97). Hiperglisemi durumunda up-regüle olarak ekspresyonunda değişiklik olması miR-195' in tip-2 DM patogenezinde etkili olduğunun bir göstergesidir. Ayrıca miR-195, pankreas β hücrelerinden insülin sentezlenmesinde ve pankreas transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonlarını inhibe ederek pankreas gelişimini düzenlemede de önemli role sahiptir (98,99). **Joglekar ve ark.' nın** (100) farelerde yaptığı çalışmada ise yenilenen pankreas hücrelerinde antisense miR-195 inhibitörü kullandıklarında, pankreas gelişimi esnasında hormon üreten hücrelerde azalma olduğunu tespit etmişlerdir.

Hücre çoğalması ve farklılaşmasında önemli olan miR-195 adiposit farklılaşmasında da etkilidir. Preadiposit ve adipositlerdeki farklı ekspresyonu lipid birikimi ve adiposit farklılaşmasında rolü olduğunu ortaya koymaktadır. miR-195 mimikleri zorlu ekspresyonu lipid birikimini baskılar ve peroksizom proliferatör-aktive reseptörleri gama (PPAR- γ ; peroxisome proliferator-activated receptors-gamma) gibi adiposit belirteçlerinin ekspresyonunu baskılar. Tersine miR-195 ekspresyonunu inhibe etmek lipid birikimine ve adiposit belirteçlerinin

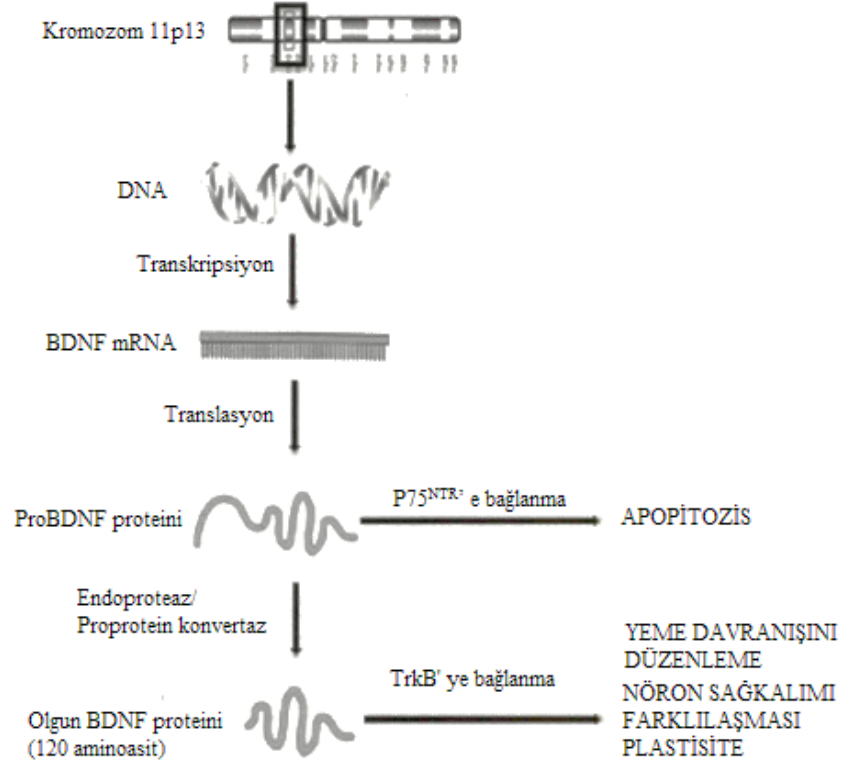
ekspresyonuna neden olur. Yapılan çalışmalara göre pre-adipogenik belirleyici olan çinko parmak protein 423 (Zfp 423; zinc finger protein 423) genini hedef alan miR-195 adiposit farklılaşmasını baskılar. miR-195 mimik ekspresyonunda artış Zfp 423 ekspresyonunu baskımlarken, anti-miR-195 ise ekspresyonunu arttırır. Yani obez yağ dokusunda Zfp 432 ve anti-adipogenik olan miR-195 arasında ters korelasyon olması obezite patogenezinde miRNA' ların etkisi olduğunun bir göstergesidir (95).

MiR-195 insülin duyarlılığı ve adipogenezin yanısıra iştah düzenlemesinde de önemli role sahiptir (101). İştah düzenleme fonksiyonunu BDNF mRNA' sını hedef olarak göstermektedir. MiR-195, BDNF üzerinden akson hedef tanıma, nöroblast çoğalmasının negatif düzenlenmesi, büyüme faktörü aktivitesi, metabolizmanın düzenlenmesi, mekanoreseptör farklılaşması, dendrit morfogenezi, nöron farklılaşmasının pozitif düzenlenmesi, retina programlı hücre ölümü düzenlenmesi, nöron tanıma, sinir sistemi gelişimi, antiapoptoz gibi fonksiyonlarını da gerçekleştirmektedir (93). **Mellios ve ark.**'nın (102) yaptığı çalışmada miR-195' ile BDNF proteini arasında ters korelasyon olduğunu göstereleler de BDNF ekspresyonunun esas düzenleyişinin miR-30a-5p olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yapılan çalışmalar kısıtlı olduğu için miR-195 ile düzenlenen gen ağlarını tespit etmek ve bu miRNA' yı hedef alan tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi için daha ileri araştırmalar yapılmalıdır (93).

2.4.2. BDNF

Nörotrofin ailesi, merkezi ve periferik sinir sisteminde, akson ve dentritlerde büyüme ve nöral sağkalımı arttırmada benzer özelliklere sahip yapısal olarak da birbirine yakın olan, yalnızca omurgalılarda bulunan 4 proteinden oluşmaktadır. Her bir nörotrofin sinyaline spesifik bir Trk ailesi reseptör tirozin kinazlar (Trk A, Trk B ve Trk C) aracılık eder. BDNF, embriyonik gelişme döneminden tüm yaşam döngüsü boyunca santral ve periferik sinir sisteminden salgılanan, 11p13 kromozomunda yer alan, BDNF geni tarafından kodlanan, nörotrofin ailesinin bir üyesidir. İlk üretilen immatür formu parçalanarak en son 120 aminoasitten oluşan olgun formu üretilir. BDNF proteini hücre yüzeyinde yer alan 2 farklı reseptöre bağlanır; TrkB ve P75 nörotrofin reseptör (P75^{NTR}). Olgun BDNF TrkB' ye bağlanması yeme davranışlarını düzenleme, nöronal büyüme, farklılaşma, sinaptik plastisiteyi destekleyen

transkripsiyonel değişikliğe neden olurken, henüz olgunlaşmamış BDNF' nin P75^{NTR}' e bağlanması ise apoptozise neden olur (*Şekil 7*) (14,103,104).



Şekil 7: BDNF sentezi ve etkileri

[(104) Numaralı kaynaktan Türkçeleştirilip düzenleme yapılmıştır.]

BDNF embriyonik gelişme döneminde nöronal öncülerin farklılaşmasını artırma; sinaptik plastisite, hafıza ve öğrenmede önemli role sahip olduğu bilinmektedir (104,105). MSS' de BDNF proteini ve onun reseptörü TrkB, en çok hipokampus ve hipotalamusta eksprese edilmiştir. BDNF ile ilgili obez hayvan modellerinde yapılan çalışmalara göre hipotalamusun yeme davranışı ve glukoz metabolizmasını düzenlediği düşünülmektedir. BDNF özellikle hipotalamusta tokluk ve hipofajiye neden olmaktadır (103,104).

BDNF iki yolla yeme davranışını ve kilo alımını etkilemektedir. İlk yolda direk BDNF' nin spesifik etkisini gösterdiği BDNF reseptörlerinden zengin hipotalamus ve arka beyinde (hindbrain) gıda alımını kontrol eder. İkinci yol ise BDNF dolaylı olarak duygu durum ve dürtüsellikle yeme davranışını düzenleyen

monoamin sistemini etkileyerek yeme davranışını düzenlemesidir. Bu yollarda oluşan bozukluklar hiperfaji ve obezite ile sonuçlanmaktadır. İndirekt mekanizma nöropsikiyatrik bozukluklarda oluşan yeme bozukluklarını en iyi şekilde açıklayan mekanizmadır. Dopamin ve seratoninde azalma, hiperfajiye neden olup obezite riskini de beraberinde getirir (104). Norepinefrin ise hipotalamusta yer alan beta-1 ve alfa-2 reseptörlere bağlanarak yemek yemeyi azaltır (64).

BDNF, enerji dengesini sağlamada da önemli bir yere sahiptir. Enerji alımını düzenlemek için öncelikle VMH' ta etkisini göstererek leptin-POMC sinyal yolağını aktive eder. VMH' ta MCR4 sinyali ve beslenme durumu BDNF ekspresyonunu düzenler. MC4R agonisti BDNF ekspresyonunu arttırırken, açlık azaltmaktadır. BDNF' nin düşük ekspresyonu ise artmış iştah ve obezite ile bağlantılıdır. Farelerde BDNF' nin hipotalamustan %50 ekspresyonu azaltılması durumunda hiperfaji ve obezite görülmektedir. Eğer intraserebroventriküler ya da periferik BDNF infüzyonu yapılırsa bu etkiler geri dönmektedir; yani yemek alımı azalır, enerji harcanması artar. Ayrıca BDNF reseptör (TrkB) geninde oluşan mutasyon da obeziteye neden olabilmektedir (14,106,107). BDNF ayrıca ekstrapotalamik enerji düzenlesinde de etkilidir. Örneğin DVC' e BDNF infüzyonu kalori alımının azalmasına ve kilo vermeye neden olmaktadır. Ayrıca öğrenme ve hafızada önemli bir bölge olan hipokampus iştah açan davranışların öğrenilmesini engelleyebilmektedir. Rodentlerde yapılan çalışma sonuçlarına göre hipokampüste BDNF ekspresyonunda azalma yüksek yağlı besin alımını engelleyemeyip obeziteye neden olduğu tespit edilmiştir (104).

BDNF ekspresyonun düzenlenmesinde bir diğer önemli faktör leptindir. Leptin VMH' da BDNF ekspresyonunu arttırmaktadır. Bunu 2 yolla yaptığı düşünülmektedir. Birinci yol; leptinin VMH' ta yer alan nöronları dolaylı yoldan etkiler. Dolaşımda yer alan leptin ARC nöronlarında VMH' ı MC4R vasıtasıyla uyaran α -MSH üretimine neden olur. Yani leptin melanokortin yolula VMH' ta BDNF ekspresyon artışına neden olabilmektedir. Diğer bir olasılık ise leptinin direk VMH' ta yer alan leptin reseptörlerine etki ederek BDNF ekspresyonunu arttırmasıdır. Ancak leptinin BDNF ekspresyonunu direk mi indirek mi arttırdığı henüz net değildir (108).

BDNF' nin bir diđer etkisi kan glukoz düzeyini dűşürmektir. BDNF' nin hipoglisemik etkisi sadece hipofajiye bađlı deđildir, aynı zamanda farelerde yapılan alıřmalar BDNF' nin hiperglisemi ve insűlin direncini dűzelttiđini ortaya konmuřtur. Özellikle hipoglisemik etkisi genç ve hiperinsűlinemik olan farelerde yařlı farelere göre daha gűlű olduđu tespit edilmiřtir. BDNF' nin hipoglisemi etkisinin grűlebilmesi için mutlaka insűlin olmalıdır, unkű insűlinin etkisini arttırmaktadır. Ayrıca BDNF' nin ventroserebroventrikűler uygulanması sonrası BDNF' nin glukoz ve enerji metabolizmasını dűzenleme etkisi gözlendiđinden dolayı, BDNF' nin esas etki ettiđi bölgenin hipotalamus olduđu da desteklenmiřtir (103).

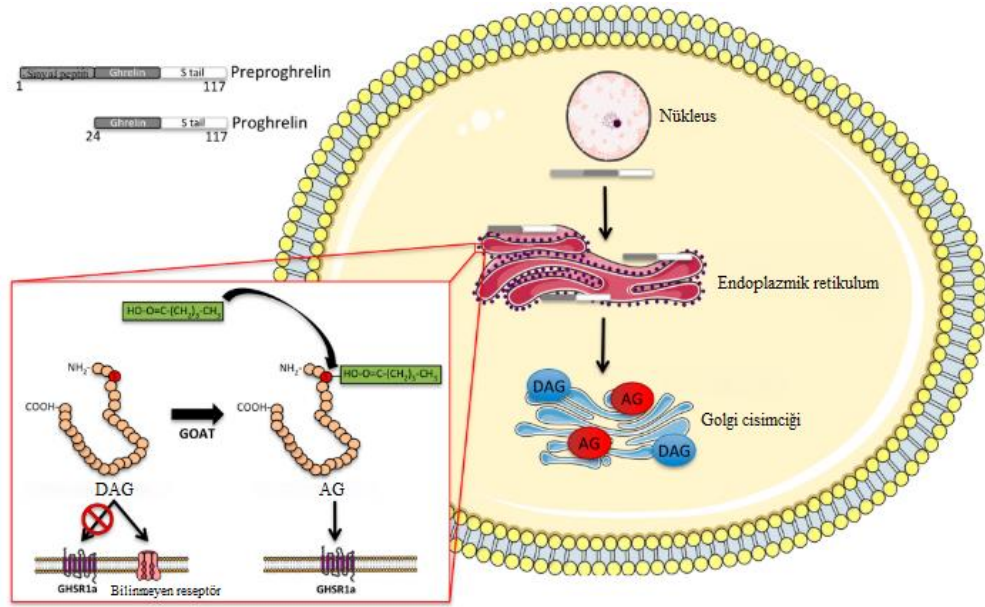
İnsanda yapılan çalıřmalar genelde serumda BDNF analizi ile yapılmaktadır. unkű BDNF kan beyin bariyerini serbestçe geçebildiđinden dolayı serum seviyeleri MSS' deki seviyesini yansıtabilmektedir. Serum dıřında BDNF gen analizi, lűm sonrası çalıřmalar ya da grűntűleme yöntemleri ile BDNF deđerlendirmesi yapılabilir (104). İnsandaki BDNF ile ilgili veriler hayvandan elde edilen verilere göre nispeten daha kısıtlıdır. Heterozigot BDNF gen delesyonu olan WAGR (Wilms' tűmőr, aniridi, genitoűriner anomali, mental retardasyon) sendromu olan bireylerde bebeklik sonrası obezite grűlmektedir. İnsanda yapılan bazı çalıřmalarda ocuk ve eriřkinlerde VKİ ile serum BDNF dűzeyleri arasında ters bir iliřki olduđu bulunmuřtur (106). **Stanek ve ark.**'nın (109) yaptıđı çalıřmada ise yine BDNF ve iřtah arasındaki ters iliřki desteklenmiřtir, ancak serum BDNF dűzeyi ile yař, diyet alışkanlıkları ve vűcut yapısı arasında anlamlı bir iliřki bulunamamıřtır. Anormal yeme davranıřları ve ađırlık dűzenlemesiyle BDNF arasındaki iliřkiyi arařtıran çalıřmalara göre yetiřkin obez bireylerde BDNF dűzeyi yűksek iken; bulimia nevroza ve anoreksiya nevroza gibi yeme bozukluđu olan hastalarda dűřuk tespit edilmiřtir (104).

Beyindeki BDNF salınımı ve etkilerinin dűzenlenmesinde miRNA' ların etkisinin olduđuna dair kanıtlar da ortaya çıkmıřtır. Serebral korteksteki BDNF' nin birincil kaynađı olan piramidal nőrnlarda bir RNAaz III endoribonűkleaz olan miRNA biyosentezinde önemli role sahip, aynı zamanda eIF2c gibi RNA indűkleyici baskılama kompleksinin (RISC: RNA-induced silencing complex)' in bir parçası

olan Dicer ekspresyonu yüksektir. Özellikle bu durum miRNA' nın hedef mRNA' ya bağlanmasında önemlidir (14). **Mellios ve ark.**' nın (102) yaptıkları çalışmaya göre hem miR-30a-5p hem de miR-195' in, 11p13 kromozomu üzerinde BDNF 3'-UTR' deki proksimal poliadenilasyon bölgesindeki spesifik dizileri hedef aldığı ve erişkinde 3. Katmandaki piramidal nöronlarda fazlaca yer alan miR-195, miR-30a,b,c, miR-103/107, miR-191 ile BDNF düzeyleri arasında ters korelasyon olduğunu belirtmişlerdir.

2.4.3. Ghrelin

İştah regülasyonunda önemli bir diğer faktör olan ghrelin ilk defa Kojima ve ark. (110) tarafından 1999 yılında keşfedilmiştir. Ghrelin adı, Hint-Avrupa dilleri ailesinde gelişmek anlamına gelen “*ghre*” sözcüğünden türetilmiştir. İnsan ghrelin geni 3. kromozomda yer alır ve 4 ekzon, 3 introndan oluşur. Ağırlıklı olarak hipotalamus ve hipofizde yer alan GHS-R1a için endojen bir ligand olarak tanımlanan, oreksijenik peptit yapılı bir hormon olan ghrelin, 117 aminoasitli pre-proghrelinden post-translasyonel kesimle üretilir. Olgun ghrelin 28 aminoasitten oluşmaktadır. GHS-R1a' ye bağlanabilmesi ve kan beyin bariyerini geçebilmesi için post-translasyonel olarak yapısına açıl (oktanik asit) eklenmesi gerekmektedir. İlk üretilen DAG' e 3. aminoasitteki serin rezidüsüne endoplazmik retikulumda; ağırlıklı olarak mide, bağırsak ve pankreasta eksprese olan ghrelin-O-açıltransferazla (GOAT) açıl grubu eklenerek AG üretilir (**Şekil 8**). Genel dolaşımında AG, karboksilesteraz ve butirilkolinesteraz gibi çeşitli esterazlar tarafından hızla parçalanır, AG' nin yarı ömrü kemirgenlerde 10-30 dakika, insanlarda 4 saate kadar değişir. Bu peptit çoğunlukla gastrik fundusta submukozal tabakada yer alan X/A benzeri hücreler olarak bilinen ayrı bir endokrin hücre topluluğu tarafından üretilse de duodenum, jejunum, kolon, hipofiz, hipotalamus, pankreas, akciğer, böbrek, kalp, gonadlar, adrenal korteks, plasenta gibi birçok dokuda da üretilir. GH salınımının stimülasyonuna ek olarak, iştah ve gıda alımını uyararak yağ depolanmasını ve kilo alımını artırır; enerji dengesinin düzenlenmesi ile de ilişkilidir (110–117).



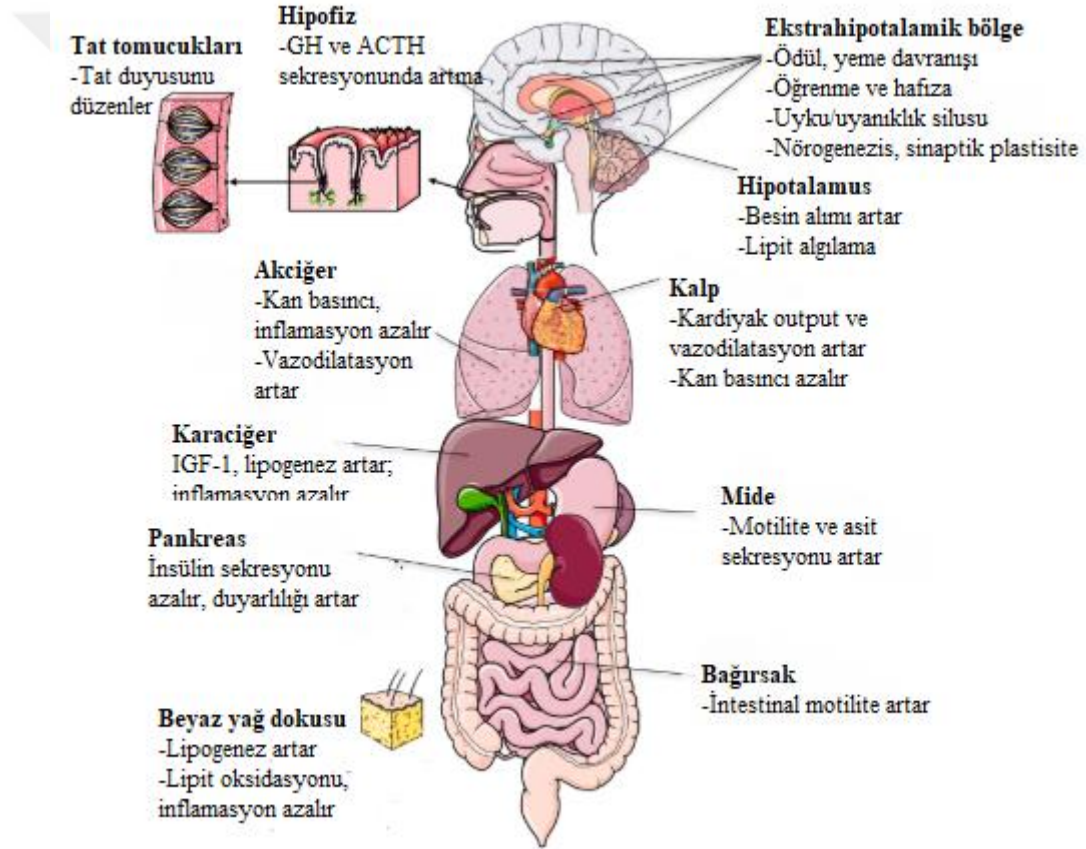
Şekil 8: Ghrelinin hücre içi süreci

[(113) numaralı kaynaktan Türkçeleştirilmiştir.]

Ghrelinin 2 ana formundan biri de DAG' dir. Ghrelinin, endokrin, metabolik, oreksijenik ve enerji dengesindeki fizyolojik etkilerinin birçoğu için ghrelinin açılması gerekli olmakla birlikte, bazı çalışmalar DAG' nin de metabolik etkilerinin olduğunu göstermektedir. DAG, özellikle beyinde GHS-R ve AG' den bağımsız mekanizmalarla beslenme, adipozite ve glikoz metabolizmasını etkilediği bildirilmiştir. Bununla birlikte bazı çalışmalara göre DAG, AG' nin beslenme üzerine etkisini antagonize ettiği ve AG' nin serum seviyesini güçlü bir şekilde baskıladığı bildirmektedir. Ayrıca insülin regülasyonunda DAG' in daha spesifik olabileceğini düşündüren veriler de elde edilmiştir. Bazı yeni kanıtlar DAG' nin spesifik olarak HDL' ye bağlandığını, buna karşın AG' nin tüm lipoproteinlere eşit derecede bağlandığını göstermektedir. Son yıllardaki veriler, AG ve DAG arasındaki etkileşimlerin yanı sıra AG ve insülin arasındaki etkileşimin, obezite, tip-2 DM ve metabolik sendrom gibi durumlara sahip hastalarda enerji dengesinde ve insülin direncinde önemli olduğunu gösterdi. DAG uygulanması AG seviyelerinde azalma ve insülin duyarlılığında artışa neden olarak glisemik duruma iyi yönde etki göstermektedir. AG/DAG oranında artış, DAG eksikliği; obezite, DM ve metabolik sendrom ile bağlantılı olduğunu belirten yayınlar olsa da aynı peptidin iki ayrı

formunun enerji dengesinin düzenlenmesinde tam olarak nasıl etkileştiği hala araştırmaya açık bir konudur (66,113,115,117–120).

Ghrelinin büyüme hormonu salıncı etkisinin yanısıra hipotalamik aktivitesi de dahil olmak üzere birçok eylemi bulunmaktadır. Hipofiz gonad aksını, uyku-uyanıklık siklusu, stres ve anksiyete durumunu etkiler, iştahı ve yağ miktarını artırır, kahverengi yağ dokusunda ısı üretimini sağlar, mide motilitesini ve asit sekresyonunu kontrol eder, tat duyusunu düzenler; kardiovasküler sistem, immun sistem ve neoplastik hücelere de etkisi mevcuttur (*Şekil 9*) (113,114).



Şekil 9: Ghrelinin fizyolojik etkileri

[(113) numaralı kaynaktan Türkçeleştirilmiştir.]

Mide ve ince bağırsakta üretilen ghrelinin, endokrin hormon gibi dolaşıma geçerek ghrelinin reseptörü içeren gastrik vagal afferentlerine ya da kan beyin bariyerini geçerek besin alımını kontrol eden hipotalamustaki ARC' deki NPY/AgRP nöronlarına etki ederek iştahı uyarır. Bariyatrik cerrahi esnasında vagotomi uygulamak ghrelinin aracılı besin alımını inhibe etmektedir. Ayrıca ghrelinin ARC' de

yer alan POMC nöronları üzerine de inhibitör etkisi bulunmaktadır. Ancak ARC' de yer alan 2 nöron grubunda etkisini gösterirken aynı GHS-R' nin aracılık edip etmediği belirsizliğini korumaktadır. POMC nöronları üzerine etkisinin GABA aracılığıyla olan sinaptik uyarı kaynaklı olduğu düşünülmektedir (66,118,120). Periferik ghrelin üretiminin yanısıra merkezi etkiyi kontrol etmek adına ghrelin 3. ventrikül yakınlarında ARC ve PVN arasında yer alan nöronlardan da üretilmektedir. Merkezde üretilen bu ghrelinde periferden hipotalamusa gelen ghrelin gibi ARC' deki NPY/AgRP ve POMC nöronlarını etkilemektedir (121).

Ghrelin oreksijenik etkisini hipotalamik ARC' de NPY ve AgRP ekspresyonunu artmasına neden olan Sirtuin 1/p53 ve AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK; AMP-activated protein kinase) yollarının düzenlenmesiyle gerçekleştirir (112). Ghrelin NPY/AgRP nöronlarında hücre içi enerji sensörü olan AMPK seviyelerini artırır. AMPK da ATP tüketen yolları durdurur, yağ asidi oksidasyonu ve glikoz alımı gibi ATP üreten yolları ise aktifler. Ghrelin AMPK seviyelerini arttırmak için tümör baskılayıcı gen olan p53 ile etki eden deasetilaz Sirtuin 1'i GHS-R ile aktifler. Bu yolu bloke etmek ghrelinin santral oreksijenik etkisini inhibe eder (113). Ayrıca ghrelinin memeli hedefi rapamisin (mTOR; mammalian target of rapamycin) sinyal yolunun hipotalamik düzenlenmesinde keskin bir yükselişi tetikleyerek NPY ve AgRP ekspresyonunda artış gözlenmesine neden olur. mTOR ve ghrelin/GOAT ekseninde de karşılıklı etkileşim söz konusudur (112). Ghrelin AMPK yolunu hipotalamus VMN' de yer alan GHS-R aracılığı ile aktiflerken, mTOR sinyal yolunu ise ARC' de yer alan GHS-R aracılığı ile aktifler. NPY ve AgRP ekspresyon artışı ARC' de gerçekleşir(115). Ghrelin santral olarak verildiğinde PVN ve DMN gibi iştahta önemli olan hipotalamik çekirdekte, beyin sapındaki AP ve NTS' da c-fos aktivasyonuna neden olur. Farelerde gastrik vagal afferent sinir blokajı ghreline bağlı besin alımını, ARC' de c-fos ekspresyonundaki artışı engeller. Bu etki sayesinde bu yolağın ghrelinin bazı oreksijenik etkilerini gösterdiği yol olduğu anlaşılmaktadır (15).

Asakawa ve ark. (122) DAG' nin enerji dengesi, gıda alımı, mide boşalması, hipotalamusta c-fos ekspresyonu ve hipotalamik nöropeptit ekspresyonuna olan etkisini araştırmak amaçlı farelere DAG uygulaması yaptıkları çalışmaya göre DAG, hipotalamusta ARC ve PVN üzerine etki ederek gıda alımını, vücut ağırlığını, yağ

kütlesini, büyüme hızını ve mide boşalma oranını azaltmakta; AG' nin santral etkisini antagonize etmektedir. Yani negatif enerji dengesine neden olmaktadır. **Inhoff ve ark.'** nin (123) AG ve DAG' nin ARC' deki gıda alımı ve nöronal aktiviteyi (c-fos ekspresyonunu) değerlendirmek için aç olmayan farelere intraperitoneal AG ve DAG uyguladıkları çalışmada DAG besin alımında tek başına etkili değilken, AG ile beraber verildiğinde AG' nin etkilerini antagonize ettiğini göstermişlerdir.

Plazma ghrelin düzeyini kontrol eden faktör besin alımıdır; iştah ve sindirim sekresyonlarını arttırmak için açlıkta ve yemekten önce hipotalamusta düzeyi artar, yemekten sonra düzeyi düşer. Yani ghrelin yemeyi başlatma ve tokluk induksiyonunda önemli rolü vardır. Ayrıca; deneysel olarak, ghrelinin kronik kullanımı hiperfajiye neden olarak yağlanmayı arttırmaktadır (111,112). Ghrelinin plazma düzeyi ile VKİ, adiposit boyutu, plazma insülin düzeyi, plazma glukoz düzeyi ve plazma leptin düzeyi arasında negatif korelasyon vardır, ayrıca anoreksiya nervoza ve kaşekside düzeyi artar. Negatif enerji dengesi durumunda ghrelin up-regüle olurken, pozitif enerji dengesinde down-regüle olur. Obezitede ghrelin düzeyi azalırken, diyetle kilo kaybında plazma ghrelin düzeyi artar; bu da ghrelinin uzun dönemde vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli rolü olduğunu düşündürmektedir (111,112,114,118,120).

Ghrelinin insülin sekresyonu üzerine de etkisi mevcuttur ve bu konu hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Hayvan çalışmalarının sonuçları çelişkili olsa da insan çalışmalarına göre ghrelinin insülin sekresyonu ve glukoz metabolizması üzerine etkileri vardır. Ghrelin, insülinle zıt etkiye sahip olan glukagon salgılanmasını arttırırken, insülin sekresyonunu inhibe ederek kan glukoz düzeyinin artmasına neden olur. Ayrıca glukoneogenez ve insülinin uyardığı glikojen sentezini sınırlar. Diyabetik fare modellerinde ghrelinin baskılanması açlık insülinini ve glisemiye azaltır ve glukoz toleransını düzeltir (112,114). **Broglia ve ark.'** nin (124) AG ve DAG' nin 6 genç gönüllüye uygulanarak metabolik etkilerini gözlemledikleri çalışmada; AG tek başına uygulandığında insülin seviyelerinin baskılandığı; glukoz, GH, prolaktin, adrenokortikotropin ve kortizol seviyelerinde ise artış tespit edildi. Bu çalışmaya göre DAG' nin tek başına uygulanması herhangi bir etkiye sahip değil iken, AG ile beraber uygulandığında ise AG' ye insülin ve glukoz cevabının DAG

nedenli azaldığı tespit edilmiş. Yani DAG metabolik olarak aktiftir ve AG' nin insülin ve glukoz metabolizması üzerine etkilerini baskılayabilmektedir.

Bariyatrik prosedürlerin ghrelin sekresyonu üzerine değişken etkileri bulunmuştur. Gerek yapılan çalışmaların örneklem grubunu küçük olması gerek yapılan cerrahi işlemin ghrelinin yoğun olarak üretildiği gastrik fundusa ve olan etkisinin farklı olmasının buna sebep olduğu düşünülmektedir (116). Yapılan çalışmalarda göre RYGB ve vertikal SG sonrasında ağırlıklı olarak daha çok ghrelin seviyelerinde azalma olduğu bulunmuştur (46,125). SG' sonrası ghrelinde azalma hem yapılan cerrahi işleme bağlı olarak midede ghrelin üreten X/A benzeri hücreler de azalmasıyla hem de GOAT aktivitesinde gözlenen inhibisyon nedeniyle gerçekleşmektedir. Aynı zamanda alınan besin miktarı azaldığından dolayı mTOR aktivitesi de inhibe olur. SG ve ghrelin ile ilgili yapılan çalışmalara göre glukoz metabolizmasındaki düzelmenin ghreline bağlı olduğu düşünülmektedir (112). Yapılan çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak düşük ghrelin düzeylerinin, RYGB ve LAGB gibi bazı cerrahi kilo kaybı prosedürlerinin kilo verme başarısına katkıda bulunabileceği söylene de, bu oreksijenik hormonun bariyatrik cerrahi sonrası davranışı halen tartışılmaktadır (111). Ayrıca ghrelinin obezite etyolojisindeki rolü de net açıklanamamıştır (120). Bu yüzden bariyatrik cerrahi yapılan hastalarda ghrelin önemli bir araştırma konusudur.

2.4.4. Leptin

Tüm metabolizmada önemli role sahip olan ve esas olarak beyaz adipositlerde üretilen ve dolaşıma salınan; bir miktar plasenta, mide epiteli, hipofiz, hipotalamus, iskelet kası, kemik, meme bezinde de üretilen, adiponektinlerden biri olan tokluk hormonu leptin öncelikli olarak hipotalamusu etkileyerek uzun dönem enerji dengesi ve ağırlık kontrolü, besin alımı, lipid ve glukoz metabolizması inflamasyonda etkisi bulunmaktadır. Adipokinlerin seviyelerinde yaşanan değişiklikler tip-2 DM, obezite, insülin direnci, KVH ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Son yapılan çalışmalar özellikle leptinin enerji dengesi ve gıda alımı arasındaki ilişkiye odaklansa da henüz metabolik hastalıklardaki mekanizmaları net olarak aydınlatılamamıştır (46,64,126–129).

Leptin kelimesi Yunanca zayıf anlamına gelen ‘Leptos’ tan gelmektedir. Bu proteinin eksprese olduğu insanda 7. Kromozomun uzun kolunda (7q31) yer alan Ob/Leb geni 1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından izole edilmiştir. Yarı ömrü 30 dakika olan leptin yağ kitlesi ile orantılı olarak beyaz yağ dokusunda yer alan adipositler tarafından, diurnal ve pulsatil, gece pik yapacak şekilde salgılanır. Salgılanma paterni endojen sirkadyan ritme bağlı değil, gündüz beslenmesine bağlıdır. Ancak leptin düzeyleri alınan gıdayı takiben akut bir şekilde değişiklik göstermez. Ayrıca dolaşımda yer alan leptin konsantrasyonu VKİ ve vücutta var olan yağ miktarı ile ilişkilidir. Yağ miktarı arttıkça leptin düzeylerinin artmasına neden olarak yemek alımını azaltır (15,126–131). Leptin miktarını etkileyen başka faktörler de vardır; insülin, glukokortikoidler ve prolaktin leptin yapımını uyarırken, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğukta kalmak ve katekolaminler leptin yapımını durdurur (128).

Ob geni, 16 kDa molekül ağırlığında 167 amino asitten oluşan peptit yapılı leptini kodlar. 167 amino asitten oluşan bu yapı ileri düzenlemelerle 146 amino asitlik yapıya dönüştürülür. Prolaktin, büyüme hormonu, interlökinlerin (interlökin 6, 12 ve 15) de yer aldığı tip-1 sarmal sitokin ailesinde yer alır ve yapısal olarak benzerdir. Leptin, birbirine antiparalel dörtlü helikal yapıdadır ve fonksiyonunda önemli yeri olan disülfid bağları içerir (126,130,132). Leptin reseptörleri LepR geni tarafından kodlanmaktadır. Gende alternatif splicing sayesinde üretilen farklı mRNA ile Ob/Ra, Ob/Rb, Ob/Rc, Ob/Rd, Ob/Re ve Ob/Rf olmak üzere sınıf 1 sitokin reseptör ailesinden olan 6 farklı izoformda reseptör sentezlenir. Leptin etkisini izoformlarda uzun yapılı LEPRb aracılığıyla gerçekleştirir. Leptin reseptörleri hücre içinde sitokin reseptörlerinden sitoplazmik janus kinaz ailesi (JAK2) ile etkileşim halindedir. JAK aracılığı ile de spesifik transkripsiyon faktörlerinin transkripsiyonun sinyal iletilicileri ve aktivatörleri (STAT3; signal transducer and activator of the transcription 3) ailesinin fosforilasyonuna neden olarak hücre içi etkisini gösterir (57,126,130,133).

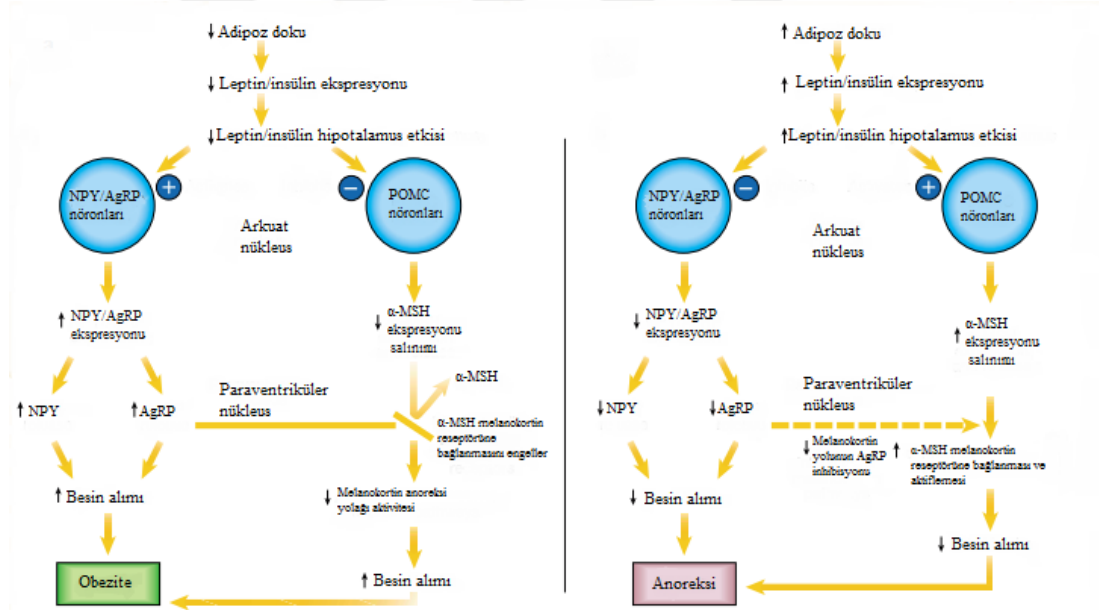
Leptin plazmada serbest ya da plazma proteine bağlı olarak bulunur. Biyolojik olarak aktif olan formu serbest formudur. Obez bireylerde yapılan çalışmalara göre serbest formun çok daha fazla miktarda olduğu tespit edilmiştir. Bu

da obezitenin asıl nedeninin leptin direnci olduğu hipotezini destekler bir bulgudur (128,133). Bunun yanısıra leptin ya da LEPRb eksikliği fare ve insanlarda hiperfaji, enerji harcanmasında azalma ve obeziteye neden olmaktadır (57).

Leptinin santral etkisinden sorumlu olan Ob/Rb izoformu uzun reseptörlere sahiptir ve hipotalamustaki beslenme merkezinde yoğun bir şekilde eksprese edilerek hücre içi sinyal iletiminde görev alır. Bu yüzden bu reseptör beslenme davranışı ve metabolizma hızını ayarlamakta daha önemlidir. Ob/Ra reseptörü ise beyin kapillerinde ve koroid pleksusta bolca yer aldığı tespit edildiğinden dolayı özellikle leptinin MSS' ye transferinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Ob/Leb ve LepR geninde olan mutasyon obezite, infertilite ve insülin direncine yol açmaktadır (126,130). Leptin eksikliği olan farelerde obezite görülse de dışardan leptin verilmesi tedavide işe yarar. Konjenital leptin eksikliği olan çocuklarda cilt altı leptin uygulanması yağ kitlesinin, hiperinsülinemiyi ve hiperlipidemiyi azaltırken, obez insanlarda ise sıklıkla leptin seviyesinde yükseklik ve dışardan verilen leptine cevapsızlık söz konusudur. Bu durumun nedeni leptin reseptörünün sinyal iletiminde leptine karşı direnç, kan beyin bariyerinin leptini taşımada sorun ya da leptin salgılayan adipositlerdeki insülin direnci ile ilgili olabileceğinin göstergesidir (15,127,130).

Hipotalamik ARC' de yer alan POMC nöronları ghrelin, leptin ve insülin gibi periferik hormonların enerji dengesini salama etkilerine aracılık eder. ARC' de AgRP ile beraber eksprese olan NPY nöronları POMC nöronları ile sinaptik bağlantı kurarak hem orektik hem de anorektik etki üretebilen bir nöron ağı kurar. Leptin de etkilerini NPY üzerinden gerçekleştirir. Kanda sinyal molekülü olarak yer alan leptin anorektik etkisini sağlayabilmesi için kan beyin bariyerini geçerek ARC' de yer alan POMC nöronlarındaki Ob/Rb reseptörlerine bağlanarak α -MSH' da artış neden olarak NPY/AgRP nöronlarının baskılanmasını sağlayıp bu nöronlardan iştahı arttıran nöropeptitlerin özellikle de NPY' nin salınmasını durdurup anorektik etkisini gösterir. Böylece besin alımını azaltır, tiroid hormonlarının konsantrasyonunu arttırarak ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna neden olarak enerji harcanması ve termogenezi arttırır, yağ kitlesinde azalmaya neden olur. Enerji dengesinin sağlanmasında bu ağın önemi ARC POMC ve AgRP mRNA seviyelerinin açıklık,

diyet nedenli obezite ve leptin uygulamasıyla düzenlenmesi ile kanıtlanmaktadır. Leptin salınımında azalma olduğunda NPY ve AgRP gibi gıda alımına neden olan hormonlar artarken, POMC gibi iştahı baskılayan peptitler azalır (**Şekil 10**). Ayrıca beyin sapında yer alan glukoz algılayan reseptörler, leptin ve insülin reseptörlerinin ekspresyonu hipotalamustaki ile benzerdir. Gastrointestinal sistemden gelen vagal afferent liflerle hipotalamustan gelen sinyallerin entegre edildiği bölge olan NTS' de POMC gibi iştahı düzenleyen nöron grupları bulunmakta, melanocortin ve leptin reseptörleri de eksprese edilmektedir. Bu melanokortin sistemi beyin sapı tarafından algılanan açlık ve tokluk sinyallerini, kısa vadeli enerji varlığı ve uzun vadeli enerji depolama bilgilerinin birleştirip enerji dengesi sağlama açısından önemlidir. Ayrıca DVC' e leptin uygulanması besin alımını inhibe eder. Leptinin bir diğer etkisi de kortikotropin salıyıcı hormonun (CRH; corticotropin releasing hormone) artırmaktır. CRH artışıyla da yine iştahta azalma gerçekleşir (15,128,130,132,134,135).



Şekil 10: Adipozite sinyalinde hipotalamusta yer alan ARC nöronlarının rolü

[(60) numaralı kaynaktan Türkçeleştirilmiştir.]

Enerji dengesinin nöronal düzenlenmesinde önemli yeri olan BDNF ile leptin arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır. Fizyolojik olarak leptin uzun 3'-UTR BDNF mRNA' nın hipotalamik nöron dentritlerinde ekspresyonunu uyarabilir. BDNF mRNA' nın uzun 3' UTR' si kesildiğinde, leptinin yiyecek alımını inhibe etme fonksiyonu bozulmakta, bu da leptin direncine neden olmaktadır, sonuçta ciddi

hiperfaji ve obeziteye yol açmaktadır. Hipotalamik aracılı vücut ağırlığı düzenlemesinde leptin etkisini BDNF' ye bağlayan bu mekanizma üzerinden hipotalamusta BDNF mRNA' nın 3'-UTR ucunun viral ekspresyonunun sağlanmasıyla obezitenin geri dönmesi sağlanabilir (136).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre leptin salınımı yalnızca vücut yağ bileşimine göre gerçekleşmez. Aynı zamanda karbonhidrattan zengin beslenme ve yüksek düzeyde yapılan fiziksel aktivitenin de leptin konsantrasyonunu arttırmada etkilidir. Ayrıca adipoz dokudan leptin sekresyonu insülin ve kortizol tarafından da etkilenmektedir. Yapılan bazı çalışmalara göre artmış insülin konsantrasyonu ile leptin arasında artan yönde bir korelasyon mevcuttur, aynı zamanda leptinin etkisini desteklemektedir. İnsülin leptin konsantrasyonunu dolaylı yoldan artışına neden olurken; yüksek leptin konsantrasyonu, plazma insülin konsantrasyonunu artırıcı etkisi olan NPY salınımını inhibe ederek insülin konsantrasyonunda azalmaya neden olmaktadır. Leptin genindeki mutasyonlarında, azalmış leptin seviyesi olan vakalarda ya da deney hayvan modellerinde insülin direncinin eşlik ettiği DM ve hipertrigliserideminin de dahil olduğu birçok endokrin patoloji görülebilmektedir. Tip-2 DM olan hastalarda yapılan çalışma da ise hemoglobin A1c ile leptin seviyeleri arasında ters korelasyon olduğu tespit edilmiştir (130,132,137). Dışarıdan leptin uygulaması ise hiperinsülinemi, hiperglisemi, insülin direnci, glukoz ve lipid metabolizmasını iyileştirdiği bulunmuştur. Bu yüzden tip-2 DM ve obezite tedavisinde önemli olabilecek özelliğindedir (133).

Leptinin iştah ve enerji dengesini düzenleme gibi santral etkilerinin yanısıra MSS' de dışında bulunan kısa reseptör izoformları aracılığıyla gerçekleştirdiği periferde önemli fizyolojik etkileri de mevcuttur. Ayrıca bazı kanser türlerinde ve transplantasyon sonrası leptin etkili olabilmektedir (**Tablo 8**) (132).

Tablo 8: Leptinin çeşitli sistemlere olan etkileri

<i>Etkilenen Sistem</i>	<i>Hedef</i>	<i>Etki</i>
MSS	Hipotalamus	Besin alımı inhibisyonu, termogenezde artış, adipoz doku kitlesinde azalma
Üreme Sistemi	Hipotalamus, testis, over	Ergenliğin başlama sinyali, üreme fonksiyonunun devamı
Otonom Sinir Sistemi	Sempatik Sinir	Aktivitede artış
	Endotel	Vazodilatasyon
Hematopoetik Sistem	Yolk sac, fetal karaciğer, kemik iliği, kök hücre, lenfosit, megakaryosit	Proliferasyon, farklılaşma ve fonksiyonel aktivasyonun uyarılması
İskelet Sistemi	Epifizyal büyüme plağı	İskelet büyüme faktörü
	Osteoklast	İnhibisyon, kemik kitlesinde artış, rezorpsiyonda düzenlenme
Onkogenez, meme kanseri	Meme kanseri hücreleri	Proliferasyonun uyarılması
Transplantasyon		Transplantın reddi

Vücut ağırlığında azalma olduğunda dolaşımdaki tokluk hormonu olan leptin azalır, bu da açlık hissini tetikler, doyumluk hissini azalır ve enerji harcamasında azalma olur. Bu nedenle, metabolik cerrahi sonrası leptin seviyelerinin düşmesi beklenir. Fakat ilginç bir şekilde düşüş, aynı şekilde beslenen ve kiloları eş olan kontrol grubundan daha fazladır. Metabolik cerrahi geçiren insanlarda önemli kilo kaybı oluşmadan önce plazma leptininde azalma gözlenmesi, leptindeki azalmanın kilo kaybından bağımsız olduğu görüşünü desteklemektedir. Metabolik cerrahiyi takiben leptin düzeylerinde azalma olmasına rağmen, hastalarda düşük leptin seviyeleri ile ilişkili karakteristik yanıtların çoğunu göstermemektedir. Örneğin bu cerrahi sonrası hastalarda azalmış açlık, artmış tokluk hissi görülür. Bu nedenle metabolik cerrahinin leptin duyarlılığında artışa neden olduğu hipotezi düşünülmektedir. Leptin reseptörü olmadığından leptin duyarlılığını ayarlayamayan hayvan modellerinde vertikal SG ve RYGB sonrası kiloda normal azalma görülmüştür. Metabolik cerrahi yapılan hastalarda leptinin azalmasının, pozitif enerji

dengeini sağlayan tipik cevapları sağlayamamasının nedenin belirlenebilmesi için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (46).



3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nun 10/05/2018 tarihli 83045809-604.01.02 sayılı onayı alınarak gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen tüm olgulara, kan alımı öncesinde çalışmayı anlatan bilgilendirme formu verildi ve imzalı onam belgesi alındı.

Çalışma grupları; Haziran 2018-Ekim 2019 tarihleri arasında, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı' na başvuran hastalardan seçildi. Her bireyin ayrıntılı anamnezi alınıp dışlama kriterleri açısından değerlendirdikten sonra bariyatrik cerrahi planlanan 20 hasta (13 hasta SG, 7 hasta RYGB) hastalarla benzer demografik özelliklere sahip 20 kişi de kontrol grubu olarak toplamda 40 gönüllü çalışmaya dahil edildi. Bariyatrik cerrahi olan ameliyat öncesi (preoperatif) değerlendirilip kanları alınan 20 hasta ameliyat sonrası (postoperatif) 1. ay ve 6. ayda tekrar kontrole çağırılarak kanları alındı.

Çalışmaya katılan her bireyin kilosu, boyu, bel çevresi, kalça çevresi ve kan basıncı ölçüldü. Kilo ölçümü, oda kıyafetleri içinde, aç karnına elektronik tartı ile yapıldı. Boy ölçümü; başa temas eden zemine paralel ince çubuk ile ayak tabanı ve başın en üst noktası arasındaki mesafe ölçülerek yapıldı. Bel çevresi, hasta açken ve nefes verdikten sonra en alt kosta ve spina iliaca anterior superior arası umblikus hizasında en dar çap; kalça çevresi ise arkada gluteus maksimus, önde simfizis pubis üzerinden geçen en geniş çap esnemeyen şerit metre ile ölçülerek santimetre cinsinden kaydedildi. Bu elde edilen verilerle aşağıdaki hesaplamalar yapıldı:

- $VKI = [\text{Vücut ağırlığı (kg)} / (\text{metre cinsinden boy})^2]$
- %Fazla Kilo Kaybı (%EWL; Excess Weight Loss); $[(\text{Başlangıç kilo-Postop kilo}) / (\text{Başlangıç kilo-İdeal kilo})] \times 100$ formülü ile hesaplandı (138).
- İdeal kilo hesabı Miller formülüne göre yapıldı (139). Kadın ve erkekte ideal kilo hesaplamak için kullanılan formüller:
 - ✓ Erkekler için ideal kilo = $55,7 \text{ kg} + 1,39 \text{ kg/1 inç} > 5 \text{ feet}$
 - ✓ Kadınlar için ideal kilo = $53 \text{ kg} + 1,33 \text{ kg/1 inç} > 5 \text{ feet}$
(1 inç = 2,54 cm, 1 feet = 30,48 cm)

3.1.1. Çalışma Grupları

3.1.1.1. Kontrol Grubu

Çalışmaya dahil edilen hastalarla benzer demografik özelliklere sahip olan, VKİ değeri normal (18,5-24,9 kg/m²) olan, herhangi bir ek hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan, yazılı onam veren yaş ortalaması 38,1±8,1 olan 12 kadın, 8 erkek (**Kontrol; n:20**) kontrol grubunu oluşturmaktadır.

3.1.1.2. Vaka Grubu

Morbid obez (VKİ> 40 kg/m²) olan ya da VKİ>35 kg/m² olup obezite ile ilişkili hastalık (tip-2 DM, hipertansiyon, lipid bozukluğu, obstrüktif uyku apnesi vs.) tanısı nedeniyle bariyatrik cerrahi planlanan, yazılı onam veren yaş ortalaması 40,7±11,9 olan 12 kadın, 8 erkek (**Preop; n:20**) bu gruba dahil olmuştur. Çalışmaya dahil olan; SG yapılan 13 hasta ve RYGB yapılan 7 hasta ameliyat sonrası 1. ay (**Postop 1.Ay; n:20**) ve 6. ayda (**Postop 6.Ay; n:20**) kontrole çağırılarak çalışmanın diğer grupları oluşturuldu.

3.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Aşağıda belirtilen özelliklere sahip olan olgular çalışmaya alınmamıştır.

- Ciddi iskemik hastalık (Akut veya geçirilmiş miyokart enfarktüsü ve serebrovasküler olay, daha önceden geçirilmiş peruktan koroner girişim ya da koroner by-pass cerrahisi)
- Enfeksiyon ve otoimmün/inflamatuar hastalıkların akut alevlenme dönemi (Romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı vs.)
- Malinitesi olan ya da malinite hikayesi olan
- Nörolojik hastalık ve ağır psikiyatrik hastalık
- Kronik karaciğer ve böbrek yetmezliği
- Hipertiroidi
- Düzenli steroid/ immunsupresif ilaç alan, hipolipidemik ve onkolojik tedavi alan hastalar
- Alkol kullanımı (Haftada 2' den fazla içki)

- Uyuşturucu madde kullanımı
- Ağır sigara kullanımı (Günde >1 paket)
- Bilgilendirilmiş onam vermeyen/çalışmaya katılmak istemeyen hastalar

3.3. Örneklerin Alınması ve Çalışılan Parametreler

Kontrol ve vaka grubundan kan alımı 8-12 saat gece açlığı sonrasında yapıldı. Ön koldan 1 adet jelli serum tüpüne ve 1 adet K₃ –EDTA (1,6 mg/mL kan) ve proteaz inhibitörü olan aprotinin (50 KIU/mL kan) içeren tüpe (BD, katalog no: 361017) kan alındı. Vaka grubundan numune alma işlemi ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. ve 6. ay kontrollerinde 3 kez; kontrol grubunda ise 1 kez yapıldı. Kanlar alındıktan sonra K₃ –EDTA ve aprotinin içeren tüp bekletilmeden, jelli serum tüpünde ise pıhtılaşma gerçekleştikten sonra 3500 rpm’ de 10 dk +4°C’ de santrifüj edildi. Daha sonra elde edilen plazma örneği AG ve DAG; serum örneği ise miR-195, BDNF ve leptin ölçümü için ependorflara porsiyonlanıp analize kadar -80° C’ de saklandı. Belirtilen bu parametrelerin analizi İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı’ nda yapıldı.

Çalışmaya alınan hastaların İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Fikret Biyal Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı’ nda çalışılan rutin test parametreleri (Açlık kan glukozu, HbA1c, insülin, C-peptit, LDL kolesterol, HDL kolesterol, total kolesterol ve trigliserit) sonuçları laboratuvar bilgi sisteminden alındı. Kan glukoz düzeyi plazma ve serum arasında farklılıklar olabileceğinden dolayı serum glukoz düzeyi “Plazma glukoz (mg/dL) = [-0,137 + (18,951 X serum glukoz (mg/dL) / 18)]” formülü kullanılarak APG düzeyi hesaplandı. İnsülin direncinin değerlendirilmesi, homeostaz model değerlendirmesi (HOMA-IR; Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) [Açlık plazma glukoz (mg/dL) x Açlık insülin (µU/mL)]/405 formülü ile yapıldı.

3.4. Kullanılan Araç ve Gereçler

- Mikropipet
- Sarı ve mavi mikropipet uçları
- Ependorf tüpleri
- Ependorf santrifüj (Hangzhou Allsheng Instruments, Super Mini-14K)
- Soğutmalı santrifüj (Nuve, NF400R)
- Derin dondurucu (Elcold Lab, Haier ULT Freezer)
- Buzdolabı
- Vortex
- Distile su cihazı
- Etüv
- Nanodrop 2000c Spektrofotometre (Thermo Scientific)
- Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR; real time polymerase chain reaction) cihazı (AB Applied Biosystems Step One Plus)
- Otomatik ELİSA cihazı (EL_x800, Bio-Tek Instruments, Inc.)
- Otomatik ELİSA yıkayıcı (EL_x50 Auto Washer, Bio-Tek Instruments, Inc.)

3.5. Yöntemler

3.5.1. MiR-195 Tayini

5 basamaktan oluşmaktadır:

- Total RNA izolasyonu
- RNA miktar ölçümü
- Komplementer DNA (cDNA) sentezi
- Kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonunun (qPCR; quantitative real-time polymerase chain reaction) gerçekleştirilmesi
- $2^{-\Delta\Delta C_t}$ yöntemi ile analiz

3.5.1.1. Total RNA İzolasyonu

Bu aşamada Extract Me miRNA kiti kullanılmıştır (Katalog no: EM12-050)

- miRLys (miRNA Lysis) tamponuna en son konsantrasyon %1 olacak şekilde %100 β -merkaptoetanol eklendi.
- miRW (miRNA wash) tamponuna kit protokolünde belirtilen oranda %99,9 (absolute) etanol eklendi.
- Buharlaşmayı önlemek için tamponların kapakları sıkıca kapatıldı.
- -80°C ' de dondurulmuş serum çalışmadan 1 gün önce -20°C ' e alındı. Çalışmaya başlamadan oda ısısında (37°C ' de) erimesi için beklendi.
- Ependorflara 200 μL serum pipetlendi. Sonrasında 400 μL miRLys tamponu eklenip vorteks yardımıyla iyice karıştırıldıktan sonra 180 sn 14000 g' de santrifüj edildi.
- Elde edilen supernatan, toplama tüpünde yer alan DNA pürifikasyon kolonuna transfer edildikten sonra 180 sn 14000 g' de santrifüj edildi. Filtreden akan materyal ise 1,5 mL steril ependorf tüpüne aktarıldı.
- Ependorf tüpünde yer alan filtrata yarı hacmi kadar %99,9 etanol eklenip vorteks yardımıyla karıştırıldı.
- Elde edilen bu karışım toplama tüpünde yer alan büyük RNA pürifikasyon kolonuna aktarıldıktan sonra 180 sn 14000 g' de santrifüj edildi. Filtrat 1,5 mL steril ependorf tüpüne aktarıldı.
- Filtrata aynı hacimde %99,9 etanol aktarıldıktan sonra vorteksle karıştırıldı. Elde edilen bu karışımın 650 μL ' si toplama tüpünde yer alan miRNA pürifikasyon kolonuna aktarılıp 14000 g' de 180 sn santrifüj yapıldı. Elde edilen filtrat atıldı.
- Artan karışım aynı miRNA pürifikasyon kolonuna aktarılarak 180 sn 14000 g' de santrifüj edilip filtreden akan sıvı atıldı.
- miRNA bağlı minikolonlar hazırlandı.
- Hazırlanan her bir minikolona 500 μL miRW tamponundan eklendi. 14000 g' de 120 sn santrifüj edildi. Filtrat atıldıktan sonra yıkama işlemi 2 kez daha yapıldı.

- Son santrifüj yapıldıktan sonra altta kalan filtrat atılıp, 14000 g' de 240 sn santrifüj yapıldı.
- Santrifüj sonrası toplama tüpü ve filtrat atılıp minikolonlar dikkatli bir şekilde 1,5 mL steril ependorf tüpüne aktarıldı.
- 70 µL elüsyon (miREB) tamponu pürifikasyon minikolon membranının merkezinin üzerine eklenip oda ısısında 120 sn bekledikten sonra minikolonlar 11000 g' de 120 sn santrifüj edildi.
- Minikolonlar uzaklaştırıldıktan sonra ayrıştırılmış miRNA' ların bulunduğu ependorflar -80°C' de bir sonraki basamağa kadar saklandı.

3.5.1.2. RNA Miktar Ölçümü

RNA izolasyonu yapıldıktan sonra Nanodrop Spektrofotometre ile RNA konsantrasyonu tespit edildi. 260 ve 280 nm dalga boyunda optik dansite ölçümü yapılarak her bir örnekteki RNA miktarı hesaplandı.

3.5.1.3. Komplementer DNA (cDNA) Sentezi

Bu basamakta Wizscript cDNA Synthesis Kit (High Capacity, Katalog no:W2211) ve Suarge Biyoteknoloji Firması' nın miRNA qPCR SL Assay Kit içeriğindeki RT primeri (Katalog no: SUA-MIREXs) kullanıldı (**Tablo 9**). İç kontrol (housekeeping) olarak U6 tercih edildi.

İş akışında ilk reverse transkripsiyon (RT) master mix hazırlandı. Daha sonra bu karışım RT için RNA' ya eklendi. En son basamakta ise termal döngüleyicide (PCR cihazı/DNA amplifikatörü) RT reaksiyonu gerçekleştirildi.

RT master mix (10 µL) hazırlama basamakları;

- Kit içeriği çözüldükten sonra son hacim 10 µL olacak şekilde; 4 µL RNAaz içermeyen su, 2 µL reaksiyon tamponu, 1 µL dNTD karışımı, 2 µL RT primer karışımı (1 µL U6 iç kontrol RT, 1 µL miR-195 RT), 1 µL WizScript Rtase karıştırıldı.
- Master mix buz üzerinde hazırlandı.

RT reaksiyonuna hazırlık;

- Sentez öncesi, numunelerde yer alan RNA konsantrasyonları eşit olacak şekilde gerekli hesaplama yapıldı.
- 96 kuyucuklu reaksiyon plate' e toplam hacim 10 µL olacak şekilde RNAaz içermeyen su ve RNA örneği pipetlendi
- Daha sonra her bir kuyuya 10 µL RT master mix pipetlendikten sonra iyice karıştırmak için iki kez pipetlenip tekrar kuyucuğa bırakıldı.
- Plate üzeri kapatıldı.
- Sıvını altta toplanması için ve hava kabarcığını yok etmek için plate kısa süreli santrifüj edildi.
- RT aşamasına geçene kadar plate buz üzerinde bekletildi.

RT aşaması;

- Reaksiyon plate' i termal döngüleyiciye yüklendi.
- 25°C' de 10 dk, 37°C' de 120 dk, 85°C' de 5 dk inkübe edildikten sonra 4°C' de bekletildi.

Tüm bu basamaklardan sonra RT-PCR' da kullanmak üzere RNA' dan tek iplikli cDNA sentezlendi.

3.5.1.4. qPCR (RT-PCR)

Bu basamakta kit olarak RT-PCR için güvenilir ve hızlı analiz yapmayı sağlayan çift zincir DNA' ya bağlanan boya içeren (SYBR green) enzim karışımı olan AmplifyMe SG Universal Mix (katalog numarası: AM02) ve Suarge Biyoteknoloji firmasının miRNA qPCR SL Assay Kit içeriğindeki (Katalog no: SUA-MIREXs) miRNA' ya özgü qPCR primerleri (*Tablo 9*) kullanıldı.

Tablo 9: cDNA sentezi ve qPCR' da kullanılan primer dizileri

Primer	Dizi
Hsa-miR-195 RT	5'-GAAAGAAGGCGAGGAGCAGATCGAGGAAGAAGACGGAAGAATGTGCGTCTCGCCTTCTTTCGCCAATAT-3'
U6 RT	5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTCAT-3'
Hsa-miR-195 İleri (forward)	5'-GGCTAGCAGCACAGAAATA-3'
U6 İleri (forward)	5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3'
Evrensel (universal) geri (reverse)	5'-CGAGGAAGAAGACGGAAGAAT-3'

Kit içeriğinde yer alan SYBR green boyası çift zincir DNA' ya bağlanarak DNA sentezini görünür hale getirir. SYBR green boyası primerler bağlanıp uzama gerçekleştikçe çift zincir DNA' ya bağlanarak floresan ışığa gerçekleşir. İlk döngülerde ışığa az iken, üretim arttıkça floresan ışığa da artar. Bu sayede DNA miktarı tayin edilir (140). Kullandığımız RT-PCR cihazı içerisinde yer alan termal döngüleyici sayesinde DNA çoğaltılır, florimetre sayesinde ise oluşan farklı dalga boyundaki ışıkları ölçer.

İşlem basamakları:

- Kullanmadan önce tüm reaktifler buz üzerinde tamamen çözdürüldü, vorteksle nazikçe karıştırıldı ve kısa süre döndürüldü.
- Reaksiyon reaktifleri buz üzerinde aşağıdaki miktarlarda steril ve nükleaz içermeyen ependorf tüpünde birleştirildikten sonra pipetlenerek hafifçe karıştırılarak qPCR master mix hazırlandı:
 - ✓ 10 µL 2x AmplifyMe SG mix,
 - ✓ 0,6 µL ileri (forward) primer (U6 veya miR-195)
 - ✓ 0,6 µL geri (reverse) primer (evrensel)
 - ✓ 0,4 µL 50x ROX solüsyonu,
 - ✓ 5,4 µL PCR grade su

2 kat konsantre mix; TagNovaHS polimeraz, dNTP' ler, 6mM MgCl₂, PCR enhancer, stabilizatör ve optimize edilmiş tampon içerir.

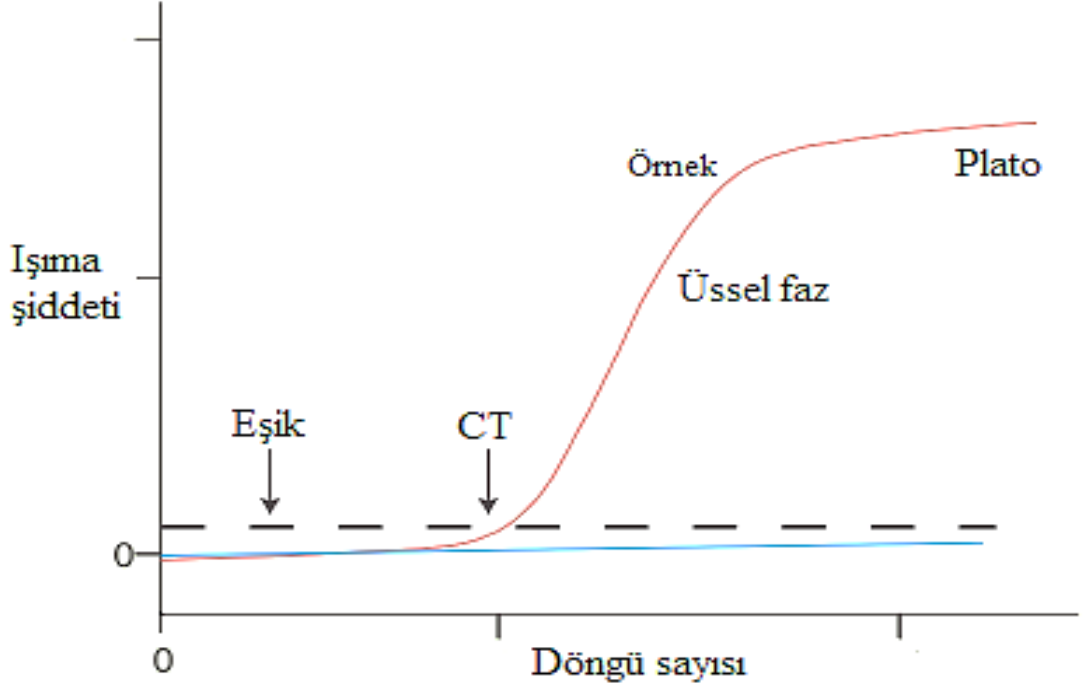
- Hazırlanan bu karışım ve 3 µL cDNA her bir kuyucuğa pipetlenerek son hacim 20 µL' e eşitlendi.
- Her bir örnek iki kez çalışıldı.
- 96 kuyucuklu plate üzeri qPCR folyo ile kapatıldı.
- Hava kabarcıklarını yok etmek ve sıvının altta toplanması için 1-2 dk çevrildi.
- Plate, Step One Plus RT- PCR cihazına aktarılıp qPCR reaksiyonuna başlandı.

PCR koşulları;

- Hızlı döngüleyici modu ve SYBR Green kanalı seçildi.
- Cihaza uygun protokol seçildi:
 - ✓ Aktivasyon için 95°C 20 sn,
 - ✓ Denatürasyon için 95°C 3 sn,
 - ✓ Primerlerin bağlanması (annealing), uzama ve floresans tayini için 60°C 10 sn şeklinde ayarlandı.
- Denatürasyon ve primerlerin bağlandığı (annealing) basamaklar 40 döngü olacak şekilde gerçekleştirildi.
- Erime eğrisi koşulları ise yine cihaza göre 95°C 15 sn, 60°C 1 dk, 95°C 15 sn olarak ayarlanarak istenilen hedef bölgenin çoğaltımının yapıp yapılmadığını anlamak için ve yöntemin özgüllüğünü arttırmak için erime eğrisi analizi yapıldı.

3.5.1.5. Analiz- 2^{-ΔΔCT} Yöntemi

RT-PCR (qPCR); gen ekspresyon düzeyini ölçmek amacıyla yaygın olarak kullanılan, nükleik asitlerin hassas, spesifik ve çoğaltıp miktar tayinini sağlayan güçlü bir yöntemdir. Spesifik bir dizinin tek bir kopyası bile bu yöntemle çoğaltılıp saptanabilir. PCR reaksiyonu bir DNA kalıbının üssel olarak kopyalmasını sağlar. Başlangıçta mevcut olan hedef dizi miktarı ile herhangi bir döngüde biriken PCR ürünü arasında kantitatif bir ilişki bulunmaktadır. Yani başlangıçtaki DNA kalıbı ve oluşan ürün arasında doğru orantı vardır. qPCR' da kantitatif nokta döngü eşiğidir (CT; the threshold cycle). CT; floresan sinyalin minimal tespit limiti yani eşik değeri (the threshold) aşması için gerekli döngü sayısıdır. CT değeri amplifikasyonun üssel olarak arttığı fazın başladığı noktaya denk gelmektedir. Ayrıca, reaksiyon başında ne kadar çok DNA varsa eşik değere o kadar az döngüde ulaşılır. Bir başka ifadeyle CT ile DNA miktarı ters orantılıdır (*Şekil 11*).



Şekil 11: RT-PCR örnek grafiği

[(141) numaralı kaynaktan Türkçeleştirilmiştir.]

qPCR sonrası elde edilen verilerin analizi için 2 farklı yöntem bulunmaktadır. Bunlar; görece/karşılaştırmalı (relative/comparative) ve mutlak (absolute) değerlendirmedir. Bu çalışmada görece değerlendirme kullanılmıştır. Karşılaştırmalı CT ($2^{-\Delta\Delta CT}$) metod olarak da bilinen görece değerlendirmede referans örneğe göre genin ifadesindeki değişim tespit edilir. Bu yöntem ekspresyon seviyesi stabil bir referans gene (internal kontrol gen/house keeping gen) göre normalize ederek hedef örnekte (treated sample) referans örneğe göre (untreated control) göreceli gen ekspresyonunu hesaplamak için direk qPCR' dan elde edilen CT verilerini kullanır. **Tablo 10'** da örnek ve genlerle ilgili çalışma tasarımını göstermektedir (141–143).

Tablo 10: RT-PCR deneysel tasarımı

	Referans örnek	Hedef örnek
Referans gen	A	B
Hedef gen	C	D

İlk adım hedef ve referans gen (housekeeping gen) arasındaki CT farkı tayin edilir.

$$\Delta CT = CT(\text{hedef gen}) - CT(\text{referans gen})$$

Tablo 10' a göre hedef örnek için $\Delta CT = CT_D - CT_B$; referans örnek için $\Delta CT = CT_C - CT_A$ ' dır. $\Delta\Delta CT$ hedef ve referans örneğin ΔCT ' leri arasındaki fark alınarak hesaplanır.

$$\Delta\Delta CT = \Delta CT(\text{hedef örnek}) - \Delta CT(\text{referans örnek}) = (CT_D - CT_B) - (CT_C - CT_A)$$

Daha sonra $2^{-\Delta\Delta CT}$ değeri hesaplanarak referans gene göre normalize edilmiş referans örneğe göre hedef numunede hedef gen ekspresyonunun kat değişimi tayin edilmiş olur. Göreceli gen ekspresyonu referans örnek için genelde 1' e ayarlanır. Çünkü $\Delta\Delta CT = 0$ ve $2^0 = 1$ ' dir. Bu hedef genin referans gene benzer olduğunun da göstergesidir(142,143).

Biz bu çalışmada miR-195 sonuçlarını değerlendirmek için internal kontrole göre normalize edilen CT (ΔCT) değerleri kullanıldı. miR-195 kat değişimini değerlendirmek için de $2^{-\Delta\Delta CT}$ değeri hesaplandı.

3.5.2. Serum BDNF Düzeyi Tayini

Serum BDNF düzeyinin tayininde “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay” (ELISA) yöntemi kullanıldı. (Human BDNF ELISA Kit, Bioassay Technology Laboratory, katalog numarası: E1302Hu; çalışma içi %varyasyon katsayısı (CV; coefficient of variation) <8, çalışmalar arası %CV <10).

3.5.2.1. Yöntemin Prensibi

Bu kitin BDNF' nin serumda kantitatif tayini için kullandığı yöntem sandviç ELISA' dır. İnsan BDNF antikoru ile kaplı kuyucuk içeren plaklara eklenen

numunede yer alan BDNF antijeni, kuyucuklardaki antikora bağlanır. Daha sonra biyotin ile işaretli insan BDNF antikoru eklenir. Bu biyotinli antikor kuyucuklarda yer alan antijene bağlanarak sandviç form (antikor-antijen-antikor) oluşturur. Ortama Horseradish Peroksidaz (HRP) işaretli Streptavidin eklenir ve biyotinli BDNF antikoru bağlanır. İnkübasyon sonrası bağlanmayan Streptavidin-HRP yıkanarak uzaklaştırılır. Daha sonra kuyucuklara substrat çözeltisi eklenir ve BDNF miktarı ile orantılı olarak renk değişikliği gözlenir. Durdurma çözeltisi eklenerek reaksiyon sonlandırılır ve absorbans 450 nm' de ölçülür.

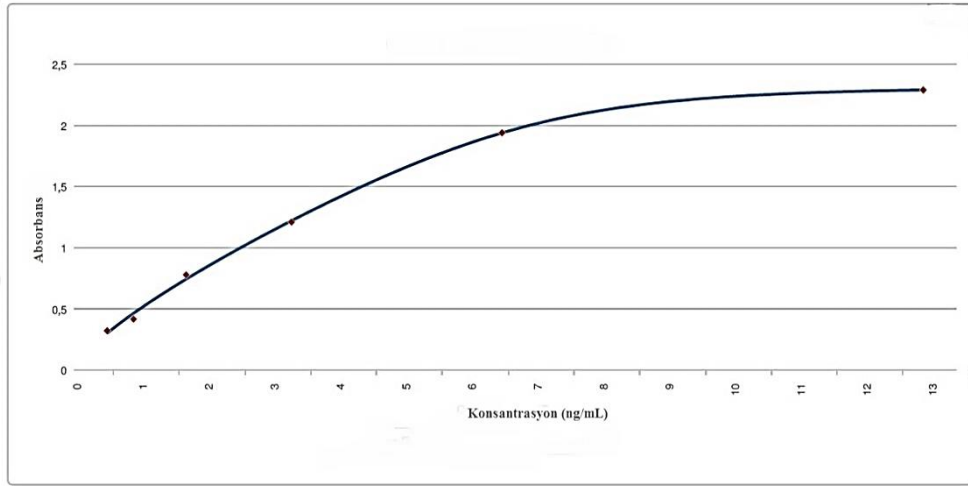
3.5.2.2. Kullanılan Ayıraçlar

- Standart çözeltisi
- BDNF antikoru kaplı 96 kuyucuklu ELISA plağı
- Standart diluenti
- HRP işaretli Streptavidin
- Durdurma çözeltisi
- Substrat çözeltisi A ve B
- Konsantrasyon yıkama tamponu
- Biyotin işaretli insan BDNF antikoru

3.5.2.3. Testin Yapılışı

- Tüm ayıraçlar, standart çözeltiler ve örnekler 30 dakika oda ısısında bekletildi.
- Standart stok çözeltisi hazırlandıktan sonra belirtilen oranlarda seyreltmeler yapıldı.
- Standart kuyucuklarına 50 µL standart pipetlendi. Standart çözeltisi biyotinli antikor içerdiğinden dolayı standart kuyucuklarına antikor eklenmedi.
- Kuyucuklara 40 µL örnek pipetlendikten sonra sırasıyla örneklerin yer aldığı kuyucuklara 10 µL anti-BDNF antikoru, örnek ve standartların yer aldığı kuyucuklara ise 50 µL Streptavidin-HRP pipetlendi. Kuyucuklar karıştırıldıktan sonra plak üzeri kapatıldı. 1 saat 37°C' de inkübe edildi.

- Plak üzeri açılarak, belirtilen oranda konsantre yıkama tamponununun distile su ile seyreltilmiş dilue yıkama tamponu ile 5 defa yıkandı.
- Her bir kuyucuğa sırasıyla 50 µL substrat A ve 50 µL substrat B eklendi. Plak üzeri kapatılarak 37 °C’ de karanlıkta 10 dakika inkübe edildi.
- Her bir kuyucuğa 50 µL durdurma çözeltisi eklendi. Mavi renkten sarı renge dönüşüm gerçekleşti.
- Durdurma çözeltisi eklendikten sonra 10 dakika içinde okuyucu kullanarak 450 nm’ de optik dansite ölçümü yapıldı.
- Standart eğrisi oluşturuldu (*Şekil 12*).
- Örneklerin konsantrasyonu hesaplandı.



Şekil 12: BDNF standart eğrisi

3.5.3. Plazma AG Düzeyi Tayini

Plazma AG düzeyinin tayininde ELISA yöntemi kullanıldı. (Human AG ELISA Kit, Bioassay Technology Laboratory, katalog numarası: E3090Hu; çalışma içi %CV<8, çalışmalar arası %CV<10).

3.5.3.1. Yöntemin Prensibi

Bu kitin AG’ nin plazmada kantitatif tayini için kullandığı yöntem sandviç ELISA’ dır. İnsan AG antikoruna ile kaplı kuyucuk içeren plaklara eklenen numunede yer alan AG antijeni, kuyucuklardaki antikora bağlanır. Daha sonra biyotin ile işaretli insan AG antikoruna eklenir. Bu biyotinli antikor kuyucuklarda yer alan antijene

bağlanarak sandviç form (antikor-antijen-antikor) oluşturur. Ortama HRP işaretli Streptavidin eklenir ve biotinli AG antikoruna bağlanır. İnkübasyon sonrası bağlanmayan Streptavidin-HRP yıkanarak uzaklaştırılır. Daha sonra kuyucuklara substrat çözeltisi eklenir ve AG miktarı ile orantılı olarak renk değişikliği gözlenir. Durdurma çözeltisi eklenerek reaksiyon sonlandırılır ve absorbans 450 nm’ de ölçülür.

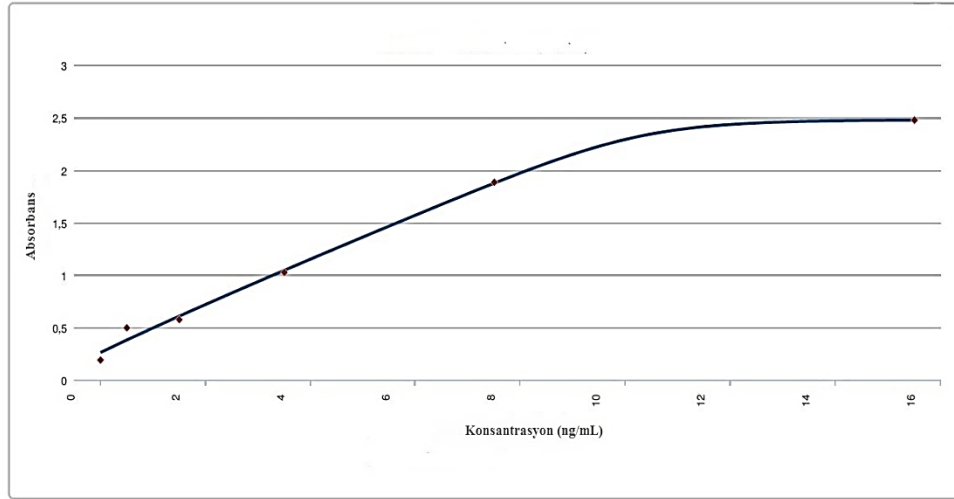
3.5.3.2. Kullanılan Ayıraçlar

- Standart çözeltisi
- AG antikoruna kaplı 96 kuyucuklu ELISA plağı
- Standart diluenti
- HRP işaretli Streptavidin
- Durdurma çözeltisi
- Substrat çözeltisi A ve B
- Konsantre yıkama tamponu
- Biotin işaretli insan AG antikoruna

3.5.3.3. Testin Yapılışı

- Tüm ayıraçlar, standart çözeltiler ve örnekler 30 dakika oda ısısında bekletildi.
- Standart stok çözeltisi hazırlandıktan sonra belirtilen oranlarda seyreltmeler yapıldı.
- Standart kuyucuklarına 50 µL standart pipetlendi. Standart çözeltisi biyotinli antikor içerdiğinden dolayı standart kuyucuklarına antikor eklenmedi.
- Kuyucuklara 40 µL örnek pipetlendikten sonra sırasıyla örneklerin yer aldığı kuyucuklara 10 µL anti-AG antikoruna, örnek ve standartların yer aldığı kuyucuklara ise 50 µL Streptavidin-HRP pipetlendi. Kuyucuklar karıştırıldıktan sonra plak üzeri kapatıldı. 1 saat 37°C’ de inkübe edildi.
- Plak üzeri açılarak, belirtilen oranda konsantre yıkama tamponununun distile su ile seyreltilmiş dilue yıkama tamponu ile 5 defa yıkandı.

- Her bir kuyucuğa sırasıyla 50 µL substrat A ve 50 µL substrat B eklendi. Plak üzeri kapatılarak 37°C’ de karanlıkta 10 dakika inkübe edildi.
- Her bir kuyucuğa 50 µL durdurma çözeltisi eklendi. Mavi renkten sarı renge dönüşüm gerçekleşti.
- Durdurma çözeltisi eklendikten sonra 10 dakika içinde 450 nm’ de optik dansite ölçümü yapıldı.
- Standart eğrisi oluşturuldu (*Şekil 13*).
- Örneklerin konsantrasyonu hesaplandı.



Şekil 13: AG standart eğrisi

3.5.4. Plazma DAG Düzeyi Tayini

Plazma DAG düzeyinin tayininde ELISA yöntemi kullanıldı. (Human DAG ELISA Kit, Bioassay Technology Laboratory, katalog numarası: E4218Hu; çalışma içi %CV<8, çalışmalar arası %CV<10).

3.5.4.1. Yöntemin Prensibi

Bu kitin DAG’ nin plazmada kantitatif tayini için kullandığı yöntem sandviç ELISA’ dır. İnsan DAG antikoruna ile kaplı kuyucuk içeren plaklara eklenen numunede yer alan DAG antijeni, kuyucuklardaki antikora bağlanır. Daha sonra biyotin ile işaretli insan DAG antikoruna eklenir. Bu biyotinli antikor kuyucuklarda yer alan antijene bağlanarak sandviç form (antikor-antijen-antikor) oluşur. Ortama HRP işaretli Streptavidin eklenir ve biyotinli DAG antikoruna bağlanır. İnkübasyon sonrası bağlanmayan Streptavidin-HRP yıkanarak uzaklaştırılır. Daha sonra kuyucuklara

substrat çözeltisi eklenir ve insan DAG miktarı ile orantılı olarak renk değişikliği gözlenir. Durdurma çözeltisi eklenerek reaksiyon sonlandırılır ve absorbans 450 nm’de ölçülür.

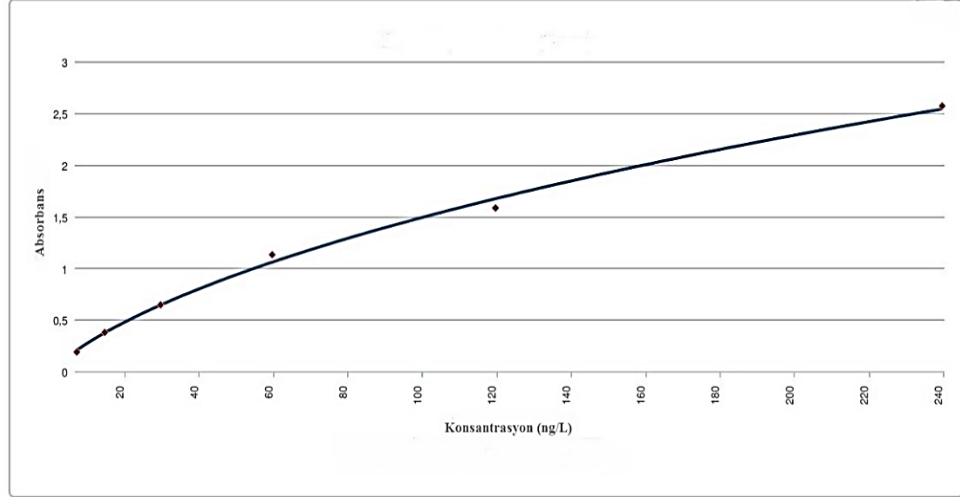
3.5.4.2. Kullanılan Ayraçlar

- Standart çözeltisi
- DAG antikoru kaplı 96 kuyucuklu ELISA plağı
- Standart diluenti
- HRP işaretli Streptavidin
- Durdurma çözeltisi
- Substrat çözeltisi A ve B
- Konsantre yıkama tamponu
- Biyotin işaretli insan DAG antikoru

3.5.4.3. Testin Yapılışı

- Tüm ayraçlar, standart çözeltiler ve örnekler 30 dakika oda ısısında bekletildi.
- Standart stok çözeltisi hazırlandıktan sonra belirtilen oranlarda seyreltmeler yapıldı.
- Standart kuyucuklarına 50 µL standart pipetlendi. Standart çözeltisi biyotinli antikor içerdiğinden dolayı standart kuyucuklarına antikor eklenmedi.
- Kuyucuklara 40 µL örnek pipetlendikten sonra sırasıyla örneklerin yer aldığı kuyucuklara 10 µL anti-DAG antikoru, örnek ve standartların yer aldığı kuyucuklara ise 50 µL Streptavidin-HRP pipetlendi. Kuyucuklar karıştırıldıktan sonra plak üzeri kapatıldı. 1 saat 37°C’de inkübe edildi.
- Plak üzeri açılarak, belirtilen oranda konsantre yıkama tamponununun distile su ile seyreltilmiş dilue yıkama tamponu ile 5 defa yıkandı.
- Herbir kuyucuğa sırasıyla 50 µL substrat A ve 50 µL substrat B eklendi. Plak üzeri kapatılarak 37 °C’de karanlıkta 10 dakika inkübe edildi.
- Herbir kuyucuğa 50 µL durdurma çözeltisi eklendi. Mavi renkten sarı renge dönüşüm gerçekleşti.

- Durdurma çözeltilisi eklendikten sonra 10 dakika içinde 450 nm' de optik dansite ölçümü yapıldı.
- Standart eğrisi oluşturuldu (*Şekil 14*).



Şekil 14: DAG standart eğrisi

- Örneklerin konsantrasyonu hesaplandı.

3.5.5. Serum Leptin Düzeyi Tayini

Serum leptin düzeyinin tayininde ELISA yöntemi kullanıldı. (Human Leptin ELISA Kit, Bioassay Technology Laboratory, katalog numarası: E1559Hu; çalışma içi %CV<8, çalışmalar arası %CV<10).

3.5.5.1. Yöntemin Prensibi

Bu kitin leptinin serumda kantitatif tayini için kullandığı yöntem sandviç ELISA' dır. İnsan leptin antikoru ile kaplı kuyucuk içeren plaklara eklenen numunede yer alan leptin antijeni, kuyucuklardaki antikora bağlanır. Daha sonra biyotin ile işaretli insan leptin antikoru eklenir. Bu biyotinli antikor kuyucuklarda yer alan antijene bağlanarak sandviç form (antikor-antijen-antikor) oluşturur. Ortama HRP işaretli Streptavidin eklenir ve biyotinli leptin antikoru bağlanır. İnkübasyon sonrası bağlanmayan Streptavidin-HRP yıkanarak uzaklaştırılır. Daha sonra kuyucuklara substrat çözeltilisi eklenir ve insan leptin miktarı ile orantılı olarak renk

değişikliği gözlenir. Durdurma çözeltisi eklenerek reaksiyon sonlandırılır ve absorbans 450 nm’ de ölçülür.

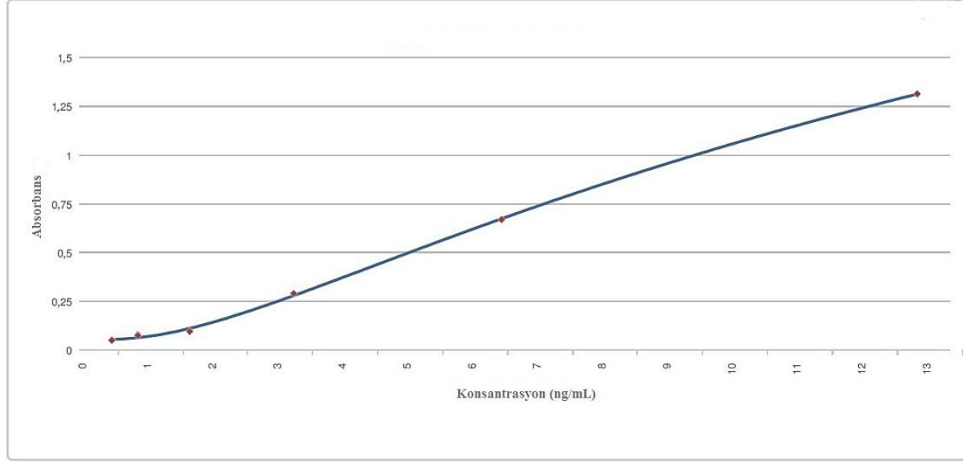
3.5.5.2. Kullanılan Ayıraçlar

- Standart çözeltisi
- Leptin antikoru kaplı 96 kuyucuklu ELISA plağı
- Standart diluenti
- HRP işaretli Streptavidin
- Durdurma çözeltisi
- Substrat çözeltisi A ve B
- Konsantre yıkama tamponu
- Biyotin işaretli insan Leptin antikoru

3.5.5.3. Testin Yapılışı

- Tüm ayıraçlar, standart çözeltiler ve örnekler 30 dakika oda ısısında bekletildi.
- Standart stok çözeltisi hazırlandıktan sonra belirtilen oranlarda seyreltmeler yapıldı.
- Standart kuyucuklarına 50 µL standart pipetlendi. Standart çözeltisi biyotinli antikor içerdiğinden dolayı standart kuyucuklarına antikor eklenmedi.
- Kuyucuklara 40 µL örnek pipetlendikten sonra sırasıyla örneklerin yer aldığı kuyucuklara 10 µL anti-leptin antikoru, örnek ve standartların yer aldığı kuyucuklara ise 50 µL Streptavidin-HRP pipetlendi. Kuyucuklar karıştırıldıktan sonra plak üzeri kapatıldı. 1 saat 37°C’ de inkübe edildi.
- Plak üzeri açılarak, belirtilen oranda konsantre yıkama tamponununun distile su ile seyreltilmiş dilue yıkama tamponu ile 5 defa yıkandı.
- Herbir kuyucuğa sırasıyla 50 µL substrat A ve 50 µL substrat B eklendi. Plak üzeri kapatılarak 37 °C’ de karanlıkta 10 dakika inkübe edildi.
- Herbir kuyucuğa 50 µL durdurma çözeltisi eklendi. Mavi renkten sarı renge dönüşüm gerçekleşti.

- Durdurma çözeltisi eklendikten sonra 10 dakika içinde 450 nm’ de optik dansite ölçümü yapıldı.
- Standart eğrisi oluşturuldu (*Şekil 15*).
- Örneklerin konsantrasyonu hesaplandı.



Şekil 15: Leptin standart eğrisi

3.5.6. Rutin Test Parametreler için Kullanılan Yöntemler

Bireylerin rutin test parametreleri (açlık kan glukozu, insülin, C-peptit, HbA1c, LDL kolesterol, HDL kolesterol, total kolesterol, trigliserit) İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Fikret Biyal Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı’ nda çalışılmıştır.

Glukoz tayini için kullanılan metod heksokinaz yöntemidir (Roche Cobas c702, katalog no: 05168791). Serum glukoz düzeyi; “Plazma glukoz (mg/dL) = [-0,137 + (18,951 X serum glukoz (mg/dL) / 18)]” formülü kullanılarak plazma glukoz düzeyine çevrilmiştir.

İnsülin ve C-peptit tayini için kullanılan yöntem elektrokemilüminesans immün yöntemdir (ECLIA; electrochemiluminescent immunoassay) (Roche Cobas e602, sırasıyla katalog no: 12017547, 03184897).

HbA1c tayini için kullanılan yöntem yüksek performanslı sıvı kromatografisidir (HPLC; high performance liquid chromatography) (Tosoh Automated Glycohemoglobin Analyzer, katalog no: 0021849, 0021850, 0021851).

HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit ve total kolesterol tayini için kullanılan yöntem enzimatik-kolorimetrik metod (Roche Cobas c702, sırasıyla katalog no: 07528582, 07005768, 05171407, 05168538).

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük (minimum), en yüksek (maksimum), frekans (n) ve yüzde (%) değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Bağımsız Örneklem t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde Eşleştirilmiş Örneklem t testi, Wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare testi kullanıldı. Nicel verilerin birbirleriyle olan ilişkisini değerlendirmek için Spearman Korelasyon analizi yapıldı. Verilerin analizinde SPSS 26.0 programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ düzeyi esas alınarak değerlendirildi.

miRNA' da gruplar arası kıyas yapmak ve korelasyon analizi için ΔCT değerleri hesaplandı. miRNA' nın hasta grubunda kontrol grubuna göre göreceli gen ekspresyonun kat değişimini belirlemek için de $2^{-\Delta\Delta CT}$ değeri kullanıldı. Postop 1 ve 6. aydaki miRNA ekspresyonundaki kat değişimini preop değerlerine göre normalize edilerek hesaplanan $2^{-\Delta\Delta CT}$ değerine göre kıyaslandı. Ayrıca postop 6.aydaki ekspresyondaki kat değişimini değerlendirmek için postop 1.aya göre $2^{-\Delta\Delta CT}$ değeri hesaplandı.

4. BULGULAR

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi bölümünde bariyatrik cerrahi olan 20 hasta ve kontrol grubu olarak da 20 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Ameliyat olan 20 hasta ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. ay ve 6. ayda değerlendirilmiştir.

4.1. Tanımlayıcı Özellikler ve Genel Laboratuvar Parametreleri

Kontrol grubu ve vaka grubunun (preop, postop 1. ay ve postop 6. ay) demografik özellikleri *Tablo 11'* de, fizik muayene bulguları *Tablo 12*, *Tablo 13* ve *Tablo 14'* te ve rutin laboratuvar sonuçları ise *Tablo 15* ve *Tablo 16'* da gösterilmektedir.

Tablo 11: Kontrol ve vaka grubunun demografik özellikleri

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ort.±s.s. /n-%	Medyan	Ort.±s.s. /n-%	Medyan	
Yaş (Yıl)	38,1 ± 8,1	37,0	40,7 ± 11,9	40,0	0,432 ^t
Cinsiyet	Kadın	12 60,0%	12 60,0%		1,000 ^{x²}
	Erkek	8 40,0%	8 40,0%		

^t t test / ^{x²} Ki-kare test

Ort.: Ortalama, s.s.: Standart Sapma

Vaka ve kontrol grubunda hastaların yaşları ve cinsiyet dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (*Tablo 11*).

Tablo 12: Kontrol ve vaka grubunun fizik muayene verileri-1

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	P ^{Kontrol}	P ^{preop}	P ^{1.Ay}
Ağırlık (kg)						
<i>Kontrol Grubu</i>	47,3 - 85,0	61,0	64,0 ±10,3			
Preop	92,5 - 164,0	119,3	123,0 ±22,6	0,000 ^m		
Postop 1.Ay	82,7 - 148,5	107,3	109,8 ±20,3	0,000 ^m	0,000 ^w	
Postop 6.Ay	68,9 - 124,0	87,9	92,0 ±16,4	0,000 ^m	0,000 ^w	0,000 ^w
Boy (m)						
<i>Kontrol Grubu</i>	1,53 - 1,85	1,67	1,68 ±0,09			
Vaka Grubu	1,55 - 1,87	1,68	1,69 ±0,10	0,675 ^m		
VKİ (kg/m²)						
<i>Kontrol Grubu</i>	18,9 - 24,8	22,9	22,6 ±1,7			
Preop	35,2 - 63,3	40,9	43,0 ±6,9	0,000 ^m		
Postop 1.Ay	30,9 - 55,3	37,8	38,4 ±6,3	0,000 ^m	0,000 ^w	
Postop 6.Ay	26,3 - 47,1	30,8	32,2 ±5,1	0,000 ^m	0,000 ^w	0,000 ^w
EWL (%)						
Postop 1.Ay	8,6 - 38,1	20,7	23,0 ±7,2			
Postop 6.Ay	37,3 - 76,3	51,7	53,1 ±10,3			0,000 ^w

^mMann-Whitney U test / ^w Wilcoxon test

Min: Minimum, Mak: Maksimum, Ort.: Ortalama, s.s.: Standart sapma

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, EWL: Excess Weight Loss

Vaka grubunda preop, postop 1. ay ve postop 6. ayda ağırlık ve VKİ kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,001$) olarak daha yüksekti. Vaka grubunda postop 1. ayda ve 6. ayda ağırlık ve VKİ preop döneme göre anlamlı ($p < 0,001$) olarak düşüş göstermiştir. Vaka grubunda postop 6. ayda ağırlık ve VKİ postop 1. aya göre anlamlı ($p < 0,001$) olarak düşüş göstermiştir. Ancak kontrol grubuna göre hem ağırlık hem VKİ değerleri 6. ayda anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi (**Tablo 12**).

Vaka grubunda postop 6. aydaki %EWL değeri 1. aya göre anlamlı ($p < 0,001$) olarak daha yüksek tespit edildi (**Tablo 12**).

Tablo 13: Kontrol ve vaka grubunun fizik muayene verileri-2

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	P ^{Kontrol}	P ^{preop}	P ^{1.Ay}
Bel Çevresi (cm)						
<i>Kontrol Grubu</i>	62,0 - 95,5	76,8	77,4 ± 10,4			
Preop	97,0 - 161,0	123,0	126,9 ± 17,9	0,000 ^m		
Postop 1.Ay	95,0 - 150,0	110,0	116,3 ± 15,9	0,000 ^m	0,000 ^w	
Postop 6.Ay	77,5 - 135,5	101,8	103,6 ± 14,4	0,000 ^m	0,000 ^w	0,000 ^w
Kalça Çevresi (cm)						
<i>Kontrol Grubu</i>	88,0 - 107,5	94,5	95,6 ± 5,3			
Preop	115,0 - 176,0	131,0	132,9 ± 15,2	0,000 ^t		
Postop 1.Ay	107,0 - 146,0	124,0	124,4 ± 11,1	0,000 ^t	0,000 ^E	
Postop 6.Ay	102,0 - 141,0	112,8	113,4 ± 10,0	0,000 ^t	0,000 ^E	0,000 ^E

^t t test / ^m Mann-Whitney U test / ^E Eşleştirilmiş Örnekleme t test / ^w Wilcoxon test

Min: Minimum, Mak: Maksimum, Ort.: Ortalama, s.s.: Standart sapma

Vaka grubunda preop, postop 1. ay ve 6. ayda bel çevresi ve kalça çevresi kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,001$) olarak daha yüksek bulundu. Vaka grubunda postop 1.ay ve 6. ayda bel çevresi ve kalça çevresi preop döneme göre anlamlı ($p < 0,001$) olarak düşüş göstermiştir. Vaka grubunda postop 6.ayda bel çevresi ve kalça çevresi postop 1.aya göre anlamlı ($p < 0,001$) olarak düşüş göstermiştir. Ancak her iki değer de 6. ayda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (Tablo 13).

Tablo 14: Kontrol ve vaka grubunun fizik muayene verileri-3

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	P ^{Kontrol}	P ^{preop}	P ^{1.Ay}
Sistolik K.B.(mmHg)						
<i>Kontrol Grubu</i>	93,0 - 135,0	109,5	108,7 ± 9,2			
Preop	91,0 - 169,0	128,0	130,0 ± 19,2	0,000 ^m		
Postop 1.Ay	95,0 - 146,0	129,0	124,1 ± 15,4	0,002 ^m	0,087 ^w	
Postop 6.Ay	108,0 - 140,0	115,0	118,1 ± 10,7	0,003 ^m	0,005 ^w	0,062 ^w
Diastolik K.B.(mmHg)						
<i>Kontrol Grubu</i>	55,0 - 82,0	70,0	68,8 ± 6,9			
Preop	53,0 - 96,0	77,0	76,8 ± 12,1	0,015 ^t		
Postop 1.Ay	54,0 - 95,0	74,0	75,6 ± 10,9	0,024 ^t	0,478 ^E	
Postop 6.Ay	50,0 - 95,0	70,0	70,8 ± 10,6	0,485 ^t	0,100 ^E	0,055 ^E

^t t test / ^m Mann-Whitney U test / ^E Eşleştirilmiş Örnekleme t test / ^w Wilcoxon test

Min: Minimum, Mak: Maksimum, Ort.: Ortalama, s.s.: Standart sapma

K.B.: Kan Basıncı

Vaka grubunda preop ($p < 0,001$), postop 1. ay ($p < 0,05$) ve 6. ayda ($p < 0,05$) dönemde sistolik kan basıncı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Vaka grubunda postop 1.ayda sistolik kan basıncı preop döneme göre anlamlı ($p > 0,05$)

olarak değişim göstermemiştir. Ancak vaka grubunda postop 6.ayda sistolik kan basıncı preop döneme göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak düşüş göstermiştir. Vaka grubunda postop 6.ayda sistolik kan basıncı postop 1.aya göre anlamlı ($p > 0,05$) olarak değişim göstermemiştir (**Tablo 14**).

Vaka grubunda preop ve postop 1. ayda diastolik kan basıncı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Ancak vaka grubunda postop 6.ayda diastolik kan basıncı kontrol grubundan anlamlı ($p > 0,05$) olarak farklı değildi. Vaka grubunda postop 1.ay ve 6. ayda diastolik kan basıncı preop döneme göre anlamlı ($p > 0,05$) olarak değişim göstermemiştir. Vaka grubunda postop 6.ayda diastolik kan basıncı postop 1.aya göre anlamlı ($p > 0,05$) olarak değişim göstermemiştir (**Tablo 14**).

Tablo 15: Kontrol ve vaka grubunun rutin laboratuvar sonuçları-1

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	p ^{Kontrol}	p ^{preop}	p ^{1.Ay}
APG (mg/dL)						
<i>Kontrol Grubu</i>	79,9 - 113,6	95,1	94,9 ± 7,1			
Preop	76,7 - 276,8	100,9	138,5 ± 69,2	0,083 ^m		
Postop 1.Ay	74,6 - 149,9	90,9	100,0 ± 23,1	0,617 ^m	0,001 ^w	
Postop 6.Ay	79,9 - 122,0	93,0	95,7 ± 10,9	0,705 ^m	0,006 ^w	0,398 ^w
HbA1c (%)						
<i>Kontrol Grubu</i>	4,2 - 5,9	5,5	5,4 ± 0,4			
Preop	5,3 - 12,0	6,1	6,7 ± 1,9	0,001 ^m		
Postop 1.Ay	5,0 - 8,8	5,7	6,0 ± 1,0	0,043 ^m	0,000 ^w	
Postop 6.Ay	4,8 - 7,1	5,5	5,5 ± 0,5	0,946 ^m	0,000 ^w	0,000 ^w
İnsülin (µU/mL)						
<i>Kontrol Grubu</i>	2,4 - 15,9	6,8	7,4 ± 3,1			
Preop	4,3 - 55,4	19,5	21,2 ± 12,2	0,000 ^m		
Postop 1.Ay	5,5 - 26,7	11,2	12,6 ± 6,8	0,000 ^m	0,004 ^w	
Postop 6.Ay	3,1 - 23,2	7,3	8,9 ± 4,7	0,000 ^m	0,001 ^w	0,047 ^w
C-peptit (ng/mL)						
<i>Kontrol Grubu</i>	0,9 - 3,3	1,9	1,9 ± 0,5			
Preop	2,4 - 12,1	4,3	4,6 ± 2,1	0,000 ^m		
Postop 1.Ay	1,7 - 8,2	3,6	4,0 ± 1,7	0,000 ^m	0,173 ^w	
Postop 6.Ay	1,5 - 5,5	2,8	2,9 ± 1,1	0,001 ^m	0,000 ^w	0,015 ^w
HOMA-IR						
<i>Kontrol Grubu</i>	0,5 - 3,8	1,6	1,7 ± 0,8			
Preop	0,8 - 32,7	5,9	7,9 ± 7,5	0,000 ^m		
Postop 1.Ay	1,1 - 7,4	2,9	3,1 ± 1,7	0,006 ^m	0,000 ^w	
Postop 6.Ay	0,7 - 5,2	1,9	2,1 ± 1,1	0,304 ^m	0,000 ^w	0,062 ^w

^mMann-Whitney U test / ^w Wilcoxon test

Min: Minimum, Mak: Maksimum, Ort.: Ortalama, s.s.: Standart Sapma

APG: Açlık Plazma Glukozu, HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

Vaka grubunda preop dönemde APG kontrol grubundan daha yüksek olmasına rağmen aralarında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Vaka grubunda postop 1. ay ve 6. ayda glukoz değeri kontrol grubundan anlamlı (p>0,05) olarak farklı değildi. Vaka grubunda postop 1.ay ve 6. ayda glukoz değeri preop döneme göre anlamlı (p < 0,05) olarak düşüş gösterdiği tespit edildi. Vaka grubunda postop 6.ayda glukoz değeri postop 1.aya göre anlamlı (p > 0,05) olarak değişim göstermediği görüldü (**Tablo 15**). Yani APG' de ameliyat sonrası düşmenin esas olarak ilk 1 ayda gerçekleştiği tespit edildi.

Vaka grubunda preop ve postop 1.ayda HbA1c değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Vaka grubunda postop 6.ayda HbA1c değeri kontrol grubundan anlamlı olarak fark bulunmadı ($p > 0,05$). Vaka grubunda postop 1. ve 6. ayda HbA1c değeri preop döneme göre anlamlı ($p < 0,001$) olarak düşüş göstermiştir. Vaka grubunda postop 6.ayda HbA1c değeri postop 1.aya göre anlamlı ($p < 0,001$) olarak düşüş göstermiştir (**Tablo 15**).

Vaka grubunda preop, postop 1. ve 6. ayda insülin değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,001$) olarak daha yüksek tespit edildi. Vaka grubunda postop 1.ay ve 6. ayda insülin değeri preop döneme göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak düşüş göstermiştir. Vaka grubunda postop 6.ayda insülin değeri postop 1.aya göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak düşüş göstermiştir (**Tablo 15**). İnsülin seviyeleri incelendiğinde ilk 1 aydaki düşüşün daha fazla olduğu görüldü.

Vaka grubunda preop ($p < 0,001$), postop 1. ay ($p < 0,001$) ve 6. ayda ($p < 0,05$) C-peptit değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Vaka grubunda postop 1.ayda C-peptit değeri preop döneme göre anlamlı ($p > 0,05$) olarak değişim göstermemiştir. Ancak vaka grubunda postop 6.ayda C-peptit değeri preop döneme göre anlamlı ($p < 0,001$) olarak düşüş göstermiştir. Vaka grubunda postop 6.ayda C-peptit değeri postop 1.aya göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak düşüş göstermiştir (**Tablo 15**).

Vaka grubunda preop ($p < 0,001$) ve postop 1.ayda ($p < 0,05$) HOMA-IR değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ancak vaka grubunda postop 6.ayda HOMA-IR değeri kontrol grubundan anlamlı ($p > 0,05$) olarak farklı değildi. Vaka grubunda postop 1.ay ve 6. ayda HOMA-IR değeri preop döneme göre anlamlı ($p < 0,001$) olarak düşüş göstermiştir. Vaka grubunda postop 6.ayda HOMA-IR değeri postop 1.aya göre anlamlı ($p > 0,05$) olarak değişim göstermemiştir (**Tablo 15**). HOMA-IR değeri incelendiğinde en fazla düşüşün 1. ayda gerçekleştiği görülmektedir.

Tablo 16: Kontrol ve vaka grubunun laboratuvar sonuçları-2

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	P ^{Kontrol}	P ^{preop}	P ^{1.Ay}
LDL (mg/dL)						
<i>Kontrol Grubu</i>	43,0 - 171,0	113,0	116,3 ± 31,5			
Preop	61,0 - 245,0	128,5	129,7 ± 37,1	0,279 ^m		
Postop 1.Ay	64,0 - 143,0	104,0	99,8 ± 20,8	0,058 ^m	0,000 ^w	
Postop 6.Ay	68,0 - 153,0	102,5	104,5 ± 21,6	0,096 ^m	0,003 ^w	0,304 ^w
HDL (mg/dL)						
<i>Kontrol Grubu</i>	47,0 - 101,0	62,5	66,8 ± 14,5			
Preop	30,0 - 61,0	43,5	43,2 ± 8,7	0,000 ^m		
Postop 1.Ay	27,0 - 58,0	37,0	38,3 ± 7,9	0,000 ^m	0,007 ^w	
Postop 6.Ay	30,0 - 66,0	44,5	45,7 ± 10,5	0,000 ^m	0,121 ^w	0,001 ^w
T.Kolesterol						
<i>Kontrol Grubu</i>	114,0 - 248,0	183,0	182,9 ± 34,3			
Preop	149,0 - 284,0	178,5	188,7 ± 29,6	0,829 ^m		
Postop 1.Ay	112,0 - 204,0	157,0	160,6 ± 24,7	0,028 ^m	0,001 ^w	
Postop 6.Ay	125,0 - 208,0	160,5	162,6 ± 24,7	0,041 ^m	0,001 ^w	0,763 ^w
TG (mg/dL)						
<i>Kontrol Grubu</i>	38,0 - 106,0	76,0	75,6 ± 20,5			
Preop	85,0 - 675,0	140,0	180,4 ± 134,3	0,000 ^m		
Postop 1.Ay	64,0 - 297,0	125,5	150,5 ± 66,1	0,000 ^m	0,279 ^w	
Postop 6.Ay	51,0 - 185,0	110,5	113,4 ± 37,0	0,001 ^m	0,006 ^w	0,001 ^w

^mMann-Whitney U test / ^w Wilcoxon test

Min: Minimum, Mak: Maksimum, Ort.: Ortalama, s.s.: Standart Sapma

LDL: Low Density Lipoprotein, HDL: High Density Lipoprotein, TG: Trigliserit

Vaka grubunda preop döneminde LDL değeri kontrol grubundan daha yüksek olmasına rağmen aralarında anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$). Vaka grubunda postop 1. ve 6. ayda LDL değeri kontrol grubundan anlamlı olarak farklı değildi ($p > 0,05$). Vaka grubunda postop 1.ay ($p < 0,001$) ve 6. ayda ($p < 0,05$) LDL değeri preop döneme göre anlamlı olarak düşüş göstermiştir. Vaka grubunda postop 6.ayda LDL değeri postop 1.aya göre anlamlı ($p > 0,05$) olarak değişim göstermemiştir (**Tablo 16**). LDL düzeyleri incelendiğinde esas düşüşün 1. ayda olduğu görülmektedir.

Vaka grubunda preop, postop 1.ay ve 6. ayda HDL değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,001$) olarak daha düşüktü. Vaka grubunda postop 1.ayda HDL değeri preop döneme göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak düşüş göstermiştir. Vaka grubunda postop 6.ayda HDL değeri preop dönemden daha yüksek seviyelere çıkmıştır ancak aralarında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Vaka grubunda postop 6.ayda HDL

değeri postop 1.aya göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak artış göstermiştir, ancak hala kontrol grubuna göre düşük seviyede kalmıştır (**Tablo 16**).

Vaka grubunda preop dönemde total kolesterol değeri kontrol grubundan daha yüksek seviyelerde olmasına rağmen aralarında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). Vaka grubunda postop 1. ay ve 6. ay total kolesterol değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha düşük tespit edildi. Vaka grubunda postop 1. ay ve 6. ay total kolesterol değeri preop döneme göre anlamlı ($p<0,05$) olarak düşük bulundu. Ancak vaka grubunda postop 6. ay total kolesterol değeri 1. aya göre yükselse de aralarında anlamlı ($p>0,05$) bir fark bulunamadı (**Tablo 16**). Seviyeler incelendiğinde de esas düşüşün 1. ayda gerçekleştiği görüldü.

Vaka grubunda preop ($p<0,001$), postop 1. ay ($p<0,001$) ve 6. ayda ($p < 0,05$) trigliserit değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Vaka grubunda postop 1.ayda trigliserit değeri preop döneme göre anlamlı ($p > 0,05$) olarak değişim göstermemesine rağmen, postop 6.ayda trigliserit değeri preop döneme göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak düşüş göstermiştir. Vaka grubunda postop 6.ayda trigliserit değeri postop 1.aya göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak düşüş göstermiştir (**Tablo 16**).

4.2. miR-195 Değerlendirmesi

4.2.1. Δ CT

RT-PCR ile ölçülen hedef genin (miR-195) CT değerinden referans genin (U6) CT değeri çıkarılarak Δ CT değeri hesaplandı. Kontrol ve vaka grubuna ait Δ CT değerleri **Tablo 17'** de gösterilmektedir.

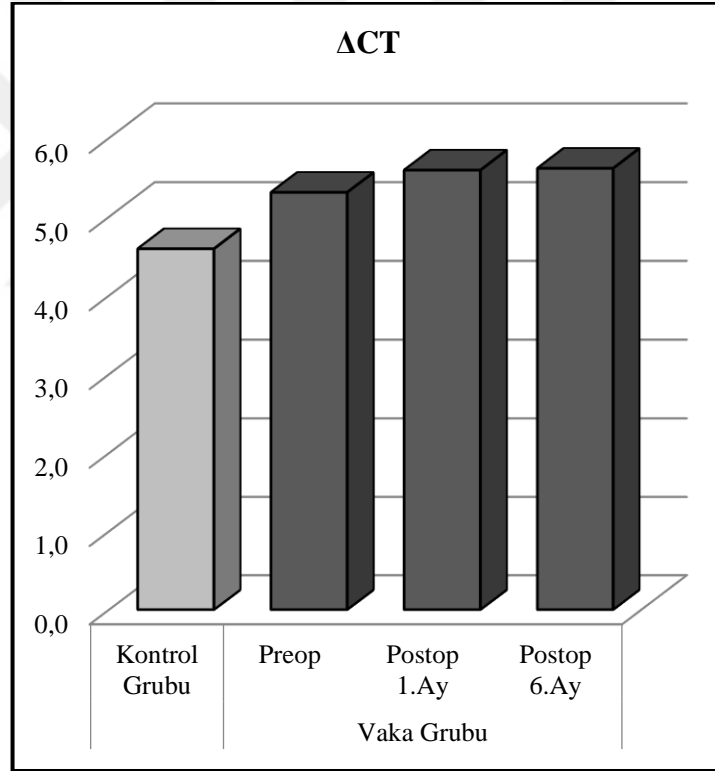
Tablo 17: Kontrol ve vaka grubunun Δ CT değerleri

	Min-Mak	Medyan	Ort. \pm s.s.	p^{Kontrol}	p^{preop}	$p^{\text{1.Ay}}$
ΔCT						
<i>Kontrol Grubu</i>	3,14 - 5,80	4,59	4,59 \pm 0,75			
Preop	3,75 - 6,68	5,21	5,31 \pm 0,74	0,009 ^m		
Postop 1.Ay	4,04 - 6,51	5,69	5,59 \pm 0,65	0,000 ^m	0,079 ^w	
Postop 6.Ay	4,04 - 7,10	5,74	5,61 \pm 0,94	0,001 ^m	0,263 ^w	0,681 ^w

^mMann-Whitney U test / ^w Wilcoxon test

Min: Minimum, Mak: Maksimum, Ort.: Ortalama, s.s.: Standart sapma

Vaka grubunda preop ($p<0,05$), postop 1.ay ($p<0,001$) ve postop 6.ay ($p<0,05$) Δ CT değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Vaka grubunda postop 1. ay ve 6. ay Δ CT değerinde preop döneme göre anlamlı ($p>0,05$) bir değişiklik saptanamamıştır. Vaka grubunda post op 6. ay Δ CT değerinde postop 1. ay Δ CT değerine göre anlamlı bir değişim olmamıştır (**Tablo 17**). Vaka grubunun Δ CT değeri ameliyat sonrası artsa da bu değişimde anlamlılık tespit edilemedi. VKİ'nin normal olduğu kontrol grubunda ekspresyon yüksek iken, obez olan vaka grubunda ekspresyon daha düşük olduğu bulundu. Kontrol ve vaka grubunun Δ CT değerleri **şekil 16'** da gösterilmektedir.

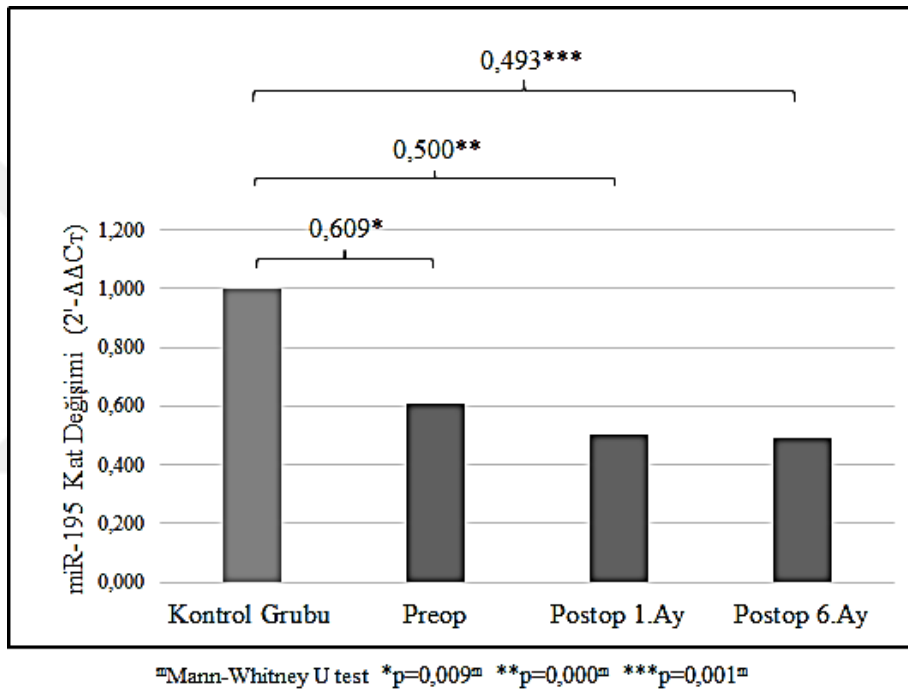


şekil 16: Kontrol ve vaka grubunun Δ CT değerleri

4.2.2. Kat Değişimi ($2^{-\Delta\Delta CT}$)

4.2.2.1. Kontrol Grubuna Göre Kat Değişimi ($2^{-\Delta\Delta CT}$)

Vaka grubu preop, postop 1. ay ve 6. aydaki ΔCT değerinden kontrol grubu ΔCT değeri çıkarılarak $\Delta\Delta CT$ değeri hesaplandıktan sonra bu değer $2^{-\Delta\Delta CT}$ logaritmik değeri yani kat değişimi hesaplandı. Kontrol grubuna göre hesaplanan bu kat değişimleri ve p değerleri *Şekil 17*'de gösterilmektedir.

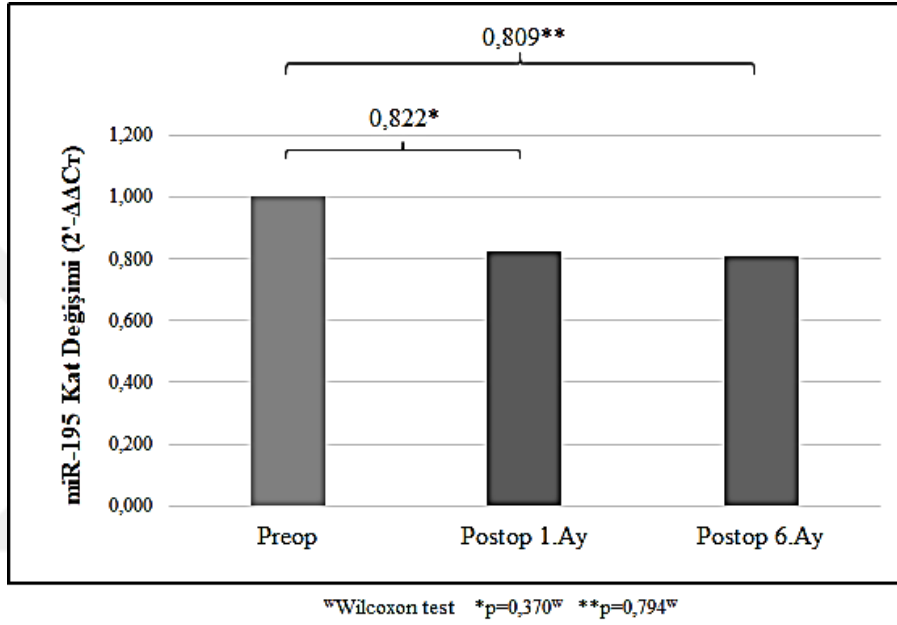


Şekil 17: Vaka grubunun kontrol grubuna göre hesaplanmış kat değişimi

miR-195' in ekspresyonu kontrol grubuna göre preop grupta 0,609 kat anlamlı ($p=0,009$) olarak düşük tespit edildi. miR-195' in ekspresyonu kontrol grubuna göre postop 1. ayda 0,500 kat anlamlı ($p=0,000$) olarak düşük bulundu. miR-195' in ekspresyonu kontrol grubuna göre postop 6. ayda 0,493 kat anlamlı ($p=0,001$) olarak düşük bulundu (*Şekil 17*).

4.2.2.2. Preop Gruba Göre Postop 1. ve 6. Aydaki Kat Değişimi ($2^{-\Delta\Delta CT}$)

Vaka grubu postop 1. ay ve 6. aydaki ΔCT değerinden preop ΔCT değeri çıkarılarak $\Delta\Delta CT$ değeri hesaplandıktan sonra bu değer $2^{-\Delta\Delta CT}$ logaritmik değeri yani kat değişimi hesaplandı. Preop döneme göre hesaplanan bu kat değişimleri ve p değerleri *Şekil 18*'de gösterilmektedir.

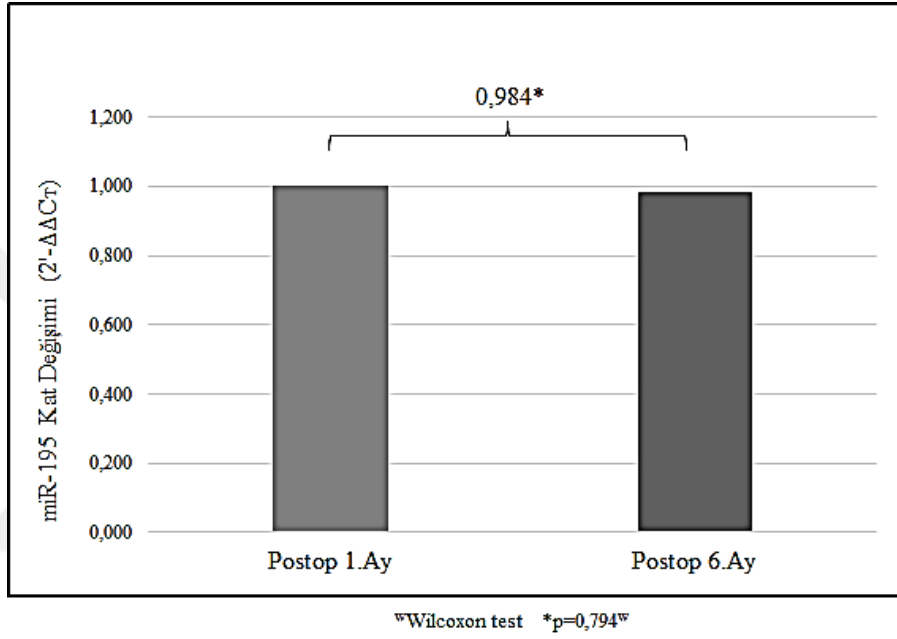


Şekil 18: Postop 1. ve 6. ayın preop gruba göre hesaplanmış kat değişimi

Preop gruba göre postop 1. ayda miR-195' in ekspresyonu 0,822 kat daha az olduğu tespit edilse de bu değişim anlamlı (p=0,370) bulunamadı. Preop gruba göre postop 6. ayda miR-195 ekspresyonu 0,809 kat daha az olsa da bu değişim de anlamlı (p=0,794) bulunamadı (*Şekil 18*).

4.2.2.3. Postop 1. Aya Göre Postop 6. Aydaki Kat Değişimi ($2^{-\Delta\Delta CT}$)

Vaka grubu postop 6. aydaki ΔCT değerinden postop 1. ay ΔCT değeri çıkarılarak $\Delta\Delta CT$ değeri hesaplandıktan sonra bu değer $2^{-\Delta\Delta CT}$ logaritmik değeri yani kat değişimi hesaplandı. Postop 1. aya göre hesaplanan bu kat değişimi ve p değeri **Şekil 19'** da gösterilmektedir.



Şekil 19: Postop 6. ayın, postop 1. aya göre hesaplanmış kat değişimi

miR-195 ekspresyonu postop 1.aya göre postop 6. ayda 0,984 kat daha düşük olsa da bu kat değişimi anlamlı bulunamadı (p=0,794) (**Şekil 19**).

4.3. BDNF, AG, DAG, AG/DAG ve Leptin Düzeyleri

Kontrol ve vaka grubunun (preop, postop 1. ay ve 6. ay) BDNF, AG, DAG, AG/DAG ve leptin düzeylerinin ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri, medyan ve p değeri **Tablo 18'** de gösterilmiştir.

Tablo 18: Kontrol ve vaka grubunun BDNF, AG, DAG, leptin düzeyi ve AG/DAG oranı

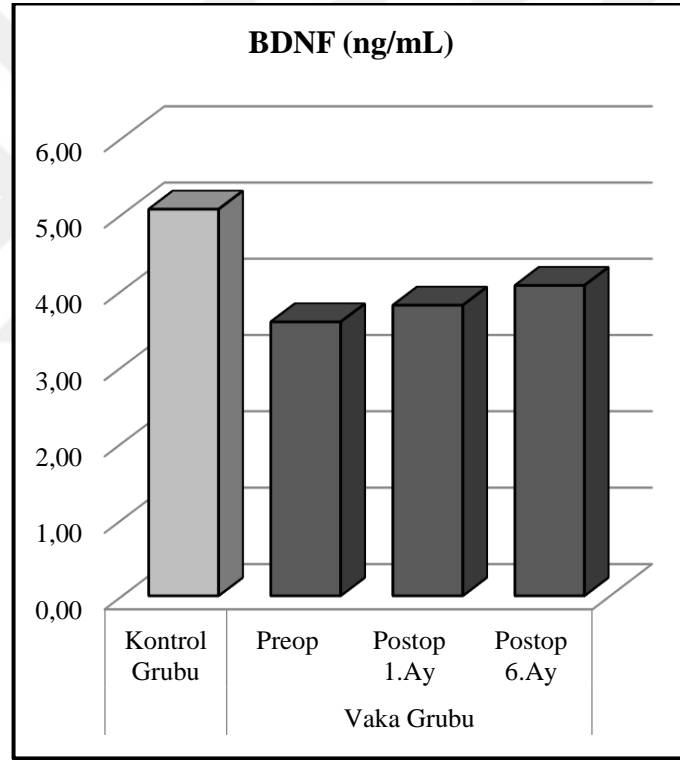
	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	P ^{Kontrol}	P ^{preop}	P ^{1.Ay}
BDNF (ng/mL)						
<i>Kontrol Grubu</i>	2,83 - 9,23	4,52	5,06 ±1,91			
Preop	0,98 - 8,48	3,32	3,59 ±1,91	0,021 ^m		
Postop 1.Ay	1,36 - 9,69	2,87	3,80 ±2,38	0,019 ^m	0,881 ^w	
Postop 6.Ay	1,18 - 9,30	3,24	4,06 ±2,20	0,074 ^m	0,455 ^w	0,263 ^w
AG (ng/mL)						
<i>Kontrol Grubu</i>	1,17 - 6,59	2,56	2,93 ±1,79			
Preop	0,10 - 4,14	1,19	1,38 ±1,30	0,006 ^m		
Postop 1.Ay	0,12 - 4,27	1,31	1,53 ±1,26	0,020 ^m	0,126 ^w	
Postop 6.Ay	0,25 - 5,16	1,67	1,98 ±1,47	0,105 ^m	0,000 ^w	0,000 ^w
DAG (ng/L)						
<i>Kontrol Grubu</i>	39,3 - 235,7	110,8	126,9 ±57,6			
Preop	40,4 - 235,8	93,5	107,2 ±53,1	0,256 ^m		
Postop 1.Ay	13,9 - 168,2	60,3	67,0 ±38,3	0,000 ^m	0,002 ^w	
Postop 6.Ay	44,8 - 152,1	66,9	73,2 ±26,6	0,001 ^m	0,012 ^w	0,191 ^w
AG/DAG						
<i>Kontrol Grubu</i>	7,2 - 67,2	18,4	26,5 ±18,7			
Preop	1,1 - 29,5	10,9	12,5 ±9,9	0,012 ^m		
Postop 1.Ay	1,8 - 68,8	22,9	25,7 ±19,7	0,935 ^m	0,003 ^w	
Postop 6.Ay	4,0 - 62,6	27,8	27,4 ±18,7	0,829 ^m	0,001 ^w	0,247 ^w
Leptin (ng/mL)						
<i>Kontrol Grubu</i>	0,71 - 5,05	1,56	1,65 ±1,04			
Preop	1,93 - 17,09	4,58	6,37 ±4,38	0,000 ^m		
Postop 1.Ay	1,36 - 10,75	2,83	3,75 ±2,73	0,001 ^m	0,000 ^w	
Postop 6.Ay	1,07 - 4,26	1,62	1,97 ±0,92	0,164 ^m	0,000 ^w	0,002 ^w

^mMann-Whitney U test / ^w Wilcoxon test

Min: Minimum, Mak: Maksimum, Ort.: Ortalama, s.s.: Standart sapma

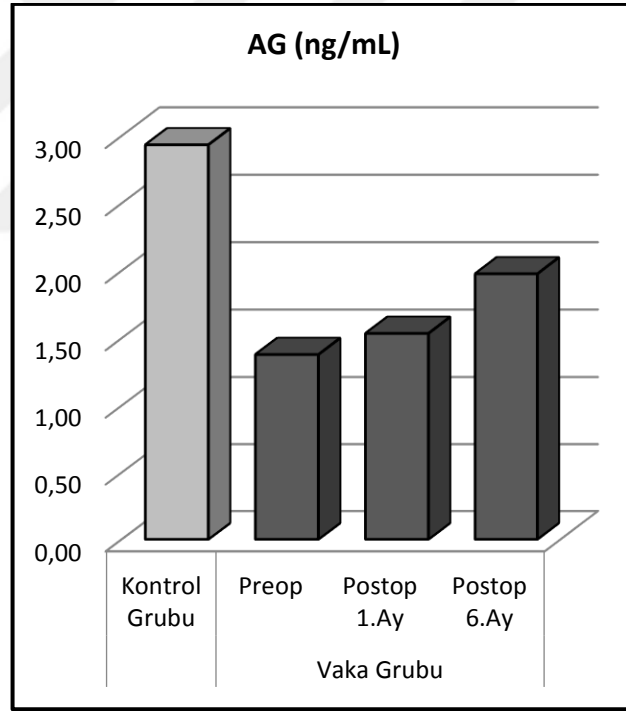
BDNF:Brain-Derived Neurotrophic Factor, AG: Açıl-ghrelin, DAG: Desaçıl-ghrelin

Vaka grubunda preop ve postop 1. ayda BDNF değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşük tespit edildi. Vaka grubunda postop 6.ayda BDNF değeri kontrol grubundan anlamlı ($p > 0,05$) olarak farklı bulunamadı. Vaka grubunda postop 1.ay ve 6. ayda BDNF değeri preop döneme göre anlamlı ($p > 0,05$) olarak değişim göstermemiştir. Vaka grubunda postop 6.ayda BDNF değeri postop 1.aya göre anlamlı ($p > 0,05$) olarak değişim tespit edilememiştir (**Tablo 18**). Vaka grubunda ameliyat sonrası artış olsa da bu değişim anlamlı değildi. Kontrol ve vaka grubunda BDNF düzeyi **Şekil 20'** da gösterilmiştir.



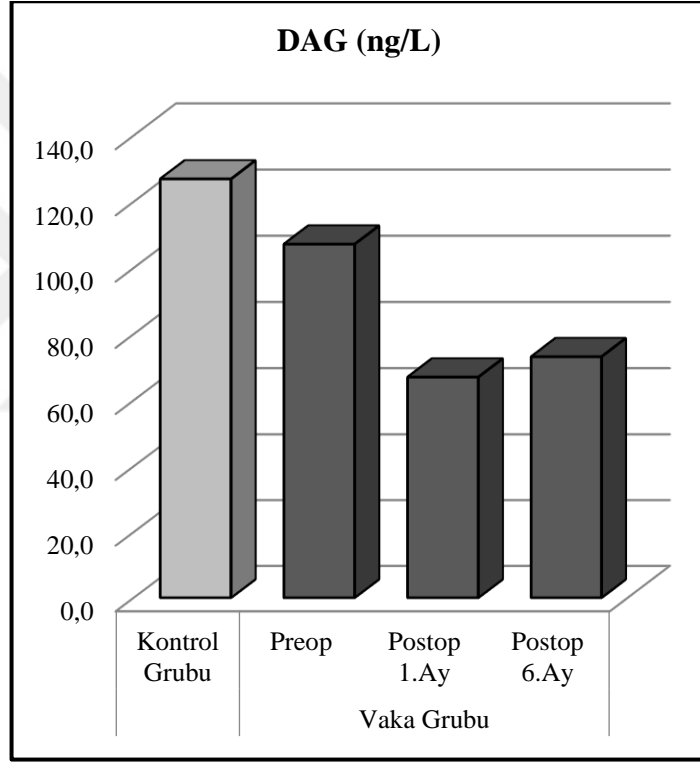
Şekil 20: Kontrol ve vaka grubunda BDNF düzeyleri

Vaka grubunda preop ve postop 1. ayda AG değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşük bulundu. Ancak vaka grubunda postop 6.ayda AG değeri artarak kontrol grubuna yakın bir değere çıktığından dolayı aralarında anlamlı ($p > 0,05$) fark bulunamadı. Vaka grubunda postop 1.ayda AG değeri preop döneme göre anlamlı ($p > 0,05$) olarak değişim göstermemiştir. Ama vaka grubunda postop 6.ayda AG değeri preop döneme göre anlamlı ($p < 0,001$) olarak artış göstermiştir. Vaka grubunda postop 6.ayda AG değeri postop 1.aya göre anlamlı ($p < 0,001$) olarak artış bulunmuştur (**Tablo 18**). AG' deki anlamlı artışın ameliyattan 6 ay sonra gerçekleştiği görüldü. Kontrol ve vaka grubunda AG düzeyi **Şekil 21'** de gösterilmiştir.



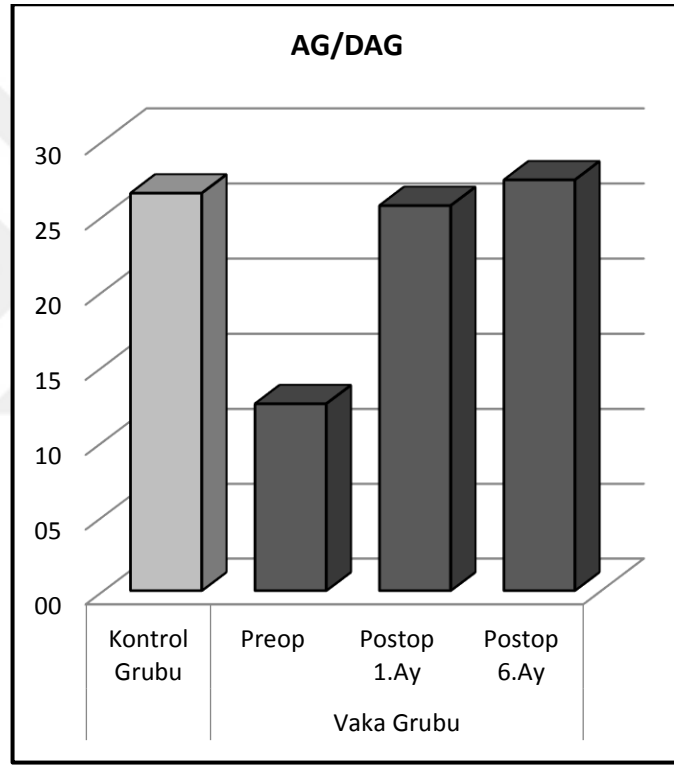
Şekil 21: Kontrol ve vaka grubunda AG düzeyleri

DAG değeri kontrol grubunda preop döneme göre yüksek tespit edildi. Ancak aralarında anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$). Vaka grubunda postop 1.ay ($p < 0,001$) ve 6. ayda ($p < 0,05$) DAG değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük tespit edildi. Vaka grubunda postop 1.ay ve 6.ayda DAG değeri preop döneme göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak düşüş göstermiştir. Vaka grubunda postop 6.ayda DAG değeri postop 1.aya göre artış görülse de bu değişim anlamlı ($p > 0,05$) değildi (**Tablo 18**). DAG' deki düşüşün ilk 1 ayda gerçekleştiği tespit edildi. Kontrol ve vaka grubunda DAG düzeyi **Şekil 22'** de gösterilmiştir.



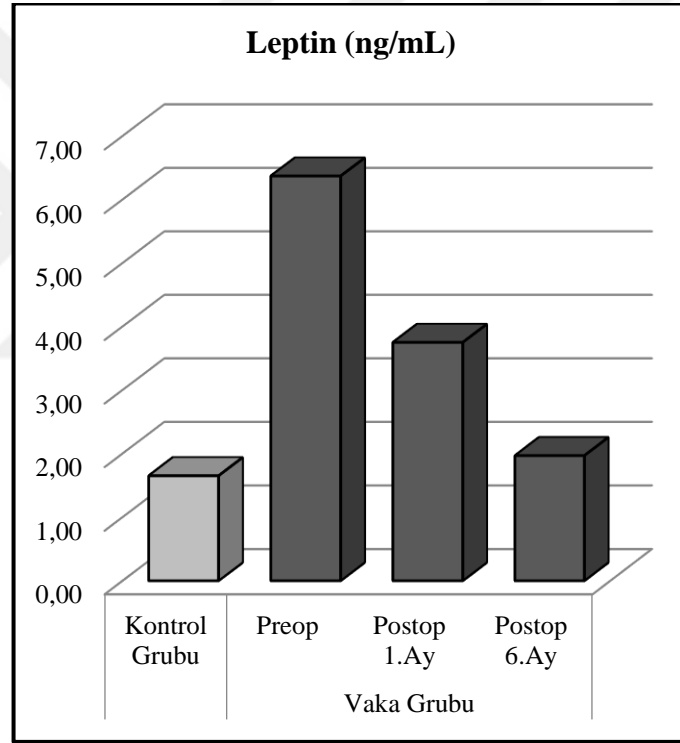
Şekil 22: Kontrol ve vaka grubunda DAG düzeyleri

Vaka grubunda preop dönemde AG/DAG oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. Vaka grubunda postop 1.ay ve 6. ayda AG/DAG oranı kontrol grubundan anlamlı olarak farklı bulunmadı ($p > 0,05$). Vaka grubunda postop 1.ay ve 6.ayda AG/DAG oranı preop döneme göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak artış göstermiştir. En fazla artışın 1. ayda olduğu tespit edildi. Vaka grubunda postop 6.ayda AG/DAG oranı postop 1.aya göre anlamlı olarak değişim göstermemiştir ($p > 0,05$) (*Tablo 18*). Kontrol ve vaka grubunda AG/DAG oranı *Şekil 23'* de gösterilmiştir.



Şekil 23: Kontrol ve vaka grubunda AG/DAG oranı

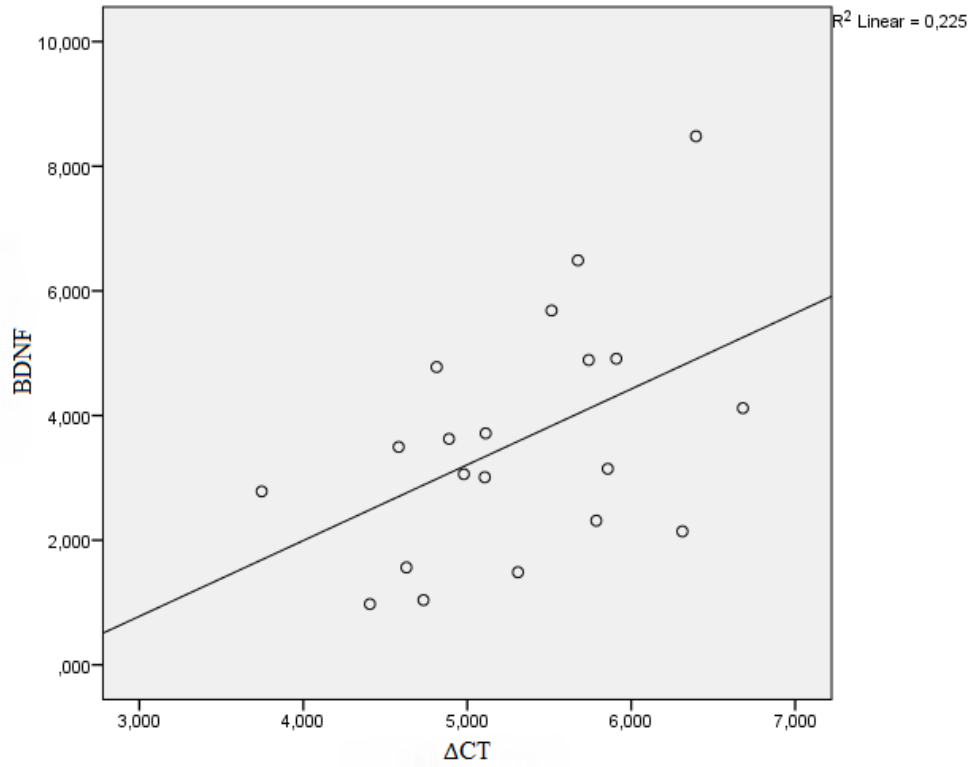
Vaka grubunda preop ve postop 1. ayda değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek bulundu. Vaka grubunda postop 6.ayda leptin değeri kontrol grubundan anlamlı ($p > 0,05$) olarak farklı değildi. Vaka grubunda postop 1.ayda ve 6.ayda leptin değeri preop döneme göre anlamlı ($p < 0,001$) olarak düşüş göstermiştir. Vaka grubunda postop 6.ayda leptin değeri postop 1.aya göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak düşüş göstermiştir (*Tablo 18*). Kontrol ve vaka grubunda leptin düzeyi *Şekil 24*' de gösterilmiştir. Vaka grubunda leptin düzeyleri incelendiğinde postop 1. ayda daha fazla düşme olduğu görülmektedir. Postop 6. ayda da VKİ' nin daha düşük olduğu kontrol grubuna yakın seviyelere indiği tespit edilmiştir.



Şekil 24: Kontrol ve vaka grubunda leptin düzeyleri

4.4. Korelasyon Analizleri

Kontrol ve vaka grubunda Δ CT ve BDNF arasındaki ilişki araştırıldığında; kontrol grubunda ($r=0,075$, $p=0,753$), postop 1.ayda ($r=0,227$, $p=0,336$) ve postop 6. ayda ($r=-0,269$, $p=0,251$) BDNF ve Δ CT arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak preop dönemde Δ CT ve BDNF arasında zayıf aynı yönde ($r=0,481$, $p=0,032$) bir korelasyon olduğu saptandı. Korelasyon grafiği **Şekil 25'** te gösterilmektedir.



Şekil 25: Preop grupta Δ CT ve BDNF korelasyon grafiği

5. TARTIŞMA

Dünya genelinde önemli bir sağlık problemi olan obezitenin prevalansı son zamanlarda artış göstermektedir. Dünya’ da yetersiz beslenme ve bulaşıcı hastalıkların yerini alarak toplumda görülen hastalıklara en fazla neden olan faktör olarak görülmektedir. Obezite özellikle KAH gibi kalp hastalıkları, hipertansiyon, tip-2 DM, bazı kanser türleri, obstrüktif uyku apnesi, osteoartrit, inme, Parkinson ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklara neden olarak sağlığı olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca obezite derecesindeki artış yaşam süresinde azalmaya da neden olmaktadır. Bu nedenle fiziksel aktivitenin artırılması, sağlıklı beslenme alışkanlıklarının kazanılması obezitenin engellenmesi açısından önemli olsa da obezite etyolojisinde önemli role sahip olabilecek genlerin araştırılması da büyük önem taşımaktadır. Ayrıca besin alımını ve metabolizmasını kontrol eden, hipotalamusu ya da beyin sapını etkileyen bağırsak hormonlarının iştahı nasıl düzenlediğini anlayabilmek obezite patogenezini aydınlatabilmek ve etkili farmakolojik tedavinin geliştirilebilmesi açısından önemlidir (1,15).

Obezite etyopatogenezinde çoklu faktörlerin etkili olması nedeni tedavide kullanılan diyet ve yaşam biçimi değişiklikleri her hastada etkili olmamaktadır. Tedavide kullanılan bazı ajanların da uzun vadede etkinlikleri sınırlıdır. Bu nedenle bariyatrik cerrahinin metabolik ve genel sağlık durumunu düzeltmenin yanısıra, hastaların önemli miktarda ve devamlı kilo kaybetmesine neden olan, günümüzde obezite tedavisinde en etkili ve kalıcı yöntem olduğu düşünülmektedir (11,49). Bariyatrik cerrahi obezite ile ilişkili komorbid durumlarda da düzelme sağladığından dolayı metabolik cerrahi olarak da tanımlanmaktadır. Bununla birlikte cerrahi sonrası kiloda önemli bir azalma gerçekleşmektedir (10,49). Bu tez çalışmasında bariyatrik cerrahinin (SG ve RYGB) morbid obez hastalarda kilo kaybı ve metabolik faktörlere etkisinin yanısıra iştahı, enerji dengesini ve metabolik yolları etkileyen miR-195, BDNF, AG, DAG ve leptin düzeylerini değerlendirdik.

Hastaların ameliyat sonrası 1. ve 6. ay kontrollerinde ameliyat öncesine göre kilo, VKİ, bel ve kalça çevresinde anlamlı bir azalma gerçekleştiği tespit edildi. Ancak 6. ay sonunda kontrol grubu ile kıyaslandığında hala kontrol grubuna göre bu değerlerin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Ameliyat sonrası 6. ayda VKİ>30

kg/m², yani hastalar hala obez grubundadır. Çalışmamızda 1. ayda %EWL>20 iken, 6. ayda %EWL >%50 olduğu gözlemlendi. Yani bariyatrik cerrahi sonrası hastalarda anlamlı bir kilo kaybı ve beden ölçülerinde anlamlı bir azalma tespit edildi. Hasta grubumuzda SG ve RYGB olmak üzere 2 farklı ameliyat prosedürü uygulandı. SG sonrası kilo kaybının olası nedenleri midenin pilor kısmı korunarak fundus, korpus ve antrum uzunlamasına rezeke edilerek mide hacmi %80 küçüldüğünden dolayı alınan besin miktarında kısıtlama olmaktadır. Ayrıca SG’ de hızlı gastrik boşalma, bağırsak transit hızında artış görülmektedir. Bu da doyma hissine neden olacak GLP-1, ghrelin, kolesistokinin (CCK; cholecystokinin) gibi hormonlarda değişikliklere neden olarak daha az besin alınmasına neden olur. Ayrıca SG diğer kısıtlayıcı yöntemlere göre (LAGB) kilo kaybı açısından daha üstündür (45,144). RYGB’ da ise midede küçük bir poş oluşturulup ince bağırsağın orta bölgesine (jejunum) bağlanarak midenin büyük kısmı bypass edilir. Bu sayede hızlı kilo kaybı ve tip-2 DM hastalarında glukoz düzeyinde regülasyon gerçekleşir. RYGB’ da da malabsorbsiyondan ziyade mide hacminde küçülme nedenli besin ve kalori kısıtlama olması ile beraber tokluk hissine neden olan hormonal değişiklikler olmaktadır (47,144).

Kruljac ve ark.’ nin (145) LSG ve LAGB yapılan hastaları dahil ettikleri çalışmada EWL değerini 12. ayda %60,6 olarak tespit etmişlerdir. LSG ve LAGB’ yi kıyasladıklarında ise LSG’ de daha yüksek %EWL değeri olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca bu çalışmalarında 12. ayda %50’ nin üzerinde EWL değerini başarılı kilo kaybı olarak değerlendirmişler. **Våge ve ark.’** nin (146) SG yapılan hastalarının 2 yıl boyunca takip ettikleri çalışmaya göre de VKİ 46,6 kg/m²’ den 30,6 kg/m²’ya gerilerken, SG’ nin kısa sürede kilo verme ve obeziteye eşlik eden hastalıklarda RYGB gibi güvenli ve etkili bir tedavi yöntemi olduğu belirtmişlerdir.

Bariyatrik cerrahinin hipertansiyon, tip-2 DM, insülin direnci ve dislipidemi üzerine yararlı etkileri birçok çalışma tarafından gösterilmiştir (147). Bizim verilerimize göre sistolik kan basıncı ameliyat öncesi dönemde kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Ameliyat sonrası 1. ayda sistolik kan basıncında ameliyat öncesine göre anlamlı bir değişiklik tespit etmedik. Sistolik kan basıncı ameliyat öncesinde prehipertansiyon düzeyinde (120-140 mmHg aralığında) iken ameliyat

sonrası 6. ayda anlamlı bir düşme yaşanarak normal düzeye (<120 mmHg) gerilediği gözlemlendi. Ameliyat sonrası 1. ay ve 6. ay arasında ise anlamlı fark bulunamadı. Yani sistolik kan basıncındaki değişim ameliyattan 6 ay sonra gerçekleşmiştir. Diastolik kan basıncının ortalama değeri ise vaka ve kontrol grubunda normotansif düzeyde (<80 mmHg) olduğu görüldü. Ancak kontrol grubuna göre ameliyat öncesi ve 1 ay sonrası diastolik kan basıncı anlamlı olarak yüksek iken, 6. ayda diastolik kan basıncı düşerek kontrol grubu ile aralarında anlamlı fark kalmadığı tespit edildi. Ameliyat öncesi ile ameliyat sonrası 1. ve 6. ay kıyaslandığında bir düşme olsa da bu değişim anlamlı bulunamadı. Yani vaka grubunda diastolik kan basıncında görülen bu değişim anlamlı değildi. Özellikle sistolik kan basıncında yaşanan bu değişim 6 ay gibi uzun bir sürede gerçekleşmesi hastaların kilo kaybından ve inkretin hormon salınımında yaşanan değişikliklerden kaynaklanabileceği sonucuna vardık (45,51). Diastolik kan basıncı ise ameliyat öncesinde de normotansif düzeyde olduğundan ameliyat sonrası anlamlı bir değişim olmadığı kanaatine vardık.

Yapılan araştırmalara göre obezitede yaygın olarak görülen hipertansiyon (kan basıncı>140/90 mmHg), aktif kilo kaybının görüldüğü dönemde düşer ve antihipertansif kullanımına gerek kalmaz. Ancak kilo kaybı sabitlendikten sonra ameliyat öncesi hipertansiyon süresi ile ilişkili olarak kan basıncında değişimin daha az belirgin olduğu düşünülmektedir (51). Yapılan ameliyat prosedürüne göre de farklı oranda değişim olabilmektedir. SG hipertansiyonda diğer LAGB gibi kısıtlayıcı yöntemlere göre etkili olsa da RYGB en etkili yöntem olarak görülmektedir. **Braghetto ve ark.**' nin (148) sistematik derlemesine göre hipertansiyon SG' de %69 (%55-82), LAGB' de %45 (%27-56), RYGB' da ise %81 (%68-88) oranında düzelmektedir. SG' nin LAGB' a göre üstün olması kilo kaybının hipertansiyon remisyonunda önemli bir neden olduğunu kanıtlamaktadır. RYGB' ın da SG' den üstün olması inkretin hormonlarının kan basıncına etkisi olabileceğini düşündürmektedir (45).

Çalışmamızda APG vaka grubunda ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası 1. ayda anlamlı bir düşme yaşanarak normal sınırlara indiği görüldü. 6. ay ile 1. ay APG kıyaslandığında ise anlamlı bir fark bulunmamadı. Yani APG' de en büyük değişimin ilk 1 ayda olduğu tespit edildi. HbA1c ise vaka grubunda kıyaslandığına

anlamli düşme olduğu, 6. ayda kontrol grubu ile aralarında anlamli fark kalmayacak şekilde düştüğu belirlendi. HbA1c ve APG düzeyi ameliyat öncesi diyabetik düzeyde iken ($HbA1c \geq 6,5$, $APG \geq 126$ mg/dL), 1. ayda normal düzeylere indiği tespit edildi. Bu düzeyde ($HbA1c < 6$ ve $APG < 100$ mg/dL) hastalar remisyonda kabul edilmektedir ve herhangi bir medikal tedaviye ihtiyaç duymamaktadır (138).

İnsülin düzeylerinde ise 6. ay sonunda kontrol grubuna göre hala anlamli bir yükseklik görölse de, özellikle ilk 1 ayda ameliyat öncesine göre ileri derecede anlamli bir düşme olduğu bulundu. 6. aydaki insülin 1. aya göre anlamli düşse de ilk 1 aydaki düşme kadar fazla değildi. HOMA-IR' de ise yine anlamli değişim ameliyat öncesiyle kıyaslandığında ilk 1 ayda gerçekteğiği görüldü. Ayrıca 6. ayın sonunda kontrol grubuyla anlamli fark bulunamayacak düzeylere indiği tespit edildi. Yani bu hastalarda insülin direncinde de anlamli bir düzelme yaşanarak insülin duyarlılığında bir artış görülmüştür. C-peptitte ise ameliyat öncesine göre ameliyattan 1 ay sonra anlamli bir değişim olmasa da 6. ayda anlamli bir düşme görülmüştür. İlk 1 ayda glukoz, insülin, HOMA-IR' de anlamli bir düşme yaşanması hastalarda erken dönemde insülin direncinde düzelme ve insülin duyarlılığında artış olduğu buna bağlı olarak da üretilen insülin miktarında ve ihtiyacında azalma yaşanarak ilk 1 ayda APG' nin normale inmesine neden olduğu görüldü. Ayrıca HbA1c değerine bakarak da uzun süreli glukoz dengesinin devam ettiğini gözlemlemiş olduk.

RYGB ve SG sonrası bizim hastalarımızda da gördüğümüz gibi erken dönemde DM' de remisyon gözlenmektedir. SG ve RYGB sonrası besinler hızla ince bağırsağa ulaştıklarından dolayı GLP-1 (artış), ghrelin (azalma), PYY (artış) gibi inkretinlerde yaşanan değişim nedeniyle glukoz metabolizması etkilenmektedir. Her iki cerrahi prosedürde de ince bağırsağa hızlı geçiş nedeniyle alınan glukozun emilimi de azalmaktadır. Bariyatrik cerrahi olan hastalarda kilo kaybından bağımsız glisemik kontrolün sağlanmasıdaki diğer neden kalori kısıtlaması olabilir. Yapılan araştırmalarda kalori ve karbonhidrat alımının kısıtlanmasının özellikle erken dönemde karaciğer insülin duyarlılığında artışa neden olarak glukozun karaciğerden dolaşıma geçişinin azaldığı belirtilmiştir. Periferal (kas) insülin duyarlılığında artış ise vücut ağırlığının %15' inden fazlası kaybedildiğinde görülmektedir. Ayrıca β hücre glukoz duyarlılığı da ameliyat sonrası erken dönem artar. Bu da yemek alımına

dinamik yanıtı arttırır. Ayrıca ameliyat sonrası beslenme alışkanlıkları değişerek daha küçük porsiyonda, sebze ağırlıklı ve daha az sıklıkta beslenme eğilimi görülmektedir. Hastalarda tatma duyusunda yaşanan değişiklikler nedeniyle şeker ve yağ içeren besinlerden de uzaklaşmaktadır (9).

Abdominal, karaciğer ve kas dokusunda yağ birikimi, artmış plazma yağ asit konsantrasyonları karaciğer ve periferik insülin duyarlılığı ve β hücre fonksiyonlarını etkilemektedir. Yağ dokudan salgılanan leptin, interlökin 6, resistin ve tümör nekroz faktör (TNF) gibi proinflamatuvar sitokinlerde artış, anti-inflamatuvar sitokin olan adiponektinde azalma insülin direnci ile ilişkilidir. Ameliyat sonrası kilo kaybıyla beraber leptin azalarak, adiponektin artarak insülin direncinde azalmaya neden olmaktadır (9).

Son 10 yılda metabolik cerrahinin tip-2 DM ve glukoz toleransı üzerine yararlı etkileri gösterilmiştir. Hatta bu cerrahi tip-2 DM tedavisi olarak da yapılmaktadır (51). Bariyatrik cerrahi sonrası DM remisyonu özellikle kilo kaybı miktarı ve ameliyat öncesi düşük HbA1c ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (9). Bunun tam tersini belirten çalışmalara göre ise kilo kaybından bağımsız olarak cerrahi sonrası birkaç gün içerisinde bile tip-2 DM belirtilerinde düzelme gözlenebilmektedir (149). Özellikle RYGB olan hastalarda tip-2 DM %80 gerilemektedir (10). Yapılan vaka kontrol araştırmaları ve prospektif randomize kontrollü çalışmaları tip-2 DM tedavisinde bariyatrik cerrahi yoğun tıbbi tedaviye göre daha üstün olduğu kanıtlanmıştır (9). **Buchwald ve ark.**'nın (149) yaptığı meta-analiz çalışmasına göre ise %78 hastada tip-2 DM gerileme gözlenmiştir. **Azevedo ve ark.**'nin (150) SG ve transit bipartisyon ameliyatı yapılan diyabetik hastaları dahil ettikleri çalışmaya göre de 24 ayın sonunda HbA1c değeri %9,3' den %5,5' e gerilerken, hastaların 24 ayın sonunda hiperlipidemi ve hipertansiyon tedavisi ihtiyaçlarının kalmadığı HDL kolesterol düzeyinin de 33 mg/dL' den 45 mg/dL' ye yükseldiğini tespit etmişler.

Bariyatrik cerrahi sonrası hastaların lipid profili de etkilenmektedir. Vaka grubunda LDL ve total kolesterol ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası 1. ve 6 ayda anlamlı olarak düştüğü görüldü. 1. ay ve 6. ay arasında ise anlamlı fark bulunmadı. Yani LDL ve total kolesterol özellikle ilk 1 ayda anlamlı değişim

göstermiştir. Trigliserit ise ameliyat öncesine göre 1. ayda anlamlı bir azalma olmasa da, 6. ayda anlamlı düşme tespit edilmiştir. Trigliserit değişimi için daha uzun süre geçmiştir. HDL ise ameliyat öncesine göre 1. ayda düşmüştür. Ancak 6. ayda 1. aya göre anlamlı bir yükselme gözlemlenmiştir. Özellikle total kolesterol ve LDL' de erken dönemde düşme nedeni yapılan bu cerrahilerin malabsorbsiyona neden olarak lipid emilimini etkilemesinden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca trigliserit düzeyi de bariyatrik cerrahi sonrası yaşanan kilo kaybı ile beraber düşmüş olabilir. Bu sebepten dolayı daha geç düşme yaşanmış olması muhtemeldir (45). Ayrıca hastalar ameliyat sonrasında daha sağlıklı ve dengeli beslenmekte, daha fazla fiziksel aktivite yapmaktadırlar. Bu yaşam modifikasyonları da lipid profilini etkileyen önemli faktörlerdendir.

Våge ve ark.' nın (146) SG yapılan hastalarının 2 yıl boyunca takip ettikleri çalışmaya göre VKİ $46,6 \text{ kg/m}^2$ ' den $30,6 \text{ kg/m}^2$ 'ya gerilerken, tip-2 DM' de %80,7, hipertansiyonda %63,9, hiperlipidemide ise %75,8 düzelme tespit edilmiştir. SG, kısa sürede kilo verme ve obeziteye eşlik eden hastalıklarda RYGB gibi güvenli ve etkili bir tedavi yöntemi olduğu sonucuna varmışlar.

Salminen ve ark.' nın (151) 5 yıl takip ettikleri SG ve RYGB yapılan morbid obez hastaları dahil ettikleri çalışmada SG sonrası EWL değeri %49 iken gastrik bypass sonrası %57 tespit edilmiş. 5 yılın sonunda diyabet remisyonunu değerlendirdiklerinden anlamlı fark bulamamışlardır. Ayrıca plazma glukoz düzeyi ve HbA1c değerinde de anlamlı fark tespit etmemişlerdir. Bu hastaları dislipidemi açısından değerlendirdiklerinde 5 yılda SG yapılan hastaların %47' si, GB yapılan hastaların %60' ı lipid tedavisine ihtiyaç duymazken SG yapılan hastaların %33, GB yapılan hastaların %35' i ise tedaviye devam ettiği belirtilmiş. Hipertansiyon açısından değerlendirdiklerinde ise SG olan hastaların %29' u, GB olan hastaların ise %51' i tedavi almadıkları tespit edilmiş.

Buchwald ve ark.' nın (152) yaptıkları sistematik derleme ve meta-analize göre bütün cerrahi çeşitlerinde LDL, total kolesterol ve trigliserit düzeylerinde anlamlı düşme olurken, HDL' de anlamlı bir değişiklik saptanamamış.

Büyük halk sağlığı problemi olan obezite ve metabolik sendromunun tedavisinde bariyatrik cerrahi kullanılsa da cerrahinin de riskleri olduğundan ötürü metabolik bozuklukların altında yatan moleküler mekanizmaları aydınlatarak yeni tedavi yöntemleri keşfedilmelidir. Son yıllarda, adiposit farklılaşması, metabolik entegrasyon, insülin direnci ve iştah düzenleme gibi biyolojik süreçlerde düzenleyici role sahip olan miRNA' lar araştırma konusu olmaktadır. Vücut sıvılarında (serum, plazma, idrar vs.) stabil şekilde eksprese olan bu küçük moleküllerin ve bunların genetik hedeflerinin araştırılması, karmaşık metabolik hastalık süreçlerinde yer alan yeni yolları belirleyebilir, metabolik bozukluklar hakkındaki anlayışımızı geliştirebilir ve obezite tedavisine gelecek yaklaşımları etkileyebilir (14,72).

Yapılan birçok çalışmada miRNA' ların insülin üretimi ve sekresyonu, pankreatik adacık gelişimi, β hücre farklılaşması ve insülin rezistansında önemli etkisi olduğu tespit edilmiştir. Bu etkileri nedeniyle miRNA' lar glukoz dengesi, tip-2 DM ve lipid metabolizmasında miRNA' ların önemi büyüktür. Ayrıca adiposit farklılaşmasında da etkili olan miRNA' ların obezite ve obezite ile ilişkili hastalıklarla ilgili patogeneze de yer almaktadır (99).

Bu çalışmada miR-195' in Δ CT ve kat değişimini ($2^{-\Delta\Delta CT}$) değerlendirdiğimizde Δ CT değerini kontrol grubuna göre ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. ve 6. ayda anlamlı olarak daha yüksek gördük. Vaka grubu kendi içinde değerlendirildiğinde ise Δ CT değeri 6. aya doğru yükselse de bu değişim anlamlı değildi. Kontrol grubuna göre kat değişimini değerlendirdiğimizde ise yine ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. ay ve 6. ayda bu miRNA ekspresyonunun anlamlı bir şekilde daha az olduğunu gördük. Ancak vaka grubu kendi içinde değerlendirildiğinde ekspresyon azalsa da bu değişim anlamlı bulunamadı. Bu verilere göre miR-195 ekspresyonu $VKI < 25 \text{ kg/m}^2$ olan kontrol grubunda yani VKİ' si normal olan hastalarda daha yüksek ekspresyona sahipken, obez ($VKI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) hastalarda daha düşük ekspresyona sahip olduğundan dolayı, bu veri miR-195' in obezite patogenezinde yer alan bir miRNA olduğunu desteklemektedir. Ameliyatla beraber ekspresyon azalsa da bu değişim anlamlı olmadığından dolayı bariyatrik cerrahinin miR-195 ekspresyonu üzerine anlamlı etkisinin olmadığını göstermektedir. Anlamlı değişiklik bulamamızın bir diğer olası nedeni ise örneklem

grubumuzun yeterli sayıda olmamasıdır.

miR-15a, miR-15b, miR-16, miR-424 ve miR-497' nin de yer aldığı miR-15 mikroRNA prekürsör ailesinden olan miR-195 de obezite patogenezinde önemli bir miRNA' dır (153). Yapılan çalışmalarda bu miRNA ile ilgili farklı veriler mevcuttur. **Liu ve ark.** (153) ise miR-15 mikroRNA prekürsör ailesinin obezite patogenezinde önemli role sahip olduğunu destekleyen veriler elde edilmiştir. **Yun ve ark.** (95) da miR-195' in çinko parmak protein 423' ü (Zfp423; zinc finger protein 423) hedefleyerek adiposit farklılaşmasını inhibe ettiğini bulmuşlardır. **Prats-Puig ve ark.**'nın (154) çocukluk çağı obezitesi ile ilişkili olabilecek dolaşımdaki miRNA ekspresyonlarındaki değişime baktıkları, zayıf ve obez çocuklar arasında karşılaştırma yaptıkları kesitsel çalışmada miR-195 ekspresyonları arasında anlamlı fark bulunamamıştır. **Dong ve ark.**'nın (155) domuz preadipositlerinde adipogenez esnasında miR-15a/b ekspresyonunu araştırdıkları çalışmaya göre miR-15a/b' nin ekspresyonunun adipogenezin erken evrelerinde arttığını, preadipositte adiposit farklılaşmasını uyardığı ve lipid birikimine neden olduğu tespit edilmiştir. **Perri ve ark.**'nın (156) yaptığı çalışmada ise miR-15a' nin obez bireylerde ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir. **Karolina ve ark.** da (157) metabolik sendromda yaptıkları araştırmada dolaşımda yer alan miR-195 düzeyi ile VKİ ve kan basıncının pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğunu bulmuşlardır.

miR-195 (Δ CT) ve BDNF arasında herhangi bir ilişki olup olmadığına baktığımızda ise kontrol grubu, ameliyat sonrası 1. ay ve 6. ayda anlamlı bir korelasyon tespit etmedik. Ancak ameliyat öncesi obez grupta Δ CT ve BDNF arasında zayıf aynı yönde bir korelasyon bulduk. Yani miR-195 ekspresyonu ile BDNF arasında zayıf da olsa ters bir ilişki tespit ettik. Ancak bu veri hipotalamusta BDNF ekspresyonunun miR-195 tarafından düzenlendiği hipotezini güçlü bir şekilde destekleyememektedir. **Mellios ve ark.** (102) insanlarda postmortem prefrontal lobdan aldıkları örneklerden yaptıkları çalışmaya göre miR-195 ve miR-30a-5p' nin BDNF' nin 3'-UTR' de proksimal poliadenilasyon bölgesindeki spesifik dizileri hedef aldığını göstermişlerdir. BDNF ile miR-195 arasında ters korelasyon olduğunu bulsalar da, BDNF' nin nöronal ekspresyonunun esas düzenleyicinin daha çok miR-30a-5p olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmada araştırmacılar miR-30a-5p' nin

ekspresyonunun arttığı durumlarda BDNF proteini down regüle olduğunu belirtmişlerdir. **Varendi ve ark.** (158) ise BDNF' nin 3'-UTR bölgesine miR-30a ve mi-195' in herhangi bir etkisinin olmadığını; miR-1, miR-10b, mi-155 ve miR-191' in BDNF' nin yeni düzenleyicisi olduklarını bulmuşlardır. Birçok çalışmada BDNF' nin düzenleyicisi olarak birçok miRNA' dan bahsedilse de bu çalışmalar doğrudan miRNA-mRNA etkileşiminin olup olmadığını ya da ilgili miRNA' nın endojen BDNF ifadesi üzerine etkisine ilişkin kanıttan yoksundur (159).

Hipotalamusta yeme davranışının düzenlenmesinde önemli bir peptit olan BDNF kontrol grubunda ameliyat öncesi obez gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ameliyat sonrası BDNF artarak 6. ayda kontrol grubu ile arasında anlamlı olarak fark bulamadığımız düzeye çıkmıştır. Yani hastalar kilo kaybettikçe BDNF yükselerek kontrol grubuna yakın değerlere ulaştı. Vaka grubunu kendi içinde değerlendirdiğimizde ise artış görülse bu değişim küçük örneklem grubu nedeniyle anlamlı değildi. Nörotrofin ailesinin üyesi peptit yapısında olan ve nöronal gelişim ve farklılaşma, öğrenme ve hafıza gibi fonksiyonları olmakla beraber santral etki ile özellikle hipotalamusta tokluk ve hipofajiyi destekleyen BDNF düzeyinde artış olması ameliyat sonrasında hastaların tok hissetmelerini sağlayarak iştahta azalmaya neden olup negatif enerji dengesini desteklemektedir. Böylelikle kilo vermelerine katkıda bulunmuş olabilir (104). Negatif enerji dengesinin olduğu sağlıklı kontrol grubunda, morbid obez olan gruba göre BDNF' nin daha yüksek olması da bu hipotezi desteklemektedir.

Yapılan hayvan çalışmalarına göre de BDNF' de azalma hiperfaji ve obezite ile sonuçlanırken sıçanlarda santral BDNF infüzyonu iştahı baskılayarak kilo kaybına neden olmaktadır. BDNF hipotalamusun birçok bölgesinde sentezlenerek iştahı düzenlese de öğrenme ve hafıza önemli olan hipokampüste de yer alır. Sıçanlarda yapılan çalışmada hipokampüste BDNF ve reseptörü TrkB ekspresyonunda azalma diyet kaynaklı obeziteye neden olduğu gösterilmiş (104).

İnsan çalışmalarında BDNF ile ilgili bulgular çelişkilidir. **Lommatzsch ve ark.**'nın (160) yaptıkları çalışmaya göre plazma BDNF düzeyleri ile vücut ağırlığı, VKİ ve yaş arasında negatif korelasyon tespit edilmiş. **El-Gharbawy ve ark.**'nın (161) normal kiloda olan ve şişman çocuklarda yapılan çalışmaya göre de 3-19 yaş

aralığında VKİ, yaş ve yağ oranı ile negatif; trombosit sayısı ile pozitif bir korelasyon olduğu bulunmuş. **Jabbari ve ark.**'nin (162) metabolik sendromlu premenapozal kadınlarda yaptıkları çalışmada ise sağlıklı kontrol grubuna göre (ortalama VKİ: 32,74 kg/m²) metabolik sendrom (ortalama VKİ: 34,13 kg/m²) grubunda serum BDNF ve ghrelin düzeyi anlamlı bir şekilde düşük tespit edilmiş. **Chaldakov ve ark.** (163) ise metabolik sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre BDNF'yi anlamlı düşük, leptini ise anlamlı yüksek tespit etmişlerdir. **Merhi ve ark.** (164) ise kadınlarda yapılan bariyatrik cerrahinin (gastrik bant ve bypass) plazma BDNF düzeyini inceledikleri çalışmada ameliyat sonrası VKİ %12,6 düşerken BDNF düzeyinde %38 düşme gerçekleştiğini tespit etmişler. Ayrıca hasta grubunu premenapozal ve postmenapozal kadınlar arasında kıyasladıklarında ise premenapozal grupta %54 düşme gözlemlenirken postmenapozal grupta %17 düşme olsa da anlamlı bir fark saptanamamış. Ayrıca daha fazla kilo kaybının olduğu gastrik bypass olan grupta gastrik bant olan gruba göre daha fazla düşüş olsa da küçük örneklem grubu nedeniyle anlamlı fark tespit edilememiş. Bu durumu negatif enerji dengesini düzenlemek için BDNF'de azalma olduğu kanısına varılmış. **Monteleone ve ark.** (165) ise kadınlarda yaptıkları obez olmayan sağlıklı kontrol grubu ile obez bireylerin yer aldığı hasta gruplarını kıyasladıkları çalışmada obez kadınlarda anlamlı yüksek bulmuşlardır. **Roth ve ark.** (166) obez çocuklarda kilo vermeden önce ve sonra BDNF ve leptin düzeylerine baktıkları araştırmaya göre açlık serum BDNF düzeyini obez bireylerde daha yüksek bulmuşlar. Ayrıca BDNF'nin, VKİ ve leptinle pozitif korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir. VKİ ve BDNF düzeyleri arasında negatif korelasyon bulan çalışmalar, BDNF eksikliğinin hiperfaji ve obeziteye neden olabileceğini söyleyen hayvan çalışmalarıyla daha tutarlıdır (104).

BDNF nöronal dokuların yanısıra over gibi nöronal olmayan dokulardan da sentezlenebilir. Hatta trombositler de BDNF'nin depolandığı önemli yapılardır (164). Bu yüzden trombosit degranülasyonu nedeniyle serumda daha yüksek ve plazmada daha düşük düzeylerde BDNF tespit edilebilir. Ayrıca dolaşımdaki düzeyi de değişkendir. Santral sinir sisteminde sentezlenen ve kan beyin bariyerinden rahatlıkla geçen BDNF değişkenliğin önemli bir kaynağıdır. Stres, egzersiz ve

öğrenme BDNF düzeylerini etkileyebilmektedir. Bunların dışında sağlıklı erişkinlerde yaş, cinsiyet, ağırlık, menstrual siklus, trombositte depolanan ya da dolaşımdaki BDNF düzeyini etkileyebilmektedir. Ayrıca depresyon, şizofreni ve multiple skleroz gibi çeşitli hastalık durumlarında da BDNF düzeyleri etkilenmektedir (160). Bu çalışmada vaka grubunda anlamlı değişim bulunamamasının en önemli nedeni küçük örneklem grubudur. Ayrıca BDNF trombosit sayısı, yaş, cinsiyet, yağ kitlesi, pubertal ve menapozal dönem gibi faktörlerden de etkilenebilmektedir. Daha fazla hasta sayısının olduğu çalışmalar daha anlamlı sonuçların elde edilmesini sağlayacaktır.

Enerji dengesinin sağlanmasında önemli görevleri olan AG ameliyat öncesi morbid obez grupta, kontrol grupla kıyaslandığında anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. Ameliyattan sonra 6. ayda AG artarak kontrol grubuna yakın değere ulaştığı görüldü ve aralarındaki fark anlamlı değildi. AG düzeyi ameliyat sonrası 1. ayda ameliyat öncesi döneme göre anlamlı bir değişiklik olmamakla beraber 6. ayda ameliyat öncesine göre anlamlı bir yükselme gözlemlendi. 1. ay ve 6. ay kıyaslandığında da anlamlı fark bulundu. Tüm bu bilgiler ışığında AG pozitif enerji dengesinin hakim olduğu ameliyat öncesi obez bireylerde daha düşük olduğu; ameliyat sonrası kilo kaybıyla beraber enerji dengesi negatif yöne kaydıkça özellikle de 6. ayda daha fazla artış olduğu tespit edildi. Aynı zamanda negatif enerji dengesinin hakim olduğu kontrol grubunda da AG' nin yüksek tespit edilmesi ghrelinin enerji dengesinin negatif yöne kaydığı durumlarda daha aktif olan bir hormon olduğu verisini desteklemektedir (115). Bu nedenle hastalarda görülen negatif enerji dengesini düzeltmek için hastaların besin alımını uyarmak amacıyla AG miktarında kompensatuvar olarak artış gerçekleşmiş olabilir. Hatta ameliyat sonrası oluşan negatif enerji dengesi GOAT aktivitesinde ya da ekspresyonunda artışa neden olarak daha fazla AG üretimi ile sonuçlanabilir. Diğer yandan ameliyat sonrasında iştahta azalma görülmektedir (167). AG ise iştah arttıran bir hormondur (111). AG artışına rağmen iştahta azalma olmasının nedeni reseptör düzeyinde duyarlılıkta azalma ya da diğer iştah azaltan hormonlarda yaşanan değişikliklerin daha baskın olmasından kaynaklanabilir.

DAG ise kontrol grubunda ameliyat öncesi morbid obez gruba göre daha yüksek iken, ameliyat sonrası 1. ay ve 6. ay ile ameliyat öncesi ile kıyaslandığında anlamlı bir düşme olduğu tespit edildi. Ameliyat sonrası 6. ayda 1. aya göre az da olsa DAG' de artış olsa da aralarında anlamlı fark bulunmadı. Yani DAG' deki azalmanın özellikle ilk 1 ayda gerçekleştiği görüldü. Yapılan cerrahi nedenli (SG ve RYGB) ghrelin üretilen dokunun uzaklaştırılması ya da bypass edilerek besinlerle temasının engellenmesi özellikle DAG' de azalmaya neden olmuş olabilir. Aynı zamanda AG, DAG' ye GOAT aktivitesiyle açıl grubu eklenerek üretilir (168). Hastalarda oluşan negatif enerji dengesi nedeniyle iştaha artışa neden olan AG miktarını arttırmak için DAG' den AG' ye dönüşümde de artış olabilir. Bu sebepten dolayı da DAG düzeyinde azalma görmüş olabiliriz. Negatif enerji dengesinin hakim olduğu kontrol grubunda ise en yüksek AG ve DAG düzeyinin olması DAG' nin AG' nin iştaha olan etkilerini antagonize ettiği; besin alımını azaltarak ve gastrik boşalmayı geciktirerek negatif enerji dengesine neden olduğu hipotezini desteklemektedir (122,169). Bazı yayınlarda DAG eksikliğini obezite ilişkilendirilmiştir (117). Bu sebepten dolayı AG ve DAG ilişkisini değerlendirmek için AG/DAG oranını incelemek gerekmektedir. Bu çalışmada AG/DAG oranı kontrol grubunda ameliyat öncesi obez gruba göre daha yüksek bulundu. Ameliyat sonrası bu oran hızla artarak 1. ay ve 6. ayda kontrol grubu arasında anlamlı bir fark kalmadığı görüldü. Hatta 6. ayda kontrol grubundan daha yüksek seviyede olduğu tespit edildi. Orandaki bu artışın en fazla ilk 1 ayda olduğu belirlendi. Bu oranda ilk 1 ayda hızlı bir değişim yaşanması AG/DAG oranı belirleyen en önemli faktörün negatif enerji dengesi olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla AG ve DAG düzeyi de hastaların enerji harcama ve enerji alımından etkilenmektedir.

Asakawa ve ark. (122) DAG' nin enerji dengesi, gıda alımı, mide boşalması, hipotalamusta c-fos ekspresyonu ve hipotalamik nöropeptit ekspresyonuna olan etkisini araştırmak amaçlı farelere DAG uygulaması yaptıkları çalışmaya göre DAG, hipotalamusta ARC ve PVN üzerine etki ederek gıda alımını, vücut ağırlığını, yağ kütlesini, büyüme hızını ve mide boşalma oranını azaltmakta; AG' nin santral etkisini antagonize etmektedir. Yani negatif enerji dengesine neden olmaktadır. **Inhoff ve ark.** (123) ise AG ve DAG' nin ARC' deki gıda alımı ve nöronal aktiviteyi

(c-fos ekspresyonunu) değerlendirmek için aç olmayan farelere intraperitoneal AG ve DAG uyguladıkları çalışmada DAG besin alımında tek başına etkili değilken, AG ile beraber verildiğinde AG' nin etkilerini antagonize ettiğini göstermişlerdir.

Bariyatrik prosedürlerin ghrelin sekresyonu üzerine değişken etkileri bulunmuştur. Gerek yapılan çalışmaların örneklem grubunun küçük olması gerek yapılan cerrahi işlemin ghrelinin yoğun olarak üretildiği gastrik fundusa etkisinin farklı olmasının buna sebep olduğu düşünülmektedir (116). SG' de midenin büyük kurvaturu uzaklaştırılmaktadır. SG' sonrası ghrelinde azalma hem yapılan cerrahi işleme bağlı olarak midede ghrelin üreten X/A benzeri hücreler de azalmasıyla hem de GOAT aktivitesinde gözlenen inhibisyon nedeniyle gerçekleşmektedir. Aynı zamanda alınan besin miktarı azaldığından dolayı mTOR aktivitesi de inhibe olur. RYGB' da ise gastrik bir poş oluşturulup duodenum ve jejunum bypass edilecek şekilde jejunuma anatomoz yapılır (112,145,170). RYGB hem besin alımında kısıtlama hem de malabsorbsiyona neden olur (171). RYGB' daki ghrelin düzeyindeki değişim kilo kaybından ziyade enerji dengesi tarafından belirlendiği düşünülmektedir. Aynı zamanda midede ghrelin üreten hücrelerin yer aldığı kısım bypass edilerek mide ghrelin üretimi açısından deaktive edilmektedir (170). Ancak yapılan çalışmalara göre ghrelin düzeylerindeki değişim yapılan cerrahi prosedüre göre değişkenlik gösterebilmektedir ve ghrelin ile cerrahi prosedür arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. Bir diğer faktör de her bir hastanın kilo kaybetme başarısı birbirinden farklı olabilir. Diyet alışkanlıkları, psikolojik durumları, eşlik eden hastalıkları da kilo kaybını etkileyebilir (145,170). Bu nedenle diyet ve egzersiz ile kilo kaybı sonrasında iştahı uyaran ghrelinde artış gözlenirse de, yapılan çeşitli çalışmalara göre kilo kaybına neden olan bariyatrik cerrahi sonucu ghrelin seviyeleri çok değişken sonuçlarla karşımıza çıkmaktadır. Bazı çalışmalar artış saptarken, bazı çalışmalar azaldığını bazıları ise değişiklik olmadığını belirtmektedir (172). Ayrıca ghrelinin obezite etyolojisindeki rolü de net açıklanamamıştır (120). Bu yüzden bariyatrik cerrahi yapılan hastalarda ghrelin önemli bir araştırma konusudur.

Terra ve ark.' nın (173) yaptığı çalışmada SG ve RYGB bariyatrik cerrahi teknikleri karşılaştırılmış. Yapılan cerrahi teknikten bağımsız olarak bariyatrik

cerrahinin neden olduğu kilo kaybı sonrasında leptinde azalma, ghrelin düzeylerinde ise artış tespit etmişlerdir.

Gelişgen ve ark. (111) LAGB yapılan morbid obez hastalarda plazma ve gastrik fundus biopsisi sonrası elde ettikleri dokuda AG tayini yaptıkları çalışmada plazma AG ameliyat öncesinde kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı bir şekilde daha düşük iken, ameliyat sonrası 6. ayda plazma AG' de anlamlı bir yükselme gözlenmiştir. Fundik AG düzeyleri ise ameliyat sonrası 6. ayda anlamlı bir şekilde yüksek tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise en yüksek fundik AG konsantrasyonu tespit edilmiş.

Yousseif ve ark.' nin (174) yaptıkları çalışmada ise RYGB ve SG sonrası açıl-ghrelin değerlendirildiğinde SG' de anlamlı azalma olurken, RYGB' da azalma anlamlı bulunamamıştır.

Ezquerro ve ark.' nin (175) obez farelerde yaptıkları çalışmaya göre SG sonrası DAG düzeyinde önemli bir azalma gözlenirken, AG/DAG oranında ise artış bulunmuş. DAG' nin azalması lipogenezde azalmaya yol açarken, göreceli AG artışı da serbest yağ asitlerinin mitokondriyal β -oksidasyonda artışa neden olduğu sonucuna varmışlardır.

Dardzińska ve ark.' nin (169) obez ve obez olmayan (kontrol) bireylerde açlık ve yemek sonrası AG, DAG ve AG/DAG oranını değerlendirdikleri çalışmada açlık durumunda obez bireylerde AG, DAG ve AG/DAG oranı daha düşük bulunmuş. Karışık yemek testinden 2 saat sonra değerlendirdiklerinde kontrol grubunda DAG' de anlamlı değişim yokken AG' de anlamlı düşme tespit etmişler. Obez grupta ise DAG' de azalma olurken, AG' de değişim olmamış. Obezitenin yemek sonrası ghrelin yanıtını değiştirebileceği sonucuna varmışlar. AG/DAG oranı ise açken kontrol grubunda daha yüksek, yemekten 2 saat sonra ise oran birbirine yakın bulunmuş. Yemek sonrası kontrol grubunda oran değişmezken, obez grupta artma eğilimindedir. Ancak bu değişim anlamlı bulunamamış. Bu veriler aslında ghrelin salgılanmasındaki düzensizliğin obeziteye katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Ayrıca yine bu çalışmaya göre AG ile bel çevresi, VKİ ve yağ oranı arasında negatif korelasyon tespit edilmiş.

Barazzoni ve ark. (176) ise AG ve DAG' nin obezite ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada metabolik sendrom olan obez hastalarda, metabolik sendromlu obez olmayan hastalara göre AG ve AG/DAG oranı daha yüksek, DAG ve total ghrelini ise daha düşük bulmuşlar.

Rodrí'guez ve ark. (177) da obezite ve obezite ilişkili tip-2 DM' de AG' de artış, DAG' de ise azalma bulmuşlar. VKİ, bel çevresi, insülin, HOMA-IR ile AG arasında pozitif bir korelasyon tespit etmişler. AG ve DAG' nin insanda visseral yağ dokuda yağ birikimini uyardığı sonucuna varmışlar.

Tüm bu araştırmalar gösteriyor ki obezite gibi farklı fizyopatolojik koşullarda AG ve DAG' deki değişim aynı düzende olmamaktadır. Ayrıca yalnızca açlık ghrelini düzeylerini ölçmek ghrelini düzenlemesini anlamak adına yeterli değildir (169).

Esas olarak yağ dokudan sentezlenen leptinin ameliyat öncesi ve sonrası durumunu değerlendirirsek, yağ dokusu fazla olan, VKİ ve bel çevresi ölçüsü diğer gruplara göre en yüksek olan ameliyat öncesi obez grupta en yüksek düzeyde olduğu görüldü. Ameliyat sonrası 1. ay ve 6. ayda leptin düzeylerinde ameliyat öncesine göre anlamlı düşme olsa da, 1. aydaki azalmanın daha fazla olduğu tespit edildi. Ameliyattan sonraki 6. ayda VKİ (≥ 30 kg/m²) ve bel çevresi kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha yüksek olmasına rağmen leptin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı. Leptin her ne kadar yağ dokudan sentezlense de daha düşük VKİ ve bel çevresine sahip olan kontrol grubunun leptin düzeylerine çok yakın değerlere inmesi leptindeki düşüşün kilo kaybından bağımsız mekanizmalardan da gerçekleşebileceği ihtimalini akla getirmektedir (46). Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre leptin salınımı yalnızca vücut bileşimine göre gerçekleşmez. Aynı zamanda karbonhidrattan zengin beslenme ve yüksek düzeyde yapılan fiziksel aktivitenin de leptin konsantrasyonunu arttırmada etkili olduğu gibi adipoz dokudan leptin sekresyonu insülin ve kortizol tarafından da etkilenmektedir (132). Bariyatrik cerrahi olan hastaların ameliyat sonrasında beslenme alışkanlıkları büyük ölçüde değişmektedir. Tat alma ve ödül ile ilgili mekanizmalarda olan değişiklikler nedeniyle yağ ve karbonhidrat içeriği fazla olan gıda alımında azalma olmaktadır (8). Beslenme alışkanlıklarının yanısıra fiziksel aktivite durumlarında da değişiklik

olmaktadır. Tüm bu nedenlerden dolayı leptin düzeyi bu hastalarda kilo kaybından bağımsız değişebilmektedir. Bu yüzden örneklem grubunda yer alan hastaların beslenme düzenleri, aldıkları karbonhidrat miktarı ve yaptıkları fiziksel aktivite sıklığı/şiddeti leptin düzeylerini etkileyebilir. Ayrıca cerrahi olan hastaların kilo verirken vücudun hangi bileşimini (yağ doku, kas doku vs.) kayb ettikleri de leptin düzeylerini değerlendirmek açısından önemli bir ayrıntı olabilir. Bu yüzden yapılan araştırmalarda hastaların kilo ve VKİ bilgilerinin yanısıra ayrıntılı yağ ve kas dokusu oranları da takip edilebilir.

Yapılan cerrahi prosedürden bağımsız ameliyat sonrası vücut ağırlığında azalma olduğundan dolaşımdaki leptin azalması ile beraber açlık hissinin tetiklenmesi, doygunluk hissinde azalma ve enerji harcanmasında azalma beklenirken hastalarda bu etkiler görülmemektedir. Tam tersi hastaların iştahında belirgin azalma olduğundan dolayı çabuk doyup ve yemek yeme isteklerinin azalmasıyla beraber gıda alımında da azalma olmaktadır. Bu durum metabolik cerrahinin leptin duyarlılığında artışa neden olduğu hipotezini düşündürmektedir. Metabolik cerrahi yapılan hastalarda leptinin azalmasının, pozitif enerji dengesini sağlayan tipik cevapları sağlayamamasının nedenin belirlenebilmesi için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (46).

Leptin ile ilgili yapılan çalışmalarda genellikle yapılan cerrahi tipinden bağımsız bir azalma olduğu görülmüş (9). **Mazahreh ve ark.** (178) LSG olan hastalarda yaptıkları çalışmaya göre obez bireylerdeki serum leptin düzeyini kontrol grubuna göre daha yüksek, leptin reseptörünü ise daha düşük tespit etmişler. Ameliyattan 1 yıl sonra ise ameliyat öncesi ile kıyaslandığında leptin seviyesinde düşme olurken leptin reseptöründe artış olmuş. Yani sonuç olarak obezitenin önemli nedenlerinden leptin direncinin ameliyattan 1 yıl sonra azaldığı sonucuna varmışlar. **Rao ve ark.** (179) SG, LAGB ve RYGB yapılan hastalar ameliyat öncesi ve ameliyattan 7 ay sonra plazma leptin düzeylerini tayin ettikleri çalışmada 7 ay sonrasında leptin düzeylerinde anlamlı bir düşme tayin etmişler. **Chen ve ark.** (180) ise GB olan hastalarda serum leptin ve adiponektin, omental ve abdominal ciltaltı yağ dokusunda ise adiponektin gen ekspresyonu baktıkları çalışmalarında ameliyattan 1 yıl sonra serum leptin düzeyinde anlamlı düşme tespit edilirken, serum

adiponektinde ise ameliyat sonrasında anlamlı bir yükselme olduğu gözlemlenmiştir. Serum leptin ve omental adiponektin gen ekspresyonu arasında ise ters korelasyon tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre GB sonrası leptin direncinde düzelme olduğu düşünülmüştür. **Tames ve ark.’nın** (181) ise RYGB olan hastalarda cilt altı yağ dokusunda leptin reseptör ekspresyonu (ObR-B) ve adiposit boyutunu inceledikleri çalışmada adiposit boyutunda azalma olurken leptin reseptör ekspresyonunda ise artış bulunmuştur.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri örneklem grubunda yer alan hasta sayısının az olmasıdır. Ayrıca bu çalışmaya dahil olan hastalar SG ve RYGB olmak üzere iki tip ameliyat olmuşlardır. Yine gruplardaki hasta sayısı azlığı nedeniyle her bir ameliyatı olan hastalar ayrı ayrı değerlendirilip birbiriyle kıyaslanamamıştır. Çalışmanın bir diğer kısıtlılığı ise hastaların yalnızca ameliyat sonrası 6. aya kadar değerlendirmemiz. Bariyatrik cerrahi sonrası hastaların daha uzun süre takip edilip, 12. ve 24. ay kontrolleri yapılabilir. Daha uzun sürede bu parametrelerin değişimleri incelenebilir. Bunların dışında, bütçenin kısıtlı olması nedeniyle bu çalışmada yer alan miR-195 ve leptin analizi yalnızca periferik kanda yapılmıştır. Periferik kana ek olarak yağ dokuda miR-195 ve leptin reseptör ekspresyonu analiz edilip değerlerin istatistiksel olarak kıyaslanması daha anlamlı sonuçların elde edilmesini sağlayabilir. Ghrelin açlık ve tokluk durumunda değişken salınım paternine sahiptir. Bu yüzden bizim de bu çalışmada yaptığımız gibi yalnızca açlık ghrelin düzeylerini ölçmek ghrelin düzenlemesini anlamak adına yeterli olmayabilir (169). Leptin için de çalışmamızın kısıtlılığı hastaların yalnızca kilo, VKİ, bel ve kalça çevresi ölçülüp değerlendirilmiştir. Ayrıntılı Tanita analizi ile hastaların yağ ve kas dokusu kaybı takip edilebilir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre bariyatrik cerrahi sonrası hastalarda anlamlı bir şekilde kilo kaybı yaşanmaktadır. Ameliyattan sonra 1 ay gibi kısa süre içinde insülin direnci düzelmekte; plazma glukoz düzeyi ve insülin değerleri düşmektedir. Ayrıca lipid metabolizması ve kan basıncı da olumlu yönde etkilenmektedir. Yani ameliyat sonrası metabolik durumda iyileşme görülmektedir. Ayrıca yapılan ameliyat iştahı, metabolik yollara ve enerji dengesine etkisi olan faktörlerde de değişikliklere neden olmaktadır. Ancak miR-195 ekspresyonuna ve BDNF düzeyine

anlamalı bir etkisi olmamaktadır. Sonuç olarak bariyatrik cerrahi yalnızca besin alımını kısıtlayarak ya da emilimde azalmaya neden olarak kilo kaybına neden olmaz. Aynı zamanda iştah ve enerji dengesinde önemli olan inkretinlerde de önemli değişikliklere yol açmaktadır. Çalışmamızda yer alan parametrelerin, özellikle de miR-195 ve BDNF' nin, obezite patogenezindeki yeri ve bariyatrik cerrahinin bu parametre üzerine etkisini anlamak açısından ve ilgili mekanizmaları aydınlatılabilmek adına daha büyük örneklem grubuna sahip daha uzun süre hastaların takip edildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. KAYNAKLAR

1. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature*. 2000;404(6778):635–43.
2. Benton MC, Johnstone A, Eccles D, Harmon B, Hayes MT, Lea RA, et al. An analysis of DNA methylation in human adipose tissue reveals differential modification of obesity genes before and after gastric bypass and weight loss. *Genome Biol*. 2015;16(1):1–21.
3. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, obezite tanı ve tedavi kılavuzu. 2018.
4. Sjostrom L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2683–93.
5. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* (London, England). 2016;387(10026):1377–96.
6. Onat A, Can G, Yüksel H, Ademoğlu E, Erginel-Ünaltuna N, Kaya A, et al. TEKHARF 2017 Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara , Yaklaşımına Öncülük. Logos Yayıncılık, İstanbul. 2017;104.
7. Hill JO, Trowbridge FL. Childhood obesity: Future directions and research priorities. *Pediatrics*. 1998;101(3):570–4.
8. Miras AD, Le Roux CW. Bariatric surgery and taste: Novel mechanisms of weight loss. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26(2):140–5.
9. Madsbad S, Dirksen C, Holst JJ. Mechanisms of changes in glucose metabolism and bodyweight after bariatric surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(2):152–64.
10. Tadross JA, Le Roux CW. The mechanisms of weight loss after bariatric surgery. *Int J Obes*. 2009;33(S1):S28–32.
11. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, bariatrik cerrahi kılavuzu. 2018.
12. Wang Y, Guo X, Lu X, Mattar S, Kassab G. Mechanisms of weight loss after sleeve gastrectomy and adjustable gastric banding: far more than just restriction. *Obesity*. 2019;27(11):1776–83.
13. Wang B, Cheng KK-Y. Hypothalamic AMPK as a mediator of hormonal regulation of energy balance. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11).
14. Heneghan HM, Miller N, Kerin MJ. Role of microRNAs in obesity and the metabolic syndrome. *Obes Rev*. 2010;11(5):354–61.
15. Suzuki K, Simpson KA, Minnion JS, Shillito JC, Bloom SR. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocr J*.

2010;57(5):359–72.

16. İslamoğlu Y, Koplay M, Sunay S, Açikel M. Obezite ve metabolik sendrom. *Tıp Araştırmaları Derg.* 2008;6(3):168–74.
17. World Health Organization. WHO fact sheet on overweight and obesity. [Internet]. [cited 2019 May 21]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
18. Tchernof A, Despres J-P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.* 2013;93(1):359–404.
19. DeMaria EJ. Bariatric surgery for morbid obesity. *N Engl J Med.* 2007;356(21):2176–83.
20. Semerci CN. Obezite ve genetik. *Gülhane Tıp Derg.* 2004;46(4):353–9.
21. Hastuti J, Kagawa M, Byrne NM, Hills AP. Determination of new anthropometric cut-off values for obesity screening in Indonesian adults. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2017;26(4):650–6.
22. Kocovski L, Lee JD, Parpia S, Fernandes J, Nair V. Association of waist-hip ratio to sudden cardiac death and severe coronary atherosclerosis in medicolegal autopsies. *Am J Forensic Med Pathol.* 2017;38(3):226–8.
23. Lee CMY, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(7):646–53.
24. Luo Y, Ma X, Shen Y, Xu Y, Xiong Q, Zhang X, et al. Neck circumference as an effective measure for identifying cardio-metabolic syndrome: a comparison with waist circumference. *Endocrine.* 2017;55(3):822–30.
25. Huxley R, Mendis S, Zheleznyakov E, Reddy S, Chan J. Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk--a review of the literature. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(1):16–22.
26. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, metabolik sendrom kılavuzu. 2009.
27. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III). *JAMA.* 2001;285(19):2486–97.
28. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37:1595–607.
29. Han TS, Lean MEJ. Metabolic syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2015;43(2):80–7.
30. Balkan F. Metabolik sendrom. *Ankara Med J.* 2014;13(2).
31. Pucci G, Alcidi R, Tap L, Battista F, Mattace-Raso F, Schillaci G. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. *Pharmacol Res.* 2017;120:34–

- 42.
32. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287(3):356–9.
 33. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61(4):548.
 34. Park Y-W, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: Prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003;163(4):427–36.
 35. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999.
 36. Peterson RM, Scott JD. Managing complications of bariatric surgery. *Adv Surg*. 2019;53:55–68.
 37. Brolin RE. Bariatric surgery and long-term control of morbid obesity. *Jama*. 2002;288(22):2793–6.
 38. Sabuncu T, Kiyici S, Eren MA, Sancak S, Sonmez A, Guldiken S, et al. Summary of bariatric surgery guideline of the Society of Endocrinology and Metabolism of Turkey. *Turkish J Endocrinol Metab*. 2018;21(4):140–7.
 39. Neff KJ, Olbers T, le Roux CW. Bariatric surgery: The challenges with candidate selection, individualizing treatment and clinical outcomes. *BMC Med*. 2013;11(1):8.
 40. Taşkın M, Zengin S, Taşkın H. Bariatrik ve metabolik cerrahinin tarihçesi. *Turkiye Klin J Gen Surg-Special Top*. 2015;8:1–5.
 41. Kremen AJ, Linner JH, Nelson CH. An experimental evaluation of the nutritional importance of proximal and distal small intestine. *Ann Surg*. 1954;140(3):439–48.
 42. Mason EE, Ito C. Gastric bypass in obesity. *Surg Clin North Am*. 1967;47(6):1345–51.
 43. Mason EE. Vertical banded gastroplasty for obesity. *Arch Surg*. 1982;117(5):701–6.
 44. Cadiere GB, Himpens J, Vertruyen M, Favretti F. The world's first obesity surgery performed by a surgeon at a distance. *Obes Surg*. 1999;9(2):206–9.
 45. Benaiges D, Mas-Lorenzo A, Goday A, Ramon JM, Chillaron JJ, Pedro-Botet J, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy: More than a restrictive bariatric surgery procedure? *World J Gastroenterol*. 2015;21(41):11804–14.
 46. Arble DM, Sandoval DA, Seeley RJ. Mechanisms underlying weight loss and metabolic improvements in rodent models of bariatric surgery. *Diabetologia*.

- 2015;58(2):211–20.
47. le Roux CW, Welbourn R, Werling M, Osborne A, Kokkinos A, Laurenus A, et al. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg.* 2007;246(5):780–5.
 48. Holst JJ, Madsbad S, Bojsen-Moller KN, Svane MS, Jorgensen NB, Dirksen C, et al. Mechanisms in bariatric surgery: Gut hormones, diabetes resolution, and weight loss. *Surg Obes Relat Dis.* 2018;14(5):708–14.
 49. Mulla CM, Middelbeek RJW, Patti M-E. Mechanisms of weight loss and improved metabolism following bariatric surgery. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1411(1):53–64.
 50. Sağlam F, Güven H. Obezitenin cerrahi tedavisi. *Okmeydanı Tıp Derg.* 2014;30(1):60–5.
 51. Wolfe BM, Kvach E, Eckel RH. Treatment of obesity: Weight loss and bariatric surgery. *Circ Res.* 2016;118(11):1844–55.
 52. Ryan KK, Tremaroli V, Clemmensen C, Kovatcheva-Datchary P, Myronovych A, Karns R, et al. FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy. *Nature.* 2014;509(7499):183–8.
 53. Gagner M, Hutchinson C, Rosenthal R. Fifth International Consensus Conference: Current status of sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12(4):750–6.
 54. Cohen R, Le Roux CW, Junqueira S, Ribeiro RA, Luque A. Roux-En-Y gastric bypass in type 2 diabetes patients with mild obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg.* 2017;27(10):2733–9.
 55. Balcıoğlu İ, Başer SZ. Obezitenin psikiyatrik yönü. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi.* 2008;62(1):341–8.
 56. Mayer J, Thomas DW. Regulation of food intake and obesity. *Science (80-).* 1967;156(3773):328–37.
 57. Schneeberger M, Gomis R, Claret M. Hypothalamic and brainstem neuronal circuits controlling homeostatic energy balance. *J Endocrinol.* 2014;220(2):T25-46.
 58. Rodriguez EM, Blazquez JL, Guerra M. The design of barriers in the hypothalamus allows the median eminence and the arcuate nucleus to enjoy private milieus: the former opens to the portal blood and the latter to the cerebrospinal fluid. *Peptides.* 2010;31(4):757–76.
 59. Taouis M. MicroRNAs in the hypothalamus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(5):641–51.
 60. Schwartz MW, Woods SC, Porte DJ, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature.* 2000;404(6778):661–71.
 61. Belgardt BF, Okamura T, Bruning JC. Hormone and glucose signalling in POMC and AgRP neurons. *J Physiol.* 2009;587(Pt 22):5305–14.

62. Najam SS, Zglinicki B, Vinnikov IA, Konopka W. MicroRNAs in the hypothalamic control of energy homeostasis. *Cell Tissue Res.* 2019;375(1):173–7.
63. Hızlı H. Yüksek yağlı diyetin açlık-tokluk metabolizmasında görevli hormonlar ve nöropeptitler üzerine etkileri. *Sağlık Bilim Derg.* 27(3):239–344.
64. Semin İ. Obezite fiziyojisi. *Arch Clin Toxicol.* 2014;1(1):2–7.
65. Steinert RE, Feinle-Bisset C, Asarian L, Horowitz M, Beglinger C, Geary N. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY(3-36): secretory controls and physiological roles in eating and glycemia in health, obesity, and after RYGB. *Physiol Rev.* 2017;97(1):411–63.
66. Chen S-R, Chen H, Zhou J-J, Pradhan G, Sun Y, Pan H-L, et al. Ghrelin receptors mediate ghrelin-induced excitation of agouti-related protein/neuropeptide Y but not pro-opiomelanocortin neurons. *J Neurochem.* 2017;142(4):512–20.
67. Schneeberger M, Altirriba J, Garcia A, Esteban Y, Castano C, Garcia-Lavandeira M, et al. Deletion of miRNA processing enzyme Dicer in POMC-expressing cells leads to pituitary dysfunction, neurodegeneration and development of obesity. *Mol Metab.* 2012;2(2):74–85.
68. Schneeberger M, Gomez-Valades AG, Ramirez S, Gomis R, Claret M. Hypothalamic miRNAs: Emerging roles in energy balance control. *Front Neurosci.* 2015;9:1–5.
69. Vienberg S, Geiger J, Madsen S, Dalgaard LT. MicroRNAs in metabolism. *Acta Physiol (Oxf).* 2017;219(2):346–61.
70. Rottiers V, Naar AM. MicroRNAs in metabolism and metabolic disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012;13(4):239–50.
71. Lorente-Cebrián S, González-Muniesa P, Milagro FI, Martínez JA. MicroRNAs and other non-coding RNAs in adipose tissue and obesity: Emerging roles as biomarkers and therapeutic targets. *Clin Sci.* 2019;133(1):23–40.
72. Gautam A, Kumar R, Dimitrov G, Hoke A, Hammamieh R, Jett M. Identification of extracellular miRNA in archived serum samples by next-generation sequencing from RNA extracted using multiple methods. *Mol Biol Rep.* 2016;43(10):1165–78.
73. Keller A, Leidinger P, Bauer A, Elsharawy A, Haas J, Backes C, et al. Toward the blood-borne miRNome of human diseases. *Nat Methods.* 2011;8(10):841–3.
74. Gharipour M, Sadeghi M. Pivotal role of microRNA-33 in metabolic syndrome: A systematic review. *ARYA Atheroscler.* 2013;9(6):372–6.
75. Seeger T, Fischer A, Muhly-Reinholz M, Zeiher AM, Dimmeler S. Long-Term inhibition of miR-21 leads to reduction of obesity in db/db mice. *Obesity.* 2014;22(11):2352–60.

76. Schwartz MW, Porte DJ. Diabetes, obesity, and the brain. *Science*. 2005;307(5708):375–9.
77. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993;75(5):843–54.
78. Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science*. 2001;294(5543):853–8.
79. Bartel DP. MicroRNAs: Target recognition and regulatory functions. *Cell*. 2009;136(2):215–33.
80. Kozomara A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(D1):D155–62.
81. He L, Hannon GJ. MicroRNAs: Small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet*. 2004;5(7):522–31.
82. Kim VN, Han J, Siomi MC. Biogenesis of small RNAs in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009;10(2):126–39.
83. Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell*. 2009;136(4):642–55.
84. Denli AM, Tops BBJ, Plasterk RHA, Ketting RF, Hannon GJ. Processing of primary microRNAs by the microprocessor complex. *Nature*. 2004;432(7014):231–5.
85. Yeom K-H, Lee Y, Han J, Suh MR, Kim VN. Characterization of DGCR8/Pasha, the essential cofactor for Drosha in primary miRNA processing. *Nucleic Acids Res*. 2006;34(16):4622–9.
86. Yi R, Qin Y, Macara IG, Cullen BR. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs. *Genes Dev*. 2003;17(24):3011–6.
87. Lund E, Guttinger S, Calado A, Dahlberg JE, Kutay U. Nuclear export of microRNA precursors. *Science*. 2004;303(5654):95–8.
88. Yates LA, Norbury CJ, Gilbert RJC. The long and short of microRNA. *Cell*. 2013;153(3):516–9.
89. Huntzinger E, Izaurralde E. Gene silencing by microRNAs: Contributions of translational repression and mRNA decay. *Nat Rev Genet*. 2011;12(2):99–110.
90. Meijer HA, Smith EM, Bushell M. Regulation of miRNA strand selection: follow the leader? *Biochem Soc Trans*. 2014;42(4):1135–40.
91. Lee Y, Han J, Yeom K-H, Jin H, Kim VN. Drosha in primary microRNA processing. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2006;71:51–7.
92. Meister G. Argonaute proteins: functional insights and emerging roles. *Nat Rev Genet*. 2013;14(7):447–59.
93. He J-F, Luo Y-M, Wan X-H, Jiang D. Biogenesis of miRNA-195 and its role in biogenesis, the cell cycle, and apoptosis. *J Biochem Mol Toxicol*.

2011;25(6):404–8.

94. Hansen KF, Obrietan K. MicroRNA as therapeutic targets for treatment of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1011–21.
95. Yun UJ, Song N-J, Yang DK, Kwon S-M, Kim K, Kim S, et al. miR-195a inhibits adipocyte differentiation by targeting the preadipogenic determinant Zfp423. *J Cell Biochem*. 2015;116(11):2589–97.
96. Yang W-M, Min K-H, Park S-W, Lee W. Data on the expression of PEPCK in HepG2 hepatocytes transfected with miR-195. *Data Br*. 2017;15:747–51.
97. Yang W-M, Jeong H-J, Park S-Y, Lee W. Saturated fatty acid-induced miR-195 impairs insulin signaling and glycogen metabolism in HepG2 cells. *FEBS Lett*. 2014;588(21):3939–46.
98. Chakraborty C, Doss CGP, Bandyopadhyay S, Agoramoorthy G. Influence of miRNA in insulin signaling pathway and insulin resistance: micro-molecules with a major role in type-2 diabetes. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2014;5(5):697–712.
99. Dehwah MAS, Xu A, Huang Q. MicroRNAs and type 2 diabetes/obesity. *J Genet Genomics*. 2012;39(1):11–8.
100. Joglekar M V, Parekh VS, Mehta S, Bhonde RR, Hardikar AA. MicroRNA profiling of developing and regenerating pancreas reveal post-transcriptional regulation of neurogenin3. *Dev Biol*. 2007;311(2):603–12.
101. Heneghan HM, Miller N, McAnena OJ, O'Brien T, Kerin MJ. Differential miRNA expression in omental adipose tissue and in the circulation of obese patients identifies novel metabolic biomarkers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):E846-50.
102. Mellios N, Huang H-S, Grigorenko A, Rogaev E, Akbarian S. A set of differentially expressed miRNAs, including miR-30a-5p, act as post-transcriptional inhibitors of BDNF in prefrontal cortex. *Hum Mol Genet*. 2008;17(19):3030–42.
103. Nakagawa T, Ono-Kishino M, Sugaru E, Yamanaka M, Taiji M, Noguchi H. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) regulates glucose and energy metabolism in diabetic mice. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18(3):185–91.
104. Ooi CL, Kennedy JL, Levitan RD. A putative model of overeating and obesity based on brain-derived neurotrophic factor: direct and indirect effects. *Behav Neurosci*. 2012;126(4):505–14.
105. Ahmed S, Reynolds BA, Weiss S. BDNF enhances the differentiation but not the survival of CNS stem cell-derived neuronal precursors. *J Neurosci*. 1995;15(8):5765–78.
106. Han JC, Liu Q-R, Jones M, Levinn RL, Menzie CM, Jefferson-George KS, et al. Brain-derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR syndrome. *N Engl J Med*. 2008;359(9):918–27.
107. Xu B, Goulding EH, Zang K, Cepoi D, Cone RD, Jones KR, et al. Brain-

- derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat Neurosci.* 2003 Jul;6(7):736–42.
108. Komori T, Morikawa Y, Nanjo K, Senba E. Induction of brain-derived neurotrophic factor by leptin in the ventromedial hypothalamus. *Neuroscience.* 2006;139(3):1107–15.
 109. Stanek K, Gunstad J, Leahey T, Glickman E, Alexander T, Spitznagel MB, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is associated with reduced appetite in healthy older adults. *J Nutr Health Aging.* 2008;12(3):183–5.
 110. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 1999;402(6762):656–60.
 111. Gelisgen R, Zengin K, Kocael A, Baysal B, Kocael P, Erman H, et al. Effects of laparoscopic gastric band applications on plasma and fundic acylated ghrelin levels in morbidly obese patients. *Obes Surg.* 2012;22(2):299–305.
 112. Sala PC, Torrinhas RS, Giannella-Neto D, Waitzberg DL. Relationship between gut hormones and glucose homeostasis after bariatric surgery. *Diabetol Metab Syndr.* 2014;6(1):1–12.
 113. Colldén G, Tschöp MH, Müller TD. Therapeutic potential of targeting the ghrelin pathway. *Int J Mol Sci.* 2017;18(4):1–29.
 114. Katargari SA, Milousis A, Pagonopoulou O, Asimakopoulos B, Nikolettos NK. Ghrelin in pathological conditions. *Endocr J.* 2008;55(3):439–53.
 115. Cui H, Lopez M, Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(6):338–51.
 116. Dimitriadis GK, Randeva MS, Miras AD. Potential hormone mechanisms of bariatric surgery. *Curr Obes Rep.* 2017;6(3):253–65.
 117. Delhanty PJ, Neggers SJ, van der Lely AJ. Des-acyl ghrelin: a metabolically active peptide. *Endocr Dev.* 2013;25:112–21.
 118. Ochner CN, Gibson C, Shanik M, Goel V, Geliebter A. Changes in neurohormonal gut peptides following bariatric surgery. *Int J Obes.* 2011;35(2):153–66.
 119. Chihara Y, Akamizu T, Azuma M, Murase K, Harada Y, Tanizawa K, et al. Among metabolic factors, significance of fasting and postprandial increases in acyl and desacyl ghrelin and the acyl/desacyl ratio in obstructive sleep apnea before and after treatment. *J Clin Sleep Med.* 2015;11(8):895–905.
 120. Ionut V, Burch M, Youdim A, Bergman RN. Gastrointestinal hormones and bariatric surgery-induced weight loss. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(6):1093–103.
 121. Clarke IJ. Hypothalamus as an endocrine organ. *Compr Physiol.* 2015;5(1):217–53.
 122. Asakawa A, Inui A, Fujimiya M, Sakamaki R, Shinfuku N, Ueta Y, et al. Stomach regulates energy balance via acylated ghrelin and desacyl ghrelin.

- Gut. 2005;54(1):18–24.
123. Inhoff T, Monnikes H, Noetzel S, Stengel A, Goebel M, Dinh QT, et al. Desacyl ghrelin inhibits the orexigenic effect of peripherally injected ghrelin in rats. *Peptides*. 2008;29(12):2159–68.
 124. Broglio F, Gottero C, Prodam F, Gauna C, Muccioli G, Papotti M, et al. Non-acylated ghrelin counteracts the metabolic but not the neuroendocrine response to acylated ghrelin in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):3062–5.
 125. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002;346(21):1623–30.
 126. Ghadge AA, Khaire AA. Leptin as a predictive marker for metabolic syndrome. *Cytokine*. 2019;121:154735.
 127. Beckman LM, Beckman TR, Earthman CP. Changes in gastrointestinal hormones and leptin after Roux-en-Y gastric bypass procedure: a review. *J Am Diet Assoc*. 2010;110(4):571–84.
 128. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel hormon: leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg*. 2004;30(2):113–8.
 129. Fruhbeck G. Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochem J*. 2006;393(Pt 1):7–20.
 130. Keleş V, Büyükgüzel K, Büyükgüzel E. Leptin ve metabolik düzenlenmedeki rolü. *Türkiye Diyabet ve Obezite Derg*. 2(1):17–22.
 131. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425–32.
 132. Moran O, Phillip M. Leptin: Obesity, diabetes and other peripheral effects - A review. *Pediatr Diabetes*. 2003;4(2):101–9.
 133. Lee M-W, Lee M, Oh K-J. Adipose tissue-derived signatures for obesity and type 2 diabetes: Adipokines, batokines and microRNAs. *J Clin Med*. 2019;8(6):1–36.
 134. Ellacott KLJ, Halatchev IG, Cone RD. Characterization of leptin-responsive neurons in the caudal brainstem. *Endocrinology*. 2006;147(7):3190–5.
 135. Grill HJ, Kaplan JM. The neuroanatomical axis for control of energy balance. *Front Neuroendocrinol*. 2002;23(1):2–40.
 136. Liu J, Yang X, Yu S, Zheng R. The leptin resistance. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1090:145–63.
 137. Moriya M, Okumura T, Takahashi N, Yamagata K, Motomura W, Kohgo Y. An inverse correlation between serum leptin levels and hemoglobin A1c in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;43(3):187–91.

138. Brethauer SA, Kim J, El Chaar M, Pappasavas P, Eisenberg D, Rogers A, et al. Standardized outcomes reporting in metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg.* 2015 Apr;25(4):587–606.
139. Shah B, Sucher K, Hollenbeck CB. Comparison of ideal body weight equations and published height- weight tables with body mass index tables for healthy adults in the United States. *Nutr Clin Pract.* 2006;21(3):312–9.
140. Günel T. Gen anlatımının kantitatif analizi. *Turkiye Klin J Med Sci.* 2007;27(5):763–7.
141. Arya M, Shergill IS, Williamson M, Gommersall L, Arya N, Patel HRH. Basic principles of real-time quantitative PCR. *Expert Rev Mol Diagn.* 2005;5(2):209–19.
142. Schmittgen TD, Livak KJ. Analyzing real-time PCR data by the comparative C T method. *Nat Protoc.* 2008;3(6):1101.
143. Rao X, Huang X, Zhou Z, Lin X. An improvement of the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method for quantitative real-time polymerase chain reaction data analysis. *Biostat Bioinforma Biomath.* 2013;3(3):71–85.
144. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principle of Biochemistry.* Seventh Ed. 2017. 2500–2504 p.
145. Kruljac I, Mirošević G, Kirigin LS, Nikolić M, Ljubičić N, Budimir I, et al. Changes in metabolic hormones after bariatric surgery and their predictive impact on weight loss. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;85(6):852–60.
146. Våge V, Sande VA, Mellgren G, Laukeland C, Behme J, Andersen JR. Changes in obesity-related diseases and biochemical variables after laparoscopic sleeve gastrectomy: A two-year follow-up study. *BMC Surg.* 2014;14(1):1–6.
147. Cătoi AF, Busetto L. Metabolically healthy obesity and bariatric surgery. *Obes Surg.* 2019 Sep 5;29(9):2989–3000.
148. Braghetto I, Csendes A, Lanzarini E, Papapietro K, Cárcamo C, Molina JC. Is Laparoscopic Sleeve Gastrectomy an Acceptable Primary Bariatric Procedure in Obese Patients? Early and 5-Year Postoperative Results. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2012;22(6):479–86.
149. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: Systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2009;122(3):248-256.e5.
150. Azevedo FR, Santoro S, Correa-Giannella ML, Toyoshima MT, Giannella-Neto D, Calderaro D, et al. A prospective randomized controlled trial of the metabolic effects of sleeve gastrectomy with transit bipartition. *Obes Surg.* 2018;28(10):3012–9.
151. Salminen P, Helmiö M, Ovaska J, Juuti A, Leivonen M, Peromaa-Haavisto P, et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on weight loss at 5 years among patients with morbid obesity. *JAMA.* 2018;319(3):241.

152. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2004;292(14):1724–37.
153. Liu L, Fan Q, Zhang F, Guo X, Liang X, Du Y, et al. A Genomewide Integrative Analysis of GWAS and eQTLs Data Identifies Multiple Genes and Gene Sets Associated with Obesity. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1–5.
154. Prats-Puig A, Ortega FJ, Mercader JM, Moreno-Navarrete JM, Moreno M, Bonet N, et al. Changes in circulating microRNAs are associated with childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):E1655-60.
155. Dong P, Mai Y, Zhang Z, Mi L, Wu G, Chu G, et al. MiR-15a/b promote adipogenesis in porcine pre-adipocyte via repressing FoxO1. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2014;46(7):565–71.
156. Perri R, Nares S, Zhang S, Barros SP, Offenbacher S. MicroRNA modulation in obesity and periodontitis. *J Dent Res*. 2012;91(1):33–8.
157. Karolina DS, Tavintharan S, Armugam A, Sepramaniam S, Pek SLT, Wong MTK, et al. Circulating miRNA Profiles in Patients with Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):E2271–6.
158. Varendi K, Kumar A, Härma M-A, Andressoo J-O. miR-1, miR-10b, miR-155, and miR-191 are novel regulators of BDNF. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(22):4443–56.
159. Varendi K, Matlik K, Andressoo J-O. From microRNA target validation to therapy: lessons learned from studies on BDNF. *Cell Mol Life Sci*. 2015;72(9):1779–94.
160. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, et al. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging*. 2005;26(1):115–23.
161. El-Gharbawy AH, Adler-Wailes DC, Mirch MC, Theim KR, Ranzenhofer L, Tanofsky-Kraff M, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor concentrations in lean and overweight children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3548–52.
162. Jabbari M, Kheirouri S, Alizadeh M. Decreased Serum Levels of Ghrelin and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Premenopausal Women With Metabolic Syndrome. *Lab Med*. 2018;49(2):140–6.
163. Chaldakov GN, Fiore M, Stankulov IS, Hristova M, Antonelli A, Manni L, et al. NGF, BDNF, leptin, and mast cells in human coronary atherosclerosis and metabolic syndrome. *Arch Physiol Biochem*. 2001;109(4):357–60.
164. Merhi ZO, Minkoff H, Lambert-Messerlian GM, Macura J, Feldman J, Seifer DB. Plasma brain-derived neurotrophic factor in women after bariatric surgery: a pilot study. *Fertil Steril*. 2009 Apr;91(4):1544–8.
165. Monteleone P, Tortorella A, Martiadis V, Serritella C, Fuschino A, Maj M. Opposite changes in the serum brain-derived neurotrophic factor in anorexia nervosa and obesity. *Psychosom Med*. 2004;66(5):744–8.

166. Roth CL, Elfers C, Gebhardt U, Muller HL, Reinehr T. Brain-derived neurotrophic factor and its relation to leptin in obese children before and after weight loss. *Metabolism*. 2013;62(2):226–34.
167. Gulcicek OB, Ozdogan K, Solmaz A, Yigitbas H, Altınay S, Gunes A, et al. Metabolic and histopathological effects of sleeve gastrectomy and gastric plication: an experimental rodent model. *Food Nutr Res*. 2016 Jan 15;60(1):1–7.
168. Goodyear S, Arasaradnam RP, Quraishi N, Mottershead M, Nwokolo CU. Acylated and des acyl ghrelin in human portal and systemic circulations. *Mol Biol Rep*. 2010;37(8):3697–701.
169. Dardzinska JA, Malgorzewicz S, Kaska L, Proczko M, Stefaniak T, Stankiewicz M, et al. Fasting and postprandial acyl and desacyl ghrelin levels in obese and non-obese subjects. *Endokrynol Pol*. 2014;65(5):377–81.
170. Engin A. Does bariatric surgery improve obesity associated comorbid conditions. In: *Obesity and Lipotoxicity*. 2017. p. 545–70.
171. Guijarro A, Kirchner H, Meguid MM. Catabolic effects of gastric bypass in a diet-induced obese rat model. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006;9(4):423–35.
172. Shak JR, Roper J, Perez-Perez GI, Tseng C, Francois F, Gamagaris Z, et al. The effect of laparoscopic gastric banding surgery on plasma levels of appetite-control, insulinotropic, and digestive hormones. *Obes Surg*. 2008;18(9):1089–96.
173. Terra X, Auguet T, Guiu-Jurado E, Berlanga A, Orellana-Gavaldà JM, Hernández M, et al. Long-term changes in leptin, chemerin and ghrelin levels following different bariatric surgery procedures: Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Obes Surg*. 2013;23(11):1790–8.
174. Yousseif A, Emmanuel J, Karra E, Millet Q, Elkalaawy M, Jenkinson AD, et al. Differential effects of laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic gastric bypass on appetite, circulating acyl-ghrelin, peptide YY3-36 and active GLP-1 levels in non-diabetic humans. *Obes Surg*. 2014;24(2):241–52.
175. Ezquerro S, Mendez-Gimenez L, Becerril S, Moncada R, Valenti V, Catalan V, et al. Acylated and desacyl ghrelin are associated with hepatic lipogenesis, beta-oxidation and autophagy: role in NAFLD amelioration after sleeve gastrectomy in obese rats. *Sci Rep*. 2016;6:39942.
176. Barazzoni R, Zanetti M, Ferreira C, Vinci P, Pirulli A, Mucci MP, et al. Relationships between desacylated and acylated ghrelin and insulin sensitivity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(10):3935–40.
177. Rodriguez A, Gómez-Ambrosi J, Catalán V, Gil MJ, Becerril S, Sáinz N, et al. Acylated and desacyl ghrelin stimulate lipid accumulation in human visceral adipocytes. *Int J Obes*. 2009;33(5):541.
178. Mazahreh, Alfaqih, Saadeh, Al-Zoubi, Hatamleh, Alqudah, et al. The effects of laparoscopic sleeve gastrectomy on the parameters of leptin resistance in

obesity. *Biomolecules*. 2019 Sep 25;9(10):533.

179. Rao R, Roche A, Febres G, Bessler M, Tso P, Korner J. Circulating Apolipoprotein A-IV presurgical levels are associated with improvement in insulin sensitivity after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(3):468–73.
180. Chen J, Pamuklar Z, Spagnoli A, Torquati A. Serum leptin levels are inversely correlated with omental gene expression of adiponectin and markedly decreased after gastric bypass surgery. *Surg Endosc*. 2012 May 17;26(5):1476–80.
181. Tamez M, Ramos-Barragan V, Mendoza-Lorenzo P, Arrieta-Joffe P, Lopez-Martinez S, Rojano-Rodriguez ME, et al. Adipocyte Size and Leptin Receptor Expression in Human Subcutaneous Adipose Tissue After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg*. 2017;27(12):3330–2.