



**T.C.**

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**İSTANBUL SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**GENEL CERRAHİ KLİNİğİ**

**OBEZİTE NEDENİYLE SLEEVE GASTREKTOMİ VE GASTRİK  
BYPASS OPERASYONLARI YAPILAN HASTALARIN KAN  
SİTOKİN VE NESFATİN-1 DÜZEYLERİNİN  
DEğERLENDİRİLMESİ**

**Dr. FURKAN TÜRKOğLU**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL / 2021**



**T.C.**

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**İSTANBUL SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**GENEL CERRAHİ KLİNİğİ**

**OBEZİTE NEDENİYLE SLEEVE GASTREKTOMİ VE GASTRİK  
BYPASS OPERASYONLARI YAPILAN HASTALARIN KAN  
SİTOKİN VE NESFATİN-1 DÜZEYLERİNİN  
DEğERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Furkan Türkoğlu**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ufuk Oğuz İdiz**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL / 2021**

## ÖNSÖZ

Beraber çalışmaktan şeref duyduğum, desteğini her an hissettiğim hocam,şefim ve kıymetli ağabeyim Sn Dr Ufuk Oğuz İdiz'e,

Cerrahi eğitimimde kendisinden çok şeyler öğrendiğim her zaman yanımda olan değerli hocam Sn Dr Mert Mahsuni Sevinç'e,

Cerrahi eğitimimde büyük emekleri olan, cerrahiye şahsıma sevdiren, her zaman desteklerini hissettiğim hocalarım Sn Dr Hasan Bektaş'a, Sn Dr Serkan Sarı'ya ve Sn Dr Soykan Arıkan'a

Asistanlığım süresince cerrahi adına çok katkıları olan ve birlikte çalıştığım için her zaman onur duyacağım hocalarım, uzman ablalarım ve ağabeylerime,

Birlikte eğitim süresini tamamladığım, birlikte yorulup birlikte dinlendiğim değerli asistan arkadaşlarıma,

Hastanemizde birlikte mesai harcadığım değerli hemşire, personel ve sekreterlere,

Doğduğum andan itibaren beni büyüten ve yetiştiren sevgili annem Yıldız TÜRKOĞLU'na ve babam Ekrem TÜRKOĞLU'na ablalarım Funda DURMUŞ, Fulya GÜVEN ve Seda BAYSAL'a

Mesleğimin tüm zorluklarına rağmen her zaman yanımda olan ve beni sürekli motive eden sevgili eşim Ezgi TÜRKOĞLU'na, yaşam kaynaklarım,oğullarım Ekrem TÜRKOĞLU ve yeni doğacak olan Mert TÜRKOĞLU' na

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

|                                                                           |     |
|---------------------------------------------------------------------------|-----|
| ÖNSÖZ.....                                                                | i   |
| İÇİNDEKİLER .....                                                         | ii  |
| KISALTMALAR .....                                                         | v   |
| TABLO LİSTESİ.....                                                        | vi  |
| ŞEKİL LİSTESİ.....                                                        | vii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                                    | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                                    | 2   |
| 2.1. Obezite tanımı ve sınıflandırması.....                               | 2   |
| 2.2. Obezite Prevelansı .....                                             | 3   |
| 2.3. Etiyolojisi .....                                                    | 4   |
| 2.3.1. Yaşam Tarzı ve alışkanlıklar.....                                  | 4   |
| 2.3.2. Genetik Faktörler .....                                            | 5   |
| 2.4. Obezite Fizyolojisi ve Patofizyolojisi .....                         | 9   |
| 2.4.1. Vücut ağırlığının düzenlenmesi .....                               | 9   |
| 2.4.2. Enerji dengesini etkileyen fizyoloji süreçler.....                 | 9   |
| 2.4.3. Bağırsak mikrobiyotası.....                                        | 10  |
| 2.4.4. Otonom sinir sistemi .....                                         | 10  |
| 2.4.5. Yağ doku, gastrointestinal sistem ve endokrin sistem ilişkisi..... | 10  |
| 2.5. Obezite Komorbiditeleri.....                                         | 11  |
| 2.5.1. Diabetes mellitus.....                                             | 12  |
| 2.5.2. Obezite kardiyomyopatisi ( adioposite cordis) .....                | 12  |
| 2.5.3. Venöz yetmezlik, venöz tromboz, pulmoner emboli .....              | 12  |
| 2.5.4. Hipertansiyon .....                                                | 13  |
| 2.5.5. Uyku apnesi.....                                                   | 13  |

|         |                                                           |    |
|---------|-----------------------------------------------------------|----|
| 2.5.6.  | İnme.....                                                 | 13 |
| 2.5.7.  | Koroner Arter Hastalığı.....                              | 14 |
| 2.5.8.  | Konjestif Kalp Yetmezliği .....                           | 14 |
| 2.5.9.  | Aritmi .....                                              | 14 |
| 2.5.10. | Kanser.....                                               | 14 |
| 2.5.11. | Covid-19.....                                             | 15 |
| 2.6.    | Obezite tedavisi .....                                    | 15 |
| 2.6.1.  | Farmakolojik tedavi .....                                 | 15 |
| 2.7.    | Bariatrik cerrahi.....                                    | 16 |
| 2.7.1.  | Vertikal bant gastroplasti .....                          | 17 |
| 2.7.2.  | Laparoskopik ayarlanabilir gastrik bant.....              | 18 |
| 2.7.3.  | Sleeve gastrektomi .....                                  | 18 |
| 2.7.4.  | Biliopankreatik diversiyon duodenal switch.....           | 19 |
| 2.7.5.  | Roux-en-Y gastrik bypass .....                            | 19 |
| 2.7.6.  | Mini gastrik bypass .....                                 | 20 |
| 2.8.    | Nesfatin-1 .....                                          | 20 |
| 2.8.1.  | Nesfatin-1'in gıda alımının düzenlenmesindeki rolü.....   | 21 |
| 2.8.2.  | Nesfatin-1'in strese etkisi.....                          | 21 |
| 2.8.3.  | Nesfatin-1'in endokrin sistem üzerine etkisi.....         | 21 |
| 2.8.4.  | Nesfatin-1'in kardiyovasküler sistem üzerine etkisi ..... | 22 |
| 2.8.5.  | Nesfatin-1'in immün sistem üzerine etkisi .....           | 22 |
| 2.9.    | Sitokin tipleri ve fonksiyonları .....                    | 22 |
| 2.9.1.  | İnterferon.....                                           | 23 |
| 2.9.2.  | Tümör Nekroz Faktörü (TNF) .....                          | 24 |
| 2.9.3.  | İnterlökinler.....                                        | 25 |

|                                   |           |
|-----------------------------------|-----------|
| 2.9.4. Diğer Sitokinler.....      | 28        |
| <b>3. MATERYAL VE METOD .....</b> | <b>31</b> |
| 3.1. Hastalar.....                | 31        |
| 3.2. Etik Kurulu Onamı .....      | 32        |
| 3.3. Örneklem Büyüklüğü .....     | 32        |
| 3.4. Flow Sitometrik Analiz ..... | 32        |
| 3.5. İstatiksel Analiz .....      | 32        |
| <b>4. BULGULAR.....</b>           | <b>34</b> |
| <b>5. TARTIŞMA.....</b>           | <b>41</b> |
| <b>6. SONUÇ .....</b>             | <b>47</b> |
| <b>KAYNAKÇA .....</b>             | <b>50</b> |

## KISALTMALAR

- VKİ:** Vücut kitle indeksi  
**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü  
**IL:** interlökin  
**TNF:** Tümör nekrozis faktör  
**IFN:** interferon  
**NUCB2:** Nükleobinding-2  
**GWAS:** Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları  
**FTO:** Yağ kütlesi ve obezite ilişkili gen  
**CCK:** Kolesistokinin  
**GLP-1:** Glukagon benzeri peptit-1  
**AGRP:** Aguti ilişkili protein  
**MCH:** Melanin konsantre edici hormon  
**GH-R:** Büyüme hormonu salıcı hormon  
**Alfa-MSH:** Alfa-Melanosit uyarıcı hormon  
**CRH:** Kortikotrop salıcı hormon  
**CART:** Anfetaminle düzenlenen transkript proteini  
**GİS:** Gastrointestinal sistem  
**DM:** Diabetes mellitus  
**LVH:** Sol ventrikül hipertrofisi  
**KKY:** Konjestif kalp yetmezliği  
**FDA:** Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi  
**VBG:** Vertikal bant gastroplasti  
**AP-1:** Aktivatör protein-1  
**NF-κB:** Nükleer faktör kappa  
**TLR:** Toll-like reseptörü  
**IL-1R1:** Ligand bağlanma zinciri tip-1  
**TRAPS:** Tümör nekrozis faktör reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom  
**CAPS:** Kriyoprin ilişkili periyodik sendrom  
**HIDS:** Hiperimmünoglobülin-D sendromu  
**RKÇ:** Randomize kontrollü çalışmalar

## TABLO LİSTESİ

|                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1: DSÖ vücut kitle indeksine göre obezite sınıflaması.....                                                | 2  |
| Tablo 2: Kilo alımına neden olan bazı ilaçlar .....                                                             | 5  |
| Tablo 3: Obezite ile ilişkili seçilmiş genetik sendromlar.....                                                  | 7  |
| Tablo 4: Obezitenin izole veya baskın bir özellik olduğu genetik bozukluklar.....                               | 9  |
| Tablo 5: Obezite tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar. ....                                                      | 16 |
| Tablo 6: Bariatrik cerrahi prosedür tipleri .....                                                               | 17 |
| Tablo 7: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması.....                        | 36 |
| Tablo 8: Gruplara göre preoperatif dönemde kan biyokimya parametrelerin dağılımı.....                           | 36 |
| Tablo 9: Demografik veriler ve kan parametrelerinin gruplara göre preop ve postop dönemlerdeki değişimleri..... | 37 |
| Tablo 10: Kan sitokinlerinin preoperatif dönemde gruplar arasında dağılımı.....                                 | 38 |
| Tablo 11: Preoperatif ve postoperatif dönemlerdeki kan sitokin değerlerinin grup içi değişimleri.....           | 40 |
| Tablo 12: Demografik veriler ve kan tetkikleri sonuçlarının preoperatif döneme göre yüzde değişimi.....         | 41 |
| Tablo 13: Kan sitokin değerlerinin preoperatif doneme göre yüzde değişimi.....                                  | 43 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                          |    |
|----------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1: Vertikal Bant Gastroplasti .....                | 17 |
| Şekil 2: Ayarlanabilir gastrik bant .....                | 18 |
| Şekil 3: Sleeve gastrektomi.....                         | 18 |
| Şekil 4: Biliopankreatik diversiyon duodenal switch..... | 19 |
| Şekil 5: Roux-en-Y gastrik bypass.....                   | 19 |
| Şekil 6: Mini gastrik bypass .....                       | 20 |



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü tarafından ile sağlık açısından risk oluşturan anormal ve aşırı miktarda yağ birikimi olarak tanımlanmıştır. Yine Dünya Sağlık örgütü 2016 verilerine göre 2016 yılında 1,9 milyar insan aşırı kilolu olup bu insanların 650 milyonu ise obez kategorisindedir. Obezite, beraberinde getirdiği sağlık sorunlarıyla küresel anlamda en önemli halk sağlığı sorunlarından birisidir.

Henüz çok yeni tanımlanan ve açlık hormonu olarak bildirilen nesfatin-1 ile obezite cerrahisi arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Daha önce Doğan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 30 hastanın (morbid obez) laparoskopik sleeve gastrektomi öncesi ve sonrasındaki (3.ve 6. Aylar) nesfatin-1 düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada nesfatin düzeyleri operasyon sonrasında VKİ ile ters orantılı olarak ve anlamlı şekilde arttığı gözlenmiştir [1]. Lee ve arkadaşlarının morbid obez olmayan Tip 2 diyabetli hastalarda yaptıkları çalışmalarında sleeve gastrektomi ve gastrik bypass ameliyatları sonrasında nesfatin-1 düzeyinin anlamlı şekilde azaldığı saptanmıştır [2]. Kısıtlı literatüre rağmen çalışma sonuçları çelişkilidir. Obezitenin kronik bir inflamasyona neden olduğu bilinmektedir. Kan sitokin değerlerinde obezite cerrahisi öncesi ve sonrasında değişimler ile ilgili bazı sitokinleri değerlendiren yayınlar bulunmasına rağmen yayınlarda incelenen sitokinler ve hasta sayıları kısıtlıdır [3,5].

Çalışmamızda, bariatrik cerrahi yöntemlerinden sleeve gastrektomi ve gastrik bypass ile ameliyatı yapılan hastaların nesfatin düzeylerinin ve serum IL-1 $\beta$ , IFN- $\alpha$ ,IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1(CCL2), IL-6, IL-8(CXCL8), IL-10, IL-12p70, IL-17A, IL-18, IL-23, IL-33 ‘ün kıyaslanması, muhtemel değişikliklerin yalnızca kilo kaybından mı kaynaklandığı ya da uygulanan cerrahi yönteme göre gastrik bypass ile gastrointestinal sistemde meydana getirilen değişikliğin ve inflamatuvar değişikliklerin herhangi bir etkisinin olup olmadığının araştırılması hedeflenmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Obezite tanımı ve sınıflandırması

Obezite, yetişkinlerde, adolesanlarda ve çocuklarda giderek artan bir prevalansta görülmekte olup günümüzde küresel bir salgın olarak kabul edilen kronik bir hastalıktır. Obezitenin koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, hipertansiyon gibi diğer komorbiditelere sebep olduğu bilinmektedir <sup>[1]</sup>. Dünya Sağlık Örgütünün yapmış olduğu sınıflamaya göre obezite, sağlık açısından risk oluşturan anormal veya aşırı yağlanma olarak tanımlanmıştır. Obezitenin sınıflandırılması amacıyla kullanılan en sık yöntem vücut kitle indeksinin (VKİ) hesaplanmasıdır. VKİ, antropometrik ölçümlere dayalı olarak hesaplanır. Kişinin kilogram cinsinden ağırlığının, kişinin boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle bulunan değer kişinin VKİ'dir. VKİ 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> arasında olan kişiler pre-obez, VKİ  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> olan kişiler ise obez olarak tanımlanmıştır. VKİ  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> olan kişiler ise morbid obez olarak tanımlanmıştır. VKİ'ne göre yapılan sınıflama tablo 1'de gösterilmiştir. <sup>[2]</sup>

| VKİ kg/m <sup>2</sup> | Sınıflama     |
|-----------------------|---------------|
| 18.5-24.9             | Normal aralık |
| 25-29.9               | Pre-obez      |
| 30-34.9               | Obez sınıf-1  |
| 35-39.9               | Obez sınıf-2  |
| $\geq 40$             | Obez sınıf-3  |

Tablo 1: DSÖ vücut kitle indeksine göre obezite sınıflaması <sup>[2]</sup>

İkinci antropometrik ölçüm ise bel çevresinin ölçülmesidir. VKİ ile toplam yağ oranı hakkında bilgi sahibi olunurken bel çevresinin ölçümü ile yağın bölgesel dağılımı hakkında fikir edinilir. Bel çevresi ölçümünün erkeklerde 102 cm kadınlarda 88

cm'den fazla olması abdominal yağlanmayı göstermektedir. Abdominal yağlanmanın kardiyovasküler sistem hastalıkları açısından risk faktörü olduğu bilinmektedir.<sup>[3]</sup>

## 2.2. Obezite Prevelansı

Obezite, 21.yüzyılın en önemli halk sağlığı problemi olup sıklığı yıldan yıla artmaktadır. Kuzey Amerikada ve Avrupada erken yaş ölümlerinin sigaradan sonraki en önemli ikinci risk faktörü olarak kabul edilmektedir<sup>[4]</sup>. Tüm dünyada şehirleşmenin artması ve buna bağlı hayat tarzı değişiklikleri, fiziksel aktivitenin azalması, sedanter yaşam, yüksek kalorili diyet alışkanlıkları obezitenin prevelansının giderek artmasına sebep olmaktadır. Öyleki çocukluk çağından itibaren fazla kilo ve obezite sorunu görülmektedir.

DSÖ verilerine göre 1975 yılına kıyasla günümüzde dünyadaki obez sayısı yaklaşık olarak üç kat artmış durumdadır. DSÖ 2016 yılı verilerine göre 1,9 milyar erişkin (dünya erişkin nüfusunun %39'u) fazla kilolu iken 650 milyondan fazla erişkin (dünya erişkin nüfusunun %13'ü) ise obez olarak sınıflandırılmıştır. DSÖ 2019 verilerine göre 5 yaşın altındaki 38.2 milyon çocuğun fazla kilolu ya da obez olduğu görülmektedir. Obezite ve fazla kiloluluk önceki yıllarda yüksek gelirli ülkelerde daha sık görülmekte iken şehirleşmenin getirdiği bir sorun olarak düşük-orta gelirli toplumlarda da çocukluk çağı obezitesi bir problem haline gelmektedir. Afrikada 5 yaşın altındaki fazla kilolu çocuk sayısı 2000 yılına kıyasla %24 artmış olup, 2019 yılı itibari ile Asya kıtasında yaşayan 5 yaş çocukların yaklaşık olarak yarısı fazla kilolu ya da obez olarak değerlendirilmektedir. Yine DSÖ verilerine göre 2016 yılı itibari ile 5-19 yaş arası çocuk ve adölesanlar bireylerin 340 milyondan fazlası fazla kilolu ya da obez olarak değerlendirilmiştir. 1975 verilerine göre 5-19 yaş arası çocuk ve adölesanlarda obezite sıklığı %1'in altında iken 2016 yılında bu oran %8'in üzerinde görülmektedir. Sahra altı Afrika ve Asyanın bazı bölgeleri hariç tutulmak üzere tüm dünyada obezite ilişkili ölüm oranları düşük kiloya bağlı ölüm oranlarından fazla olduğu görülmektedir.<sup>[2]</sup> Türk toplumunda ise erişkin kadınların %33'ü erişkin erkeklerin ise %20'si obez olarak sınıflandırılmaktadır. Abdominal obezite açısından değerlendirildiğinde türk kadınlarının yarısında abdominal obezite görülmektedir.<sup>[5]</sup>

### 2.3. Etiyolojisi

Günümüzde obezite patofizyolojisi net olarak açıklanamamakla birlikte çevresel, genetik, fizyolojik, biyokimyasal, sosyokültürel, psikolojik ve genetik birçok etmenin obeziteye neden olabildiği kabul edilmektedir.

#### 2.3.1. Yaşam Tarzı ve alışkanlıklar

Bireyler her yaşta fazla kilolu olabilirler. Bunun yanısıra kilo almaya yatkın oldukları, kadın ve erkekler arasında farklılıkların olduğu dönemler mevcuttur.

Kadınlar ilk fazla kilolarını ergenlik çağına girişe mütakiben alırlar. Ergenlik çağına erken başlanmasının daha yüksek erişkin vücut kitle indeksi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>[6,7]</sup> Hamilelik kadınların kilo alımına etkisi olan bir diğer dönemdir. Kadınlar ilk hamilelikten sonra kalıcı ve etnik kökene göre değişkenlik göstermekle birlikte abdominal yağ oranında artış yaşarlar. Normal kilolu kadınlar için hamilelik sırasında 11,5-16 kg alımı optimal olmakla birlikte aşırı gestasyonel kilo alımı doğum sonrası fazla kiloların kalıcı olma riskini artırır.<sup>[8]</sup> Postmenopoz dönemindeki kadınlarda da kilo alımı ve vücut yağ dağılımında değişiklikler olmaktadır.<sup>[9]</sup>

Erkek bireylerde altıncı dekata kadar sedanter yaşam değişikliklerine bağlı olarak vücut ağırlığında artış görülmektedir. Framingham kalp çalışmasından elde edilen veriler neticesinde bir bireyin uzun vadede fazla kilolu ( $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) veya obez ( $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) olma riskinin yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışmaya dahil edilen bireylerin 30 yıl içerisinde %50'den fazlasının fazla kilolu, erkeklerin %25 kadınların ise %30'unun obez olduğu görülmüştür.<sup>[10]</sup>

Giderek artan şehirleşmeye bağlı sedanter yaşam değişiklikleri, yağ ve şeker oranı yüksek, işlenmiş gıda ile beslenme alışkanlıklarının artması obezite ile ilişkilidir. Aşırı yeme, yemek sıklığının artması, tıknırcasına yeme, gece yeme sendromu gibi yeme bozukluklarının bulunması da obezite sıklığının artmasındaki diğer etmenler olarak değerlendirilmektedir.<sup>[11]</sup>

Obeziteye sebep olduğu düşünülen bir diğer etmen ise uyku yoksunluğudur. Az uyumanın serum leptin seviyelerinde azalma, serum ghrelin seviyelerinde ise artışa

sebepler olarak açlığın ve iştahın artması ile ilişkilendirildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>[12]</sup>

Hipotalamik bölgenin etkilendiği hastalıklar, cushing sendromu, hipotiroidizm, yetişkin büyüme hormonu eksikliği ve polikistik over sendromu gibi endokrin hastalıklarında obezite görülebilmektedir.<sup>[13]</sup>

Bazı ilaçların da kilo alımına sebep olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu ilaçlardan bazıları tablo-2’de gösterilmiştir.

| <b>Tablo-2: Kilo alımına neden olan bazı ilaçlar<sup>[14]</sup></b>                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antidepresanlar:</b> Monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar( nortiptilin, amitriptilin, deoxepin), paroksetin, citalopram, escitalopram, imipramin, mirtazapin |
| <b>Antipsikotikler:</b> Tioridazin, olanzapin, risperidon, clozapin, quetiapin                                                                                                       |
| <b>Antidiabetikler:</b> insülin, sulfonilüre, thiazolidinedion, meglitinid                                                                                                           |
| <b>Glukokortikoid:</b> Prednizon                                                                                                                                                     |
| <b>Hormon preparatları:</b> Progestin, medroksiprogesteron                                                                                                                           |
| <b>Antikonvulsan:</b> Divalproex                                                                                                                                                     |
| <b>Nörolojik ilaçlar:</b> Lithyum, karbamazepin, gabapentin, valproat                                                                                                                |
| <b>Antihistaminik:</b> Siproheptadin                                                                                                                                                 |
| <b>Alfa bloker:</b> Terazosin                                                                                                                                                        |
| <b>Beta bloker:</b> Propranolol                                                                                                                                                      |

**Tablo 2: Kilo alımına neden olan bazı ilaçlar**

### 2.3.2. Genetik Faktörler

Obezite, çevresel faktörlerin bilinen obezite-riski ilişkili genetik allel varyantları ile etkileşimini yansıtan karmaşık bir hastalıktır. İkizler evlat edinilenler ve ebeveynleri arasında yapılan çalışmalarda obezitenin kalıtsallık oranının %40 ile %75 arasında değiştiği görülmüştür. Evlat edinilen bireylerin VKİ biyolojik ebeveynleri ile daha

yakın korelasyon göstermiştir. Adipozite ve adipozite ilişkili 500'den fazla genetik lokus tanımlanmıştır<sup>[15]</sup>. Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS) VKİ ile ilişkili 97 lokus, bel/kalça oranı ile ilişkili 50'den fazla lokus tanımlanmıştır. VKİ ile ilişkili lokuslar sinir sisteminde enerji homeostatik yollarla ilişkili iken, vücut yağ dağılımı ile ilişkili lokuslar adiposit mekanizmasını düzenleyen yollarla ilişkilidir<sup>[16]</sup>.

GWAS çalışması ile tanımlanan genler arasından 16.Kromozom üzerindeki FTO (yağ kütlesi ve obezite ilişkili gen) geni obezite ile en güçlü genetik ilişkiye sahiptir. Çalışmalarda FTO-risk varyantlarının yaygın multifaktöriyel obezitenin %15-20'sinden sorumlu olabileceğini bildiriyor. FTO varyantları ile obezite arasındaki mekanizma belirsiz olmasına karşın adipositlerin enerji kullanımı ve enerji depolamadaki fonksiyonlarını değiştirdiği ve mitokondriyal termogenezi azalttığı düşünülmektedir<sup>[17]</sup>.

Erken başlangıçlı çocukluk çağı obezitesinin genetik kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Bu hastalarda görülen obeziteye tek gen mutasyonuna bağlı olduğundan monogenik form olarak tanımlanmakta olup bu hastaların ömür boyu obez olması kuvvetle muhtemeldir. Obezite ile ilişkili genetik sendromlar<sup>[18]</sup> tablo-3'te obezitenin izole veya baskın bir özellik olduğu genetik bozukluklar<sup>[19]</sup> tablo-4'te gösterilmiştir.

| Sendrom                                                             | Lokus   | Gen   | Tip                               | Klinik özellikler                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------|---------|-------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Albright herediter osteodistrofi<br>(Psödohipoparatiroidizm tip 1a) | 20q13.2 | GNAS1 | Erken dönem<br>Generalize obezite | Kısa boy, kısa metakarplar ve metatarslar, yuvarlak fasiyes, gecikmiş dişlenme, ± hipokalsemi ve/veya subkutan kalsiyum veya kemik birikimi (osteoma cutis), erken ergenlik, hafif bilişsel eksiklik |
| Alström                                                             | 2p13    | ALMS1 | 2-5 yaş<br>Santral obezite        | Körlük, sağırılık, akantozis nigrikans, kronik nefropati, tip 2 diyabet, siroz, yalnızca erkeklerde birincil hipogonadizm, normal biliş                                                              |

|                    |         |              |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------|---------|--------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bardet-Biedl       | 11q13   | BBS1-15      | 1-2 yaş<br>Santral<br>obezite   | Zihinsel yetersizlik,<br>hipotoni, retinitis<br>pigmentosa, polidaktili,<br>hipogonadizm ± glukoz<br>intoleransı, sağırılık, böbrek<br>hastalığı                                                                                                                                                     |
| Beckwith-Wiedemann | 11p15.5 | Çoklu        | -                               | Hiperinsülinemi,<br>hipoglisemi, hemihipertrofi,<br>aç kalma intoleransı                                                                                                                                                                                                                             |
| Carpenter          | 6p11    | RAB23        | Santral<br>obezite              | Entelektüel yetersizlik, boy<br>kısaldığı, brakisefali,<br>polidaktili, ayak sindaktilisi,<br>kriptorşidizm, göbek fıtığı,<br>yüksek kemerli damak,<br>sadece erkeklerde<br>hipogonadizm                                                                                                             |
| Cohen              | 8q22    | COH1(VPS13B) | Orta<br>çocukluk<br>çağı        | Zihinsel yetersizlik,<br>mikrosefali, küçük eller ve<br>ayaklar, kriptorşidizm,<br>hipotoni ve bebeklik<br>döneminde gelişme geriliği,<br>belirgin merkezi kesici<br>dişler; uzun, ince parmaklar<br>ve ayak parmaklar                                                                               |
| Prader-willi       | 15q     | NDN<br>SNRPN | 1-3yaş<br>Generalize<br>obezite | Erken büyümede duraksama,<br>ardından hiperfaji ve 2 ila 3<br>yıl arasında kilo artışı. Hafif<br>ila orta derecede bilişsel<br>eksiklik, mikrosefali, kısa<br>boy, hipotoni, badem<br>şeklinde gözler, yüksek<br>kemerli damak, dar eller ve<br>ayaklar, gecikmiş ergenlik<br>(ancak erken adrenarş) |

**Tablo 3: Obezite ile ilişkili seçilmiş genetik sendromlar**

| Genetik bozukluk                                                               | Gen                | Klinik Özellikler                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Leptin eksikliği (leptin sentezini veya salgılanmasını engelleyen mutasyonlar) | LEP                | Şiddetli erken başlangıçlı obezite, hipometabolik hız, hiperfaji, pubertal gecikme, bozulmuş glukoz toleransı, hipotalamik hipogonadizm, sık enfeksiyonlar. Leptin seviyeleri çok düşük veya tespit edilemez. Obezite ve hiperfaji, ekzojen rekombinant leptin ile tedaviye yanıt verir                                                                          |
| Leptin reseptör eksikliği                                                      | LEPR               | Şiddetli erken başlangıçlı obezite, hipometabolik hız, hiperfaji, pubertal gecikme, hipotalamik hipogonadizm. Leptin seviyeleri yüksektir ancak obezite derecesi ile orantılıdır, bu nedenle bu kusur için yararlı bir belirteç değildir. Bir melanokortin 4 reseptör antagonisti olan setmelanotid ile tedaviye yanıt verir, ancak ekzojen leptine yanıt vermez |
| Leptin disfonksiyonu (biyolojik olarak inaktif leptin)                         | LEP (LEP p.D100Y ) | Şiddetli erken başlangıçlı obezite, hiperfaji. Leptin düzeyi yüksektir (obezite derecesi ile tutarlıdır) ancak biyolojik olarak aktif değildir. Obezite ve hiperfaji, ekzojen rekombinant leptin ile tedaviye yanıt verir                                                                                                                                        |
| Pro-opiomelanokortin eksikliği                                                 | POMC               | Beyaz insanlarda adrenal yetmezlik (tipik olarak yenidoğan döneminde ortaya çıkar), şiddetli erken başlangıçlı obezite, hiperfaji ve kızıl saç. Setmelanotid ile tedaviye yanıt verir                                                                                                                                                                            |
| Proprotein konvertaz 1/3 eksikliği                                             | PCSK1              | Erken başlangıçlı obezite, ishal, anormal glukoz homeostazı, hipogonadotropik hipogonadizm, hipokortizolizm, yüksek plazma proinsülin ve POMC. Setmelanotid ile tedaviye                                                                                                                                                                                         |

|                                              |       |                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                              |       | yanıt verir                                                                                                                                                                      |
| Melanokortin reseptörü 4 haploins yetmezliği | MC4R  | Erken başlangıçlı orta ila şiddetli obezite, erken başlangıçlı hiperfaji, artmış kemik yoğunluğu, hızlanmış lineer büyüme, şiddetli hiperinsülinemi, hafif merkezi hipotiroidizm |
| Melanokortin 2 reseptör aksesuar proteini 2  | MRAP2 | Şiddetli nonsendromik erken başlangıçlı obezite (çok nadir)                                                                                                                      |

**Tablo 4: Obezitenin izole veya baskın bir özellik olduğu genetik bozukluklar**

## **2.4. Obezite Fizyolojisi ve Patofizyolojisi**

### **2.4.1. Vücut ağırlığının düzenlenmesi**

Gün içerisindeki fiziksel aktivite ve beslenme davranışlarındaki düzensizliklere rağmen enerji alımı ve enerji tüketimi dengelenerek vücut ağırlığı regülasyonu sağlanır. Bu enerji alımı ve tüketimindeki dengenin bozulmasıyla vücut ağırlığında pozitif veya negatif yönde değişimler meydana gelir. Pozitif enerji dengesinin uzun süreli hale gelmesi kilo alımı ile sonuçlanır. Fazla kilolu veya obez 100 bireyden yalnızca 15'i %10'dan fazla kilo vererek bu kilolarını koruyabilmiştir. Aktif kilo kaybına ve kilo kaybının sürdürülmesine metabolik, nöroendokrin, otonomik ve davranışsal tepkiler farklı olmaktadır. Kilo kaybı ve yağ kütlesindeki azalmayla birlikte adiposit, bağırsak ve endokrin organlardan gelen efferent sinyalleri düzenleyen leptin seviyesinde azalma olur.

### **2.4.2. Enerji dengesini etkileyen fizyoloji süreçler**

Enerji depolarının kontrolü enerji alımı ve tüketiminin dengesi ile sağlanır. Bu dengenin sağlanmasında yağ doku, gastrointestinal sistem, endokrin sistem, karaciğer ile santral sinir sistemi rol alır. Beyin efferent bilgiyi işleyerek gıdanın gerekli olup olmadığına göre metabolik ve bilişsel tepkileri başlatır. Aktif kilo kaybı ve kilo kaybının sürdürülmesinde enerji alımının düzenlenmesi esastır. Azaltılmış vücut

ağırlığının korunması yüksek düzeyde diyet kısıtlaması ile mümkün olmaktadır. Kilo vermiş bireylerde fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile yapılan çalışmalarda ödülle ilgili alanlarda (orbitofrontal korteks) artan sinyal artışı, yiyecek görseline yanıt olarak hipotalamus ve beynin kısıtlama ile ilgili bölgelerinde (prefrontal korteks) azalmış sinyalleşme görülür. Bu değişiklikler açlığın arttığı, doymanın geciktiği ve tokluk algısının azaldığını gösterir. Uzun süreli düşük kalorili diyet ile kilo kaybını takiben iştahı uyaran gastrointestinal peptit ghrelin artarken tokluk hissi oluşturan leptin, peptit yy, kolesistokinin, pankreatik polipeptit seviyelerinde azalma olur<sup>[20]</sup>.

#### **2.4.3. Bağırsak mikrobiyotası**

Bağırsak mikrobiyotası alınan gıdaların emilimini ve sindirimini etkileyen yaklaşık 100 trilyon mikroorganizmadan oluşur. Bağırsak mikrobiyotasının yağlanmayla ve bireylerin diyetlerine yanıtta rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada bağırsak prevotella/bacteroides oranı yüksek olan bireyler kalori kısıtlamalı yüksek lifli diyet ile daha fazla kilo verdikleri görülmüş. Obez bireyler kilo verdikten sonra zayıf bireylerinkine benzer bir mikrobiyotaya sahip olurlar. Bu çalışmalara karşın henüz obezite ile bağırsak mikrobiyotası arasından anlamlı neden sonuç ilişkisi kurulamamıştır<sup>[21]</sup>.

#### **2.4.4. Otonom sinir sistemi**

Kilo kaybı ve düşük vücut ağırlığının korunması sempatik sinir sistemi aktivitesinde azalmaya, parasempatik sinir sistemi aktivitesinde artış sebep olur. Azalan katekolamin deşarjı aktif tiroid hormon salınımını da engeller. Otonom sinir sistemi tonusu, CCK glukagon benzeri peptit (GLP-1), nesfatin-1, peptit YY ve pankreas polipeptiti gibi bağırsak peptitleri üzerindeki etkileri ile beslenme davranışlarını düzenler.

#### **2.4.5. Yağ doku, gastrointestinal sistem ve endokrin sistem ilişkisi**

Esas olarak adipositler tarafından üretilen leptin, vücut enerji depolarını düzenleyen en güçlü afferent sinyaldir. Vücut ağırlığının stabil olduğu dönemde serum leptin seviyeleri yağ kütlesi ile orantılı iken kilo kaybının olduğu dönemde serum leptin konsantrasyonu %25-50 daha azdır. Ghrelin, mide ve duodenumda üretilen bir peptit olup büyüme hormonu reseptörü için bir liganddır. Ghrelinin iki temel fonksiyonu

vardır: birincisi büyüme hormonu salgısını arttırmak, ikincisi ise iştahı arttırmaktır. Serum konsantrasyonları açlık ile artarken gıda alımı ve mide şişkinliği ile azalır. Bilinen en güçlü oreksijenik nöropeptit-y'dir. Açlık durumunda hipotalamus arkuat nükleusta nöropeptit-y salınımı artarak gıda alımı arttırılır. Periferik nöropeptit-y Y1 reseptörüne bağlanarak vasküler ve gastrointestinal düz kas fonksiyonunu etkiler. Ayrıca nöropeptit-y reseptörü eksprese eden immün sistem hücrelerini aktive ederek proinflamatuvar etkilere sahiptir. Spesifik olarak nöropeptit-y lökosit migrasyonunu ve adezyonunu uyarır, makrofaj aktivasyonunu sağlayarak, İL-4, İL-12 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin salınımını sağlar <sup>[21]</sup>. Aguti ilişkili protein (AGRP), MCH, GH-R, norepinefrin, orexin-A, orexin-B, endorfin, galanin, kortizon, glutamat, gama-aminobütirik asit, endokanabinoidler diğer oreksijenik nörotransmitterlerdir.

Gastrointestinal sistem hücrelerinden salınan GLP-1 glukoz homeostazında önemli bir role sahiptir ve açlığı azaltır, tokluk hissini arttırır, mide boşalmasını yavaşlatır. CCK, tokluk hissini arttırır mide boşalmasını yavaşlatır. Alfa-MSH, leptin, serotonin, CRH, insülin, kokain ve anfetaminle düzenlenen transkript proteini (CART), Pankreatik polipeptit, oksintomodulin, peptit-YY diğer anoreksijenik nörotransmitterlerdir. GİS'ten gelen mesajlar nörotransmitterler aracılığı ile kan-beyin bariyerinin daha geçirgen olduğu median eminens düzeyinden ya da vagal afferent lifler aracılığı ile beyne ulaşır. GİS ve orofarinkten gelen bilgiler arka beyne yani rhombencephalona gelerek burada nukleus traktus solitariusta işlenir. Gebelik ya da obezite gibi durumlarda leptinin kan-beyin bariyerinden geçişi azalır böylece dolaşımdaki leptine yanıt azalır. Hipotalamus arkuat çekirdek, paraventrikular çekirdek, ventromedialve lateral hipotalamus ve amigdalanın bazı bölgeleri tokluk ve açlık hissinde önemli rol oynamaktadır <sup>[22]</sup>.

## 2.5. Obezite Komorbiditeleri

Obezite bireylerin yaşam kalitesinde ciddi azalmaya sebep olduğu gibi mortalite ve morbiditelerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda yüksek vücut kitle indeksine sahip bireylerin tüm nedenlerden ve özellikle kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. 2015 yılı verilerine göre dünya çapından obezite ve obezite ilişkili hastalıklar nedeniyle yaklaşık 4 milyon ölüme sebep olduğu düşünülmektedir <sup>[23]</sup>. VKİ ile mortalite oranlarının

karşılaştırıldığı meta-analizlerde en düşük ölüm oranlarının VKİ 22,5-25 kg/m<sup>2</sup> aralığında olan bireylerde olduğu, VKİ’de her 5 kg/m<sup>2</sup> yükselişte ölüm oranlarının yaklaşık %30 arttığı görülmüştür. 25-50 kg/m<sup>2</sup> VKİ aralığından olan bireylerde her 5 kg/m<sup>2</sup> lik VKİ artışında koroner arter hastalığı, svo, dm, kby, kanser (kc, böbrek, meme, endometrium, prostat, kolon) riskinde ve bu komorbiditelere bağlı mortalitede anlamlı artış olduğu saptanmıştır. 30-35 arası VKİ’ne sahip bireylerde ortalama ömür 2-4 yıl, 40-45 VKİ’ne sahip bireylerde ise ortalama ömür 8-10 yıl azalmıştır. Beklenen ömrün erken yaştan itibaren obez olup uzun yıllar obezite ile yaşıyan bireylerde daha az olduğu görülmüştür <sup>[24,25]</sup>.

### **2.5.1. Diabetes mellitus**

Kadınlarda 18 yaşından sonra erkeklerde ise 20 yaşından sonra kilo alımı tip 2 DM riskini arttırmaktadır. Tip 2 DM hastalarının %80 ‘den fazlasında obezite öyküsü olduğu, etnik özelliklerden bağımsız olmak üzere istatistiksel açıdan obezite ile tip 2 dm’nin güçlü derece ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hiperinsülinemi ile giden insülin direnci obezitenin karakteristik özelliklerinden biri olup diyabet öncesi dönemde görülmektedir. Kilo kaybı ile tip 2 dm riski azalmaktadır <sup>[26]</sup>.

### **2.5.2. Obezite kardiyomyopatisi ( adioposite cordis)**

Obezite, kalp kası lifleri arasında kademeli olarak yağ birikimine ve/veya miyosit dejenerasyonuna sebep olarak kalp fonksiyonlarında bozulma görülür. Obezite, farklı mekanizmalarla (artmış toplam kan hacmi, artmış kalp debisi, sol ventrikül hipertrofisi [LVH], sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, adipositas kordis) kalp yetmezliğine zemin hazırlayabilir. Eforlu dispne ve alt ekstremitte ödemi genellikle obezitede kalp hastalığının spesifik olmayan belirtileri olduğundan, obez bir bireyi klinik olarak değerlendirmek zor olabilir.

### **2.5.3. Venöz yetmezlik, venöz tromboz, pulmoner emboli**

Obez hastalarda kardiyak outputtaki yükselmeye rağmen kısmi yüksek ventriküler dolum basıncının olması sonucunda sıklıkla pedal ödem görülür. Yüksek hacimli lenfatik yüklenme, azalmış mobilitateye bağlı artmış intravasküler hacim nedeniyle bacak ve femur kaslarının pompalama fonksiyonunu azaltarak venöz reflü görülür.

Obez hastalarda uzun süreli alt ekstremitte venöz stazı pretibial ülserasyon ve selülit riskini arttırmaktadır. Sağ kalp yetmezliğinin eşlik etmediği hastalarda obezite cerrahisi sonrasında genellikle venöz staz düzelmektedir. Obezitede venöz tromboemboli sıklığı ve pulmoner emboli sıklığı artmaktadır.

#### **2.5.4. Hipertansiyon**

Obez bireylerde hipertansiyon sıklıkla görülmektedir. Vücut ağırlığındaki 10 kg artış sistolik kan basıncında 3mmHg diastolik kan basıncında ise 2,3 mmHg artış ile ilişkilendirilmiştir. Abdominal obeziteye sahip bireylerde kan basıncı artışı daha fazla olmaktadır. Obeziteye bağlı kan hacminde artış, kalp atım hacminde artış görülmesi, periferik vasküler dirençte artış görülmesi, endotelial disfonksiyon, insülin direnci, adipositlerden salınan sitokinler (İL-6, TNF-alfa vb.) ve uyku apnesi obez bireylerde hipertansiyon patofizyolojisini açıklamaktadır. Obez bireylerin yarısından fazlasında bir kilogam kayıp başına ortalama 1-4 mmHg sistolik 1-2mmHg diastolik kan basıncında düşme görülür <sup>[27]</sup>.

#### **2.5.5. Uyku apnesi**

Obez bireylerde uykuda solunum bozukluğu ve uyku bozukluklarının prevalansı belirgin bir şekilde artmaktadır. Uyku solunum bozukluklarının önlenabilir en önemli risk faktörü olarak obezite görülmektedir. Obez bireylerde ventilasyon ve solunum iş yükü artar, solunum kasları yetersizliği görülür, fonksiyonel rezerv kapasitesi ve ekspiratuvar rezerv hacmi azalır. Bu etkiler özellikle supin pozisyonunda ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğuna neden olur. Obezite alveolar hipoventilasyonun bilinen bir nedenidir. Obez hastalarda uyku apnesinin en önemli tedavi seçeneği kilo vermektir <sup>[28]</sup> <sup>[26,28]</sup>.

#### **2.5.6. İnme**

Çok sayıda çalışma, VKİ ile bel-kalça oranı ve inme arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir. VKİ'deki her 1 birimlik artış, iskemik inme riskinde %4'lük ve hemorajik inme için %6'lık risk artışına sebep olmaktadır. Obezitede inme artışı, sıklıkla aşırı yağ dokusu birikimine eşlik eden protrombotik/proinflamatuvar durum ile açıklanmaktadır <sup>[27]</sup>.

### **2.5.7. Koroner Arter Hastalığı**

Sağ koroner arterde ve abdominal aortta kalsifikasyon ve ülserasyon obezite ve abdominal yağlanma ile ilişkili bulunmuştur. Kadınlarda menopoza sonrası abdominal yağlanmanın artmasıyla koroner arter hastalığı sıklığı artmaktadır. Yapılan çalışmalarda obezitenin koroner arter hastalığı için bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir. Bilinen kardiyovasküler hastalığı olan veya miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda abdominal obezite mortalite oranlarını arttırmaktadır [28-31].

### **2.5.8. Konjestif Kalp Yetmezliği**

Yüksek BMI, hipertansiyon, diyabet ve koroner arter hastalığını riskini artırarak konjestif kalp yetmezliğine (KKY) predispozan bir faktördür. VKİ'de 1 birim artış olması KKY riskinde erkeklerde %5 kadınlarda %7 artışa sebep olur [31].

### **2.5.9. Aritmi**

Kilosu stabil obez bireylerde kardiyak disfonksiyon olmasa bile aritmi ve ani ölüm riski artar. Artan kilo ile ani kardiyak ölüm riski her iki cinsiyette de görülmektedir. Framingham çalışmasında, obez erkek ve kadınlarda yıllık ani kardiyak ölüm oranının, obez olmayan bir popülasyondaki açıklanamayan kardiyak arrest oranından 40 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bozulmuş glukoz toleransı olan deneklerin yaklaşık %30'unda uzamış QTc aralığı gözlemlenmiştir ve BMI ile QTc arasında pozitif bir ilişki vardır. Viseral obezite veya insülin seviyeleri arttığında, QTc'deki değişiklikler için en iyi açıklama sempatovagal denge olabilir. Yüksek glikoz konsantrasyonları, nitrik oksit mevcudiyetini azaltarak artan vazomotor tonusu ve ventriküler instabiliteyi teşvik edebilir. Ayrıca, aşırı obez hastalarda sıklıkla dilate kardiyomiyopati bulunduğundan, ölümcül aritmiler en sık ölüm nedeni olabilir [27,29-31].

### **2.5.10. Kanser**

Obezite birçok kanser tipi için bir risk faktörü olarak görülmektedir. Amerika Birleşik Devletinde yapılan bir çalışmada kansere yakalanan bireylerin %40'tan fazlasının fazla kilolu veya obez olduğu görülmüştür. Obezite kanserden ölüm oranlarını arttırmaktadır. Obez bireylerde görülen seks hormon metabolizmasındaki değişiklikler, insülin ve insülin-benzeri büyüme hormonu seviyelerinin artması ve

adipokin yollarındaki değişikliklere bağlı kanser insidansında ve kanserden ölüm oranlarında artış görüldüğü düşünölmektedir. Endometrial kanser, mide kanseri, kolon ve rektum kanseri, pankreas kanseri, meme kanseri, özofagus adenokarsinoma, ovaryan kanser, multipl myeloma obez bireylerde insidans artışı görölen bazı kanser tipleridir <sup>[32]</sup>.

#### **2.5.11. Covid-19**

Yapılan çalışmalarda obez bireylerde covid-19 nedeniyle mortalite ve morbidite oranlarında artış görölmektedir. Obezite 65 yaş altı bireylerde covid-19 nedeniyle hastanede yatış oranlarında, entübasyon ve ölüm oranlarında artışa sebep olmaktadır <sup>[33]</sup>.

### **2.6. Obezite tedavisi**

Obezite tedavisinin amacı komplikasyonları önlemek ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Vücut ağırlığının %5'i kadar kilo vermek yaşam kalitesinde ciddi artışa sebep olur. Obezite tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri, kalori kısıtlayıcı diyetler, egzersiz programları, farmakolojik tedavi son olarak cerrahi tedavi uygulanabilir.

#### **2.6.1. Farmakolojik tedavi**

VKİ 30'un üzerinde olup yaşam tarzı değişiklikleri, diyet egzersiz gibi yöntemlerle sonuç alınamayan hastalar ve VKİ 27'nin üzerinde olup komorbiditeleri olan hastalara farmakolojik tedavi önerilmektedir. Obezite tedavisinde kullanılan çok sayıda farmakolojik ajan mevcuttur. İlaç tedavisi yaşam tarzı değişiklikleri, kalori kısıtlayıcı diyet ve egzersiz ile kullanıldığında etkili olabilmektedir. Obezite tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar tablo-5'te özetlenmiştir <sup>[34]</sup>. Çoğu hasta için liraglutid tercih edilen birinci basamak ilaçtır. Semaglutid FDA tarafından obezite ve diabetes mellitus tedavisinde kullanım izni verilen yeni bir GLP-1 agonisti olarak literatüre girmiştir. Liraglutide yanıt alınamamışsa veya hasta tolere edememişse ikinci olarak orlistat başlanmaktadır. Fentermin obezite tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir diğer ajandır <sup>[34,35]</sup>.

| İlaç ismi                                            | Etki mekanizması                                                       | Etki                                                                     |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Orlistat                                             | Pankreatik lipaz inhibitörü                                            | İntestinal yağ sindirimini azaltır.                                      |
| Fentermin-topiramet                                  | Amfetamin analogu                                                      | İştahı azaltır, bazal metabolizmayı artırır                              |
| Bupropion-naltrekson                                 | Dopamin/Norepinefrin-Geri Alım İnhibitörü -Opioid reseptör antagonisti | İştahı azaltır, bazal metabolizmayı artırır                              |
| Liraglutid, Semaglutid                               | GLP-1 Agonisti                                                         | İştahı azaltır, insülin salınımını artırır, mide boşalmasını yavaşlatır. |
| Benzfetamin, dietilpropion, fentermin, fendimetrazin | Noradrenarjik semptomimetik                                            | İştahı azaltır, bazal metabolizmayı artırır                              |

**Tablo 5: Obezite tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar.**

## 2.7. Bariatrik cerrahi

Yaşam tarzı değişikliği, diyet, ilaç tedavisi gibi yöntemlere rağmen kilo veremeyen hastalarda cerrahi tedavi düşünülmelidir. Obezitede cerrahi tedavi endikasyonları Ameikan bariatrik Derneği tarafından belirlenmiştir. Bu endikasyonlara göre: vücut kitle indeksi  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> olan ve komorbid hastalığı olmayan yetişkinler, vücut kitle indeksi 35-39.9 olan ve en az bir adet komorbiditesi olan yetişkinler olarak belirlenmiştir. VKİ 30 üzerinde olan hastalarda eğer kontrolsüz ağır tip-2 diabetes mellitus ya da metabolik sendrom mevcut ise cerrahi önerilebilir. Komorbiditeleri sayacak olursak: tip-2 DM, obstruktif uyku apsesi, hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite-hipoventilasyon sendromu, Pickwickian sendromu, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, alkolsüz steatohepatit, psödotümör serebri, astım, gastroözofageal reflü, şiddetli idrar kaçırma, venöz staz hastalığı. Kontrendikasyonlar: tedavi edilmemiş

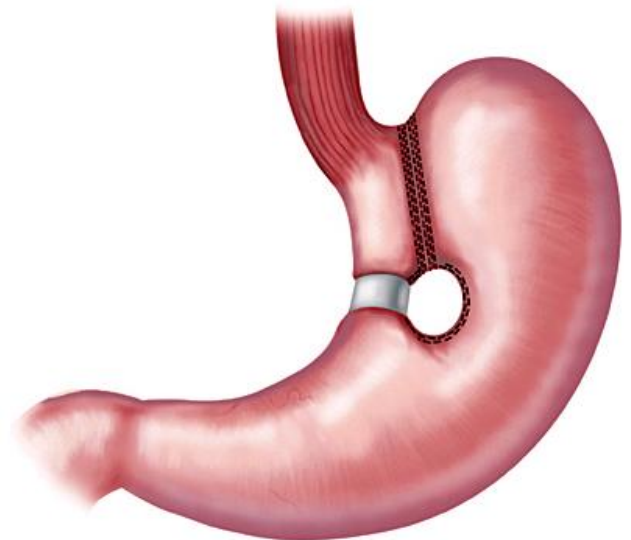
majör depresyon veya psikoz, kontrolsüz tedavi edilmemiş yeme bozuklukları (örn: bulimia nevroza), uyuşturucu ve alkol bağımlılığı, şiddetli koagülopati, hastanın postop diyet önerilerine uyum sağlayamayacağı düşüncesi. 65 yaş üzeri hastalarda ise bariatrik cerrahi tartışmalı olmakla birlikte komorbiditeler mevcut ise cerrahi yapılabilir<sup>[36]</sup>. Bariatrik cerrahi, malabsorpsiyon ve restriksiyon olmak üzere iki temel mekanizma ile kilo kaybını sağlar. Restriktif yani kısıtlayıcı prosedürlerde midenin rezervuar kapasitesini azaltarak kalori alımını sınırlar. Malabsorptif prosedürler ise ya ince bağırsağın emilim yüzey alanını saptırarak veya sindirimi sağlayan biliopankreatik salgıların saptırılması yoluyla besin absorpsiyonunu azaltır<sup>[36]</sup>.

| <b>Restriktif</b>                          | <b>Malabsorptif</b>                              | <b>Kombine (restriktif + malabsorptif)</b> |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 1. Vertikal bant gastroplastisi            | 1. Biliopankreatik diversiyon ve duodenal switch | 1. Roux-en-Y gastrik bypass                |
| 2. Laparoskopik ayarlanabilir gastrik bant | 2. Biliopankreatik diversiyon                    | 2. Mini gastrik bypass                     |
| 3. Sleeve gastrektomi                      | 3. Jejunioleal bypass                            |                                            |

**Tablo 6: Bariatrik cerrahi prosedür tipleri**

### **2.7.1. Vertikal bant gastroplastisi**

VBG tamamiyle restriktif bir işlemdir. Proksimal mide ile distal mide arasında dik zımba hattı ve üzerine sarılmış bir bant yardımı ile gıda geçiş alanını daraltılır. Hacimce küçük üst mide poşu katı gıdalarla hızla dolarak kalori alımının

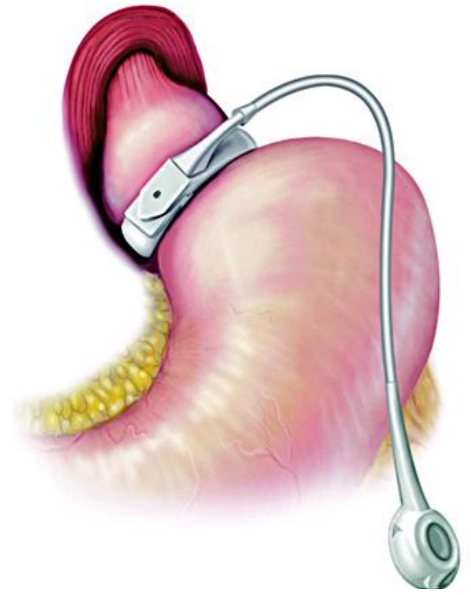


**Şekil 1: Vertikal Bant Gastroplastisi**

azalmasını sağlar. Yüksek kalorili sıvı, yumuşak gıdaların alınması, aşırı yemeye bağlı proksimal mide poşunun hacminin artmasıyla birlikte bu prosedürden yeterli fayda görülmemesine sebep olur. VBG yerini büyük ölçüde diğer prosedürler almıştır. Yüksek komplikasyon insidansı ve istenilen kilo kaybının olmaması nedeniyle nadiren uygulanmaktadır. Revizyonların çoğu zımba hattından fistül, stenoz, bant erozyonu, bant parçalanması, poş dilatasyonu, kusma gibi sebeplerle olmaktadır.

### 2.7.2. Laparoskopik ayarlanabilir gastrik bant

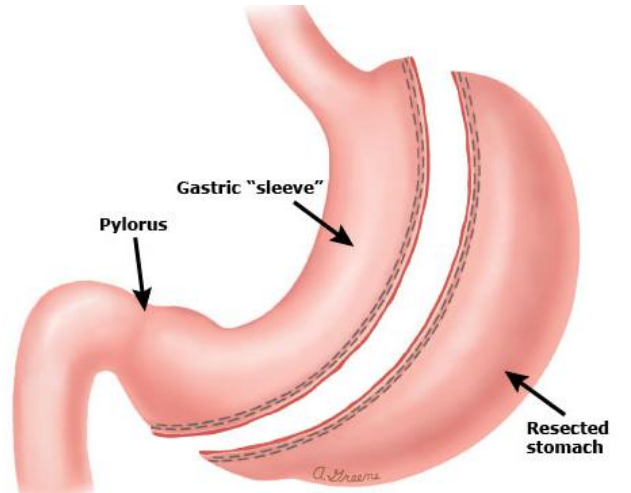
Ayarlanabilir gastrik bant, mide girişi etrafına sıkı, protez bir bant yerleştirilerek mideyi proksimal ve distal olarak ayıran tamamiyle restriktif bir yöntemdir. Üstte kalan mide poşu gıdalarla dolduğunda erkenden doyma hissi oluşur. Mide bandının ucunda cilt altına yerleştirilen infüzyon portu bulunur. Bu port ile bandın çapı değiştirilerek restriksiyon derecesi ayarlanabilir.



Şekil 2: Ayarlanabilir gastrik bant

### 2.7.3. Sleeve gastrektomi

Restriktif bir prosedür olan sleeve gastrektomide midenin %80'istapler yardımı ile çıkarılır. Geride kalan midenin şeklinden dolayı tüp mide ameliyatı da denilmektedir. En sık uygulanan bariatrik cerrahi tekniğidir. Antrum pilorusun 6 cm proksimalinden başlanarak tüp şeklinde eksize edilir.

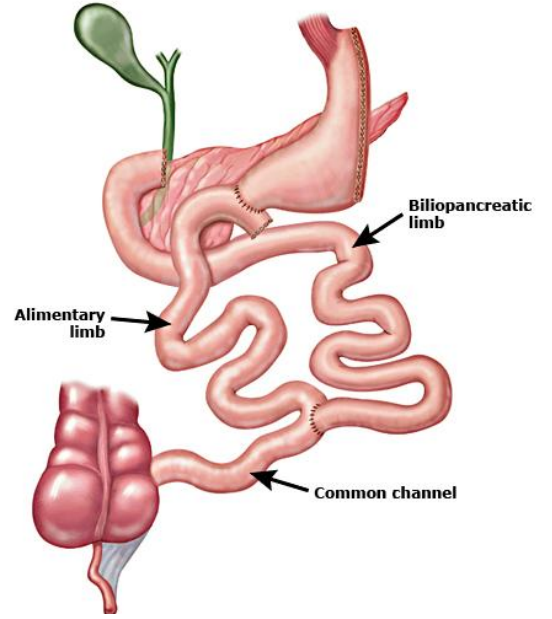


Şekil 3: Sleeve gastrektomi

Fundusun çıkarılması nedeniyle kalan mide gerilmeye dirençlidir ve kalan midede ghrelin salgıyan hücre sayısı azdır. Ghrelin seviyeleri düşer, GLP-1 ve PYY seviyeleri yükselir. Bu değişiklikler neticesinde açlık hissi azalır. Mide motilite değişiklikleri meydana gelir, gastroözofageal reflü insidansı artmıştır.

#### 2.7.4. Biliopankreatik diversiyon duodenal switch

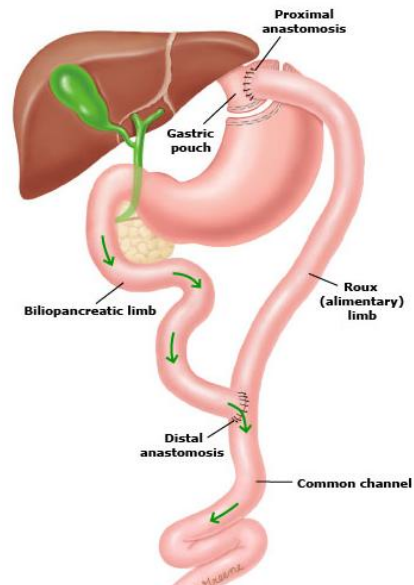
Yüksek oranda malabsorptif kısmen restriktif bir prosedürdür. Bu ameliyat VKİ 50 üzerindeki bireylerde ve daha önce sleeve gastrektomi operasyonu olup tekrar kilo alan hastalarda revizyonel cerrahi tekniği olarak görülmektedir. Bu prosedürde öncelikle mide sleeve gastrektomi ile küçültülmekte ve sonrasında ileoçekal bileşkeden 200-250 cm uzağına anastomoz yapılır. Biliopankreatik bacak ise ileoçekal bileşkeden 50-100 cm uzağına terminal ileuma anastomoz yapılır. İnce barsakların yaklaşık 2/3 ü bypass edilerek malabsorpsiyon, sleeve gastrektomi ile restriksiyon sağlanır. Uzun dönemde protein emilim bozuklukları ve buna bağlı karaciğer hastalıkları, ishal, vitamin eksiklikleri, anemi görülebilir.



Şekil 4: Biliopankreatik diversiyon duodenal switch

#### 2.7.5. Roux-en-Y gastrik bypass

En sık uygulanan bariatrik prosedürlerden biridir. Sleeve gastrektomiden farklı olarak mide çıkarılmaz, bağırsağın bir bölümü devre dışı bırakılır. Hem restriktif hem de malabsorptif bir prosedürdür. İlk önce mide 2 parçaya ayrılarak yemek borusuna bağlı 20-30 ml hacminde mide puşu bırakılır. Geride kalan mide kısmından mide geçişi olmamaktadır. Treitzdan 75.cm

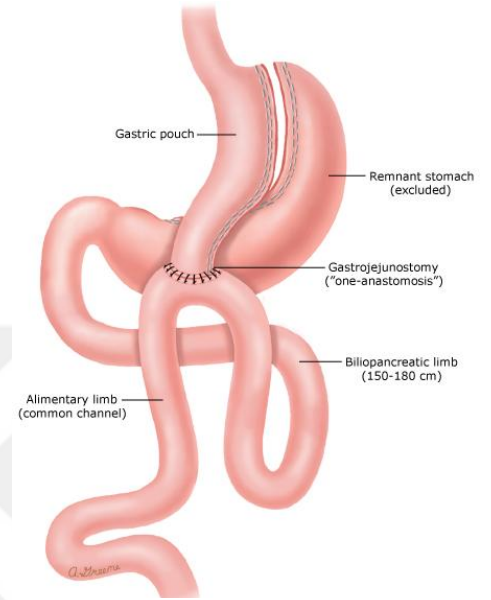


Şekil 5: Roux-en-Y gastrik bypass

ileriden ince bağırsak alınarak distal ucu mideye anastomoz yapılır. İnce bağırsağın proksimal ucu ise gastrojejunostominin 100-150 cm uzağına anastomoz yapılır.

#### 2.7.6. Mini gastrik bypass

Pilordan 3-4 cm proksimalden başlanarak küçük kurvatur boyunca uzun, ince bir mide hazırlanır. Treitzdan itibaren 150-200 cm hazırlanan tüp mideye anastomoz yapılır. Hem restriktif hem malabsorptiftir. Tek anastomoz olması sebebiyle daha kısa sürer<sup>[36]</sup>.



Şekil 6: Mini gastrik bypass

#### 2.8. Nesfatin-1

Nesfatin-1 hipotalamus ve beyin sapından salgılanan, enerji homeostazının düzenlenmesinde görev alan bir peptiddir. Nesfatin-1'in öncülü esterleşmemiş bir yağ asidi olan nükleobinding-2(NUCB2)'dir<sup>[37]</sup>. Yapılan çalışmalarda nesfatin-1 ve NUCB2'nin hipofiz bezi, arkuat çekirdek, paraventriküler çekirdek, supraoptik çekirdek, lateral hipotalamik alan, nükleus traktus solitarius, beyin sapı, ön beyin, orta beyin, santral amigdala, ventrolateral medulla, torakolomber sempatik ve sakral parasempatik preganglionik nöronlarda bulunduğu gösterilmiştir. Nesfatin-1 santral sinir sistemi dışında yağ dokusu, mide mukozası, pankreas beta hücreleri, uterus, over, epididim ve testis gibi periferik dokularda da tespit edilmiştir. Mide oksintik mukoza hücrelerinde nesfatin-1 düzeyi beyinde ölçülen değerlerden daha fazla olduğu görülmüştür. Nesfatin-1 salgılandıktan sonra kan-beyin bariyerini her iki yönde de geçebilir<sup>[38,39]</sup>. Nesfatin-1, DNA bağlayıcı protein NUCB2'den türetilen 82 amino asit uzunluğunda bir polipeptittir. PC3/1 ve PC2 gibi özel prohormon dönüştürücü enzimler NUCB2'yi nesfatin-1, nesfatin-2, nesfatin-3'e dönüştürür.

Nesfatin-2 ve nesfatin-3'ün biyolojik aktivitesi hakkında yeterli bilgi yoktur. Nesfatin-1'in N-terminali, orta kısım ve C-terminali olmak üzere üç parçadan oluşur. Orta kısmı nesfatin-1'in aktif kısmı olarak tanımlanmış olup anoreksijenik etkiden sorumludur <sup>[40,41]</sup>.

### **2.8.1. Nesfatin-1'in gıda alımının düzenlenmesindeki rolü**

Nesfatin-1'in anoreksijenik etkisinin mekanizması net olarak açıklanamamış olsa da yapılan hayvan deneylerinden elde edilen hipotezler mevcuttur. Leptin-reseptör-mutant sıçanlarda beyne nesfatin-1 enjeksiyonu yapılması sıçanlarda gıda alımını inhibe etmiş olup bu çalışma sonucunda leptin mekanizmasından bağımsız olarak nesfatin-1'in melatonin sistemini aktive ettiği düşünülmüştür <sup>[38]</sup>. Bir başka çalışmada ise nesfatin-1'in ARC nükleusta hiperpolarizasyona sebep olduğu ve ARC nükleustan nöropeptit-Y salınımını inhibe ettiği in-vitro olarak gözlenmiştir. Nesfatin-1'in oreksijenik bir nörotransmitter olan NP-Y'i inhibe etmesiyle anoreksijenik etki gösterdiği düşünülmüştür. Nesfatin-1, amigdalada melanokortin yolağı aracılığıyla gastrik distansiyona duyarlı nöronların aktivitesini ve gastrik motiliteyi düzenlediği gösterilmiştir <sup>[42]</sup>. Yapılan çalışmalarda nesfatin-1'in mide asidi üretimini azalttığı, TNF düzeylerinde düşüşe sebep olarak gastrik ülser oluşumunu azaltmaktadır <sup>[43]</sup>.

### **2.8.2. Nesfatin-1'in strese etkisi**

Nesfatin-1'in stres koşullarında strese yanıt tepkilerinin düzenlenmesinde rol aldığı düşünülmektedir. Stres anında ortaya çıkan anoreksiyadan nesfatin-1'in sorumlu olduğu, akut stres anında merkezi sinir sisteminde nesfatin-1 düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Kronik stres durumunda ise nesfatin-1 plasma seviyelerinde de artış olur <sup>[44]</sup>.

### **2.8.3. Nesfatin-1'in endokrin sistem üzerine etkisi**

Nesfatin-1'in endokrin dokularda bol miktarda bulunması hormon salgılanmasında rol oynadığını, plasmada bulunması ise hormon olarak davranabileceğini düşündürmektedir. Pankreasta nesfatin-1 bulunması insülin ve glukagon aracılı glukoz metabolizmasında rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Periferik dokularda nesfatin-1 varlığı enerji homeostazı ve nöroendokrin işlevlerde düzenleyici rolü olduğunu düşündürmektedir <sup>[38]</sup>. Yapılan hayvan çalışmalarında nesfatin-1'in anti-hiperglisemik etkisinin olduğu ve bu etkinin periferik olduğu, doza,

zamana ve insüline bağlı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar nesfatin-1'in metabolik kontrol mekanizmalarında önemli bir rol oynadığını göstermektedir <sup>[38]</sup>.

#### **2.8.4. Nesfatin-1'in kardiyovasküler sistem üzerine etkisi**

Nesfatin-1'in stres koşullarında kardiyovasküler yanıtın düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. İV nesfatin-1 enjeksiyonu nitrik oksit üretimini inhibe ederek vazokonstruksiyona ve hipertansiyona neden olduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde nesfatin-1'in intraserebrospinal enjeksiyonunun da arterial kan basıncını arttırdığı görülmüştür <sup>[44]</sup>.

#### **2.8.5. Nesfatin-1'in immün sistem üzerine etkisi**

Yapılan hayvan çalışmalarında nesfatin-1'in anti-apoptik ve anti-inflamatuar etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Subaraknoid kanama modeli oluşturulan sıçanlarda beyin TNF-alfa, IL-beta, IL-6 seviyeleri yükselirken antioksidan enzim seviyeleri azalmış. Nesfatin-1 verilen grupta plasebo grubuna kıyasla nörolojik hasar ve oksidatif beyin hasarı daha fazla iyileşme göstermiş. Nesfatin-1 uygulanan grupta plasma proinflamatuar sitokin artışının baskılandığı görülmüştür. Yapılan çalışmalarda nesfatin-1'in inflammatuar veya anti-inflamatuar etki gösterebileceği görülmüştür. İmmün sistem üzerine etki mekanizmaları net olarak anlaşılamamıştır <sup>[45]</sup>.

### **2.9. Sitokin tipleri ve fonksiyonları**

Sitokinler, düşük molekül ağırlıklı hücre dışı polipeptit/glikoproteinlerden oluşan bir hücre sinyal grubudur. İmmün yanıtı oluşturan t-hücreler, nötrofil ve makrofajlardan sentezlenirler. Sitokinler sinyal molekülleri ve hücreler üzerinde etki ederek vücudun enflamasyona yanıtının oluşmasını sağlar. Sitokinlerin üretildikleri yerde etki göstermesine otokrin etki, yakındaki hücrelere etki göstermesine parakrin etki, uzak hücrelerde etki göstermesine ise endokrin etki denilir. İmmün sistem hücrelerinin üretilmesi ve düzenlenmesinde önemli rolleri vardır. Kemokinler, interferonlar(IFN), interlökinler(IL), lemfokinler ve tümör nekrozis faktör(TNF) olmak üzere farklı tipleri vardır <sup>[46]</sup>.

### 2.9.1. İnterferon

Tip-1 IFN, tip-2 IFN ve tip-3 IFN olmak üzere interferon ailesinde üç ana sınıf bulunur. IFN- $\alpha$  ve IFN- $\beta$  tip-1 IFN sınıfına dahildir. İnterferon kelimesi bu sitokinlerin viral replikasyona müdahale edebilme (-to interfere) yeteneklerinden türetilmiştir. Tip-1 IFN'lar üç yolla antiviral etki gösterirler: viral replikasyonu inhibe ederek, natural killer hücrelerinin liziz potansiyelini arttırarak, virüs ile enfekte hücrelerde MHC-1 ekspresyonunu sağlayarak Th-1 hücrelerinin gelişimini stimüle ederek. İnfeksiyon varlığında kanda belirgin hale gelirler. IFN- $\gamma$  tip-2 IFN sınıfına dahildir. Major görevi makrofaj aktivasyonunu sağlamaktır. Tip-3 IFN'ler IL-28/29 olarak da isimlendirilmiş olup tip-1 IFN'ler ile benzer etki göstererek viral enfeksiyonlara karşı konak yanıtında rol alırlar <sup>[47]</sup>.

20'den fazla tip-1 IFN mevcuttur. Viral,bakteriyal enfeksiyon veya mikribiyal nükleik asite maruz kalındığında tip-1 IFN sentezi indüklenir. Model tanıma reseptörleri (PRR) hücre sitozolünde veya endozomda bulunan mikroorganizmaları algılayan reseptörlerdir. Bir virüs bir hücreyi enfekte ettiği zaman İnterferon yanıt faktörü-3 (IRF3) fosforile ve dimerize olarak hücre çekirdeğine geçişi sağlanır. IRF3 ile Nükleer faktör kappa (NF- $\kappa$ B) ve aktivatör protein-1(AP-1) gibi diğer transkripsiyon faktörleri IFN- $\beta$  geni transkripsiyonunu aktive ederler. Sekresyonu sağlanan IFN- $\beta$  enfekte hücrenin yüzeyindeki IFNAR reseptörüne bağlanır. Böylece diğer interferon yanıt faktörlerini harekete geçirmek için otokrin sinyal oluşturur ve interferon yanıtı sağlamak için gen ekspresyon modelini değiştirir. Ayrıca enfekte olmamış komşu hücrelerin yüzey reseptörlerine de bağlanarak parakrin etki ile bu hücrelerin enfeksiyona yanıt oluşturmalarını sağlar <sup>[48]</sup>. IFN- $\alpha$  ve IFN- $\beta$  nükleer sinyal iletimi için JAK/STAT yolağını kullanır. Makrofajlar, fibroblastlar, endotelial hücreler ve lökositler enflamasyon anında IFN- $\alpha$  ve IFN- $\beta$  üretebilir. Plasmositoid dendritik hücreler masif sitokin üretiminden sorumludur ve interferon üreten hücreler (IPC) olarak adlandırılırlar. IPC'ler, doğal bağışıklığın en önemli bileşeni olan patojen sensörü olarak görev yapan toll-like reseptörlerini (TLR-6, TLR-7, TLR-9, TLR-10) bulundurur. Bu reseptörlerin viral enfeksiyon ile aktive olması hızlı bir şekilde çok sayısı tip-1 IFN salınımına sebep olur. Tip-1 IFN aracılığıyla NK, B-hücreleri, T-Hücreleri ve myeloid dendritik hücreler uyarılır. Eğer dolaşımdaki NK hücrelerin yüzey reseptörlerine IFN- $\alpha$  veya IFN- $\beta$  bağlanırsa NK hücreler aktive

olarak virüs ile enfekte hücrelerle savaşmaya başlar. Doğal immün yanıtta NK hücrelerinin yaptığı görevi edinsel immün yanıtta sitotoksik T hücreleri üstlenir <sup>[49]</sup>. <sup>[48]</sup>. IFN- $\alpha$  ve IFN- $\beta$  nükleer sinyali için JAK/STAT yolunu kullanır. Makrofajlar, fibroblastlar, endotel hücreler ve lökositler inflamasyon anında IFN- $\alpha$  ve IFN- $\beta$  üretebilir. Plasmositoid dendritik hücreler masif sitokin üretiminden sorumludur ve interferon üreten hücreler (IPC) olarak adlandırılırlar. IPC'ler, doğal bağışıklığın en önemli bileşeni olan patojen sensörü olarak görev yapan toll-like reseptörlerini (TLR-6, TLR-7, TLR-9, TLR-10) bulundurur. Bu reseptörlerin viral enfeksiyon ile aktive olması hızlı bir şekilde çok sayıda tip-1 IFN salınımına sebep olur. Tip-1 IFN aracılığıyla NK, B-hücreleri, T-Hücreleri ve myeloid dendritik hücreler uyarılır. Eğer dolaşımdaki NK hücrelerin yüzey reseptörlerine IFN- $\alpha$  veya IFN- $\beta$  bağlanırsa NK hücreler aktive olarak virüs ile enfekte hücrelerle savaşmaya başlar. Doğal immün yanıtta NK hücrelerinin yaptığı görevi edinsel immün yanıtta sitotoksik T hücreleri üstlenir <sup>[49]</sup>.

Tip-2 IFN'lar makrofaj aktivasyonunu sağlarlar ve intrasellüler mikroorganizmalara karşı immün yanıtta kritik rol oynarlar. Doğal immün sistemde IFN- $\gamma$  NK hücrelerden sentezlenen ana sitokindir. Diğer interferonlar gibi antiviral yanıtı uyarmak için değil immün sistemin primer aktivatörü olarak görev yapar. Edinsel immün sistemde IFN- $\gamma$  T-hücreler tarafından üretilir. IL-12 ve IL-18 IFN- $\gamma$  salgılanmasını artırırken IL-4 ve IL-10 negatif regülatördür. İmmün sistemdeki bu görevlerinin dışında IFN- $\gamma$  hücre büyüme inhibitörü ve hücreyi apoptoza götüren yolda da görev alarak tümör gelişime karşı da hücreyi korur <sup>[50]</sup> <sup>[49]</sup>.

Tip-3 IFN (IL-28/29 ya da IFN- $\lambda$ ), tip-1 IFN gibi antiviral immün yanıtta rol alır <sup>[49]</sup>.

### 2.9.2. Tümör Nekroz Faktörü (TNF)

TNF, in vitro tümör nekrozuna neden olan bir molekül olarak keşfedilmiş bir sitokindir. TNF ailesinin 40'tan fazla üyesi vardır ve en bilindikleri TNF- $\alpha$  ve TNF- $\beta$  (lenfotoksin)'dir. Bu sitokin ailesinin ilgili reseptörlere bağlanması ile inflamatuvar süreçler tetiklenir. T-hücreler, NK hücreler, makrofajlar ve monositler tarafından TNF üretilir. Patojen lipopolisakkaritlerin TLR reseptörlere bağlanması ya da diğer sitokinler özellikle IFN- $\gamma$  TNF salınımını uyarır. TNF, immün sistem

hücrelerinin vasküler endotelial hücelere tutunmasını sağlayan adezyon molekülünün (selektinler, lökosit integrinleri için ligand) salınmasını stimüle eder. Ayrıca TNF kemokin üretimini arttırarak, lökositlerin ligandlarına afinitesini, ve IL-1 salınımı arttırır, mikrobisidal fonksiyonlar aktive olur. TNF, romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi otoimmün bazı hastalıklarda da rol oynar. TNF üretimindeki hatalar otoimmün ve neoplastik hastalıklara sebep olabilir. Bu hastalıkların tedavisinde TNF'yi hedef alan ilaçlar kullanılmaktadır. Ayrıca TNF hücre apoptoz mekanizmasında da rol alarak tümör hücrelerinin nekrozunu sağlar. Şiddetli enfeksiyon varlığında TNF'nin aşırı üretimi sonucu vasküler kas tonusu ve myokardial kasılmanın azalması ile septik şoka veya hipotansiyona yol açabilir. Yüksek TNF konsantrasyonu, kan şekeri seviyelerini azaltabilir ve intravasküler tromboza neden olabilir. Hipotalamusta prostaglandin üretimini uyaran TNF endojen pirojendir. [49,51,52]

### **2.9.3. İnterlökinler**

İnterlökinler, çeşitli yapı ve işlevlere sahip bir grup proteindir. Bağışıklık sisteminin aktivasyonu ve baskılanması ve hücre bölünmesi ile yakından ilişkilidirler. İnterlökinler çoğunlukla CD4+ T-helper lenfositler, monositler, makrofajlar ve endotel hücreleri tarafından sentezlenir. Şimdiye kadar 40 interlökin tanımlanmıştır ve bunların bazıları ayrıca alt tiplere ayrılmıştır (örneğin, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ). Bu IL'ler, sekans homolojisine ve reseptör zinciri benzerliklerine veya fonksiyonel özelliklerine göre gruplanır.

#### **1. İnterlökin-1 ailesi**

İnterlökin-1 ailesi 7 adet agonist aktivite gösteren (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-33, IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$ ), 3 adet reseptör antagonist (IL-1Ra, IL-36Ra ve IL-38) ve 1 adet anti-inflamatuvar sitokin (IL-37) olmak üzere toplam 11 sitokinden oluşur. Agonist sitokinler pro-inflamatuvar aktivite göstermektedir. IL-18 ve IL-33 dışındaki diğer tüm IL-1 üyeleri 2.kromozomdaki bir bölgeden kodlanırlar. Tüm sitokinler ekstrasellüler olmasına rağmen hidrofobik komponent olmadan sentezlenirler ve IL-1Ra dışında endoplasmik retikulum-golgi yolağı kullanılmaz.

Diğer sitokinlerin sekresyon mekanizması henüz bilinmemektedir. Aktif hale gelmek için hem IL-1 $\alpha$  hem de IL-1 $\beta$  ligand bağlama zinciri tip I'e (IL-1R1) bağlanır. Daha sonra aksesuar protein (IL-1RAcP) olarak adlandırılan transmembran eş-reseptör alınır ve birlikte heterodimerik bir kompleks oluştururlar. Çeşitli inflamatuvar aktivitelerle sonuçlanacak sinyalleşme, MyD88 adaptör proteininin toll-IL-1 reseptör bölgesine (TIR) gelmesiyle başlatılır. Bunu takiben kinazların fosforilasyonu gerçekleşir. Sonrasında nükleer faktör kappa (NF- $\kappa$ B)'nın çekirdeğe translokasyonu görülür. Bunu takiben inflamatuvar genler eksprese edilir. Hem IL-1 $\alpha$  hem de IL-1 $\beta$  öncü formlara sahiptir. IL-1 $\alpha$ 'nın öncü formu gastrointestinal sistem, akciğer, karaciğer, böbrek gibi organların epitel tabakasında, endotelial hücrelerde ve astrositlerde bulunur. IL-1R1 reseptörüne bağlanabilir ve esasen nekroz sonrası hücre ölümü ile giden sinyal kaskadını başlatır.<sup>[49]</sup> Öte yandan, IL-1 $\beta$ 'nin öncüsü aktif değildir ve reseptöre bağlanmaz. IL-1 $\beta$ , otoimmün, enfeksiyöz, dejeneratif ve özellikle otoinflamatuvar hastalıklarla yüksek oranda ilişkilidir. Otoinflamatuvar hastalıkların önemli bir kısmı, doğuştan gelen inflamatuvar yollardaki genetik kusurlardan kaynaklanır ve genellikle bulgularını yaşamın erken dönemlerinde gösterir. Otoinflamatuvar olarak sınıflandırılan ilk hastalık, tümör nekroz faktörü reseptörü ile ilişkili periyodik sendromdur (TRAPS). Diğer örnekler ailesel Akdeniz ateşi ve yetişkin ve juvenil Still hastalığıdır. Bu hastalık grubu, birkaç istisna dışında, IL-1 $\beta$  blokajı ile tedaviye yanıt verir. Birçok otoinflamatuvar hastalıkta, IL-1 $\beta$  salınımının arttığı görülmektedir. IL-1 $\beta$  öncülü, Caspase-1'in etkisi ile aktif forma dönüştürülür.<sup>[53]</sup>

Anti-IL-1  $\beta$  monoklonal antikoru olan canakinumab kriyoprin ilişkili periyodik sendromlarda (CAPS), TRAPS, hiperimmünoglobulin-D sendromu (HIDS) ve ailesel akdeniz ateşi tedavisinde kullanılmaktadır.<sup>[53,54]</sup>

IL-1Ra, bir reseptör antagonistidir. IL-1Ra, IL-1'in aktivitesini düzenler. Anakinra romatoid artrit tedavisinde kullanılan IL1-Ra'nın rekombinant versiyonudur.

IL-18, aktif olmayan bir öncül olarak sentezlenir ve IL-1 $\beta$ 'ya benzer şekilde, aktif formda olması için kaspaz-1 tarafından işlenmesi gerekir. IL-1 $\alpha$  gibi, genellikle ölmekte olan hücrelerden salınır. IL-18, çeşitli otoimmün hastalıklarda, miyokard enfarktüsü ve metabolik sendromda rol oynar.<sup>[49,53,54]</sup>

IL-33, hücresel hasar üzerine hızla salınan bir alarmin sitokindir. Esas olarak tip-2 bağışıklık ve enflamasyonda rol oynar. Keratinosit, epitelyal hücreler, endotelyal hücreler ve monositlerden salınır. IL-33 aktif bir öncül olarak salgılanır, caspase-1 tarafından inaktif hale getirilir.

IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$  ve IL-36 $\gamma$  reseptör agonistleridir, IL-36Ra ise reseptörün aktivasyonunu bloke eden ve IL-36 ile rekabet ederek düzenleyici olarak görev yapan bir reseptör antagonistidir. IL-36 sitokinleri ağırlıklı olarak cilt hücrelerinde bulunur ve bu nedenle sedef hastalığı gibi çeşitli cilt bozuklukları ile ilişkilidirler.

Ailenin diğer üyelerinden farklı olarak IL-37, bir anti-inflamatuar sitokindir. Doğal bağışıklığı ve edinsel bağışıklık yanıtını azaltır. Ciltte, tonsillerde, özofagusta, plesentada, memede, prostatta ve kolonda bulunduğu gösterilmiştir. [53,54]

## **2. İnterlökin-2 ailesi**

Ortak  $\gamma$  zinciri ailesi olarak da bilinen IL-2 sitokin ailesi, IL 2, 4, 7, 9, 15 ve 21'den oluşur. Tüm bu IL'ler, CD132 olarak da adlandırılan ortak  $\gamma$ c reseptörüne bağlanır. Bu sitokinler, progenitörler ve matür hücreler için büyüme ve çoğalma faktörleri olarak hareket eder.

IL-2, daha önce T hücre büyüme faktörü olarak bilinen ortak  $\gamma$  zinciri ailesinin ilk üyesidir. Bu sitokin esas olarak CD4+ ve CD8+ T hücreleri tarafından üretilir, ancak dendritik hücreler ve NK'ler tarafından da eksprese edilebilir. IL-2R, tümü IL-2'ye bağlanmak için gerekli olan üç alt birimden (CD25, CD122 ve ortak  $\gamma$ c) oluşur. IL-2, bir B hücresi büyüme faktörü olarak düzenleyici T (Treg) hücrelerinin gelişiminde etki eder, antikor sentezini uyarır ve NK hücrelerinin ve T yardımcıların çoğalmasını ve farklılaşmasını destekler. IL-2, anti-kanser tedavisi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. [55]

IL-4, Th2 hücreleri, bazofiller, eozinofiller ve mastositler tarafından üretilir. İki reseptörü vardır: sadece IL-4'e bağlanan ve CD124 (IL-4ra) ve CD 132'den oluşan IL4-R tip I; ve IL-4 ve IL-13'e bağlanan ve IL-4Ra ve IL-13Ra1'den oluşan tip II. Bu reseptörler insan vücudunun her yerine dağılmıştır. IL-4'ün, alerjik durumları düzenleyen ve hücre dışı parazitlere karşı bağışıklık tepkisini aktive eden birkaç farklı rol oynadığı bilinmektedir. IL-4 Th2 hücrelerinin gelişimini uyaran ana

sitokindir. Dupilimab, egzama tedavisi için FDA tarafından 2017 yılında onaylanan IL-4 reseptör antagonistidir. [49]

IL-7, homeostatik bir sitokindir. Esas olarak T hücrelerinde, B hücrelerinin progenitörlerinde ve kemik iliği makrofajlarında bulunabilir. IL-7, timositlerin hayatta kalmasında ve çoğalmasında ve hafıza B ve T hücrelerinin, olgun T hücrelerinin ve NK'lerin gelişiminde rol oynar. IL-7 ile ilgili eksiklikler immün yetmezlik, otoimmün hastalıklar ve lösemi ile sonuçlanır. [55]

IL-9 esas olarak Th2 hücreleri tarafından üretilir, ancak eozinofiller ve astımlı hastaların mastositleri tarafından daha az miktarlarda eksprese edilir. Reseptörü IL-9R, CD132 ve IL-9Ra birimlerinden oluşur. IL-9, T hücreleri ve mastositler için güçlü bir büyüme faktörüdür ve aktivitelerinden bazıları, Th1 hücreleri tarafından sitokin üretiminin inhibisyonunu, IgE üretimini ve bronşiyal epitel tarafından mukus salgılanmasını içerir. IL-9, alerjik hastalıklar ve helmantik enfeksiyonlardan korunma ile ilişkilidir. Bu sitokin, Hodgkin lenfomada yüksek miktarlarda bulunabilir, bu nedenle IL-9 antagonistleri, bu hastalık için potansiyel bir tedavi olarak araştırılmaktadır. [56]

IL-15, yapısal olarak IL-2'ye homologdur. IL-15R reseptörü, ailede ortak olan CD132 alt biriminden ve ayrıca IL-15Ra ve IL-2R $\beta$  zincirlerinden oluşur. IL-15, doğal bağışıklığı tetikleyen sinyallere yanıt olarak keratinositler, iskelet kası hücreleri, monositler ve aktive edilmiş CD4+ T hücreleri tarafından üretilir. IL-15, T hücresi aktivasyonu ve NK hücre proliferasyonunun uyarılması gibi IL-2 ile aynı işlevlere sahiptir, ancak aynı zamanda CD8+ hafıza hücresi, NK hücresi ve NKT-hücresi homeostazıyla da ilgilidir. Romatoid artrit, sedef hastalığı ve çölyak hastalığı gibi otoimmün hastalıklarda artan IL-15 seviyeleri rapor edilmiştir. [48]

IL-21, T hücreleri, NKT hücreleri ve Th17 tarafından üretilir. IL-21 reseptörü, insan vücudunun çeşitli yerlerinde bulunur ve CD132 ve IL-21R'den oluşur. Bu sitokin, B hücrelerinin işlevleriyle ilgilidir ve ayrıca CD8+ T hücrelerinin, NK hücrelerinin ve NKT'nin proliferasyonunu artırır. IL-21 şu anda anti-kanser tedavisinde çalışılmaktadır. [49,52]

#### **2.9.4. Diğer Sitokinler**

Yukarıda bahsedilen sitokinlere ek olarak, kemokinler gibi diğer sitokinler de önem arz etmektedir. Kemokinler, kemotaksis adı verilen bir süreçte lökositlerin hareketini uyaran ve bunların kandan dokulara geçişini düzenleyen, yapısal olarak sitokinlere homolog olan geniş bir aileyi temsil eder. Nötrofiller, B hücreleri ve monositler gibi homeostatik bağışıklık hücrelerini, kemik iliği, kan ve periferik dokular arasındaki geçişini kontrol ederler. Bu nedenle kemotaktik sitokinler olarak sınıflandırılabilirler.

N-terminal sistein kalıntılarının konumuna göre 4 ailede sınıflandırılan yaklaşık 50 insan kemokini vardır. İki ana aile CC ve CXC kemokinleridir. Genel olarak, CC kemokinlerinin üyeleri monositler ve küçük bir lenfosit alt kümesi için kemotaktiktir, CXC kemokinleri ise nötrofiller için daha spesifiktir. En iyi bilinen kemokin, CXC kemokin ailesine ait olan ve nötrofil alımından ve inflamatuvar reaksiyonun sürdürülmesinden sorumlu olan IL-8 veya CXCL8'dir. Öte yandan, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) veya CCL2 ve CCL11 veya eotaksin, sırasıyla çeşitli lökositlerin, ancak özellikle monositlerin ve eozinofillerin alımına etki eden CC kemokinlerinin örnekleridir. Kemokinler çeşitli dokularda yapısal olarak üretilir ve lökositlerin, özellikle lenfositlerin periferik lenfoid dokular yoluyla trafiğini düzenlemekten sorumludur. Bununla birlikte, kemokinlerin en iyi bilinen aktivitesi, inflamatuvar reaksiyonlara katılımıdır. Makrofajların, nötrofillerin ve T hücrelerinin iltihaplanma bölgesine toplanması kemokinler tarafından güçlü bir şekilde uyarılır. Aslında bunlar, IL-1 veya TNF gibi birincil proinflamatuvar mediatörler tarafından indüklenen ikincil bir proinflamatuvar aracılığı temsil ederler. Genel olarak kemokin ailesinin üyeleri, klasik lökosit kemoatraktanlarından farklı olarak, iyi tanımlanmış lökosit alt kümelerinin alımını indükler. Lökositlerin hareketini indüklerler ve sonuç olarak aktin filamentlerini uyararak belirli bir bölgeye göçlerini teşvik ederler. [57]

Kemokinlerin yanı sıra, monositlerin, nötrofillerin, eozinofillerin ve bazofillerin progenitörlerinin büyümesine ve ayrıca makrofajları aktive etmeye katkıda bulunan koloni uyarıcı faktörler (CSF) gibi hematopoezi uyaran sitokinler vardır. Ek olarak, GM-CSF (granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör) ve M-CSF (makrofaj koloni uyarıcı faktör), diğer bazı sitokinler gibi proinflamatuvar bir etkiye sahiptir ve bunların ekspresyonu ile TNF, IL-1, IL-23 ve IL-17 arasında bir bağlantı kurulur. [58]

Son olarak, TGF- $\beta$ , LIF, Eta-1 ve onkostatın M diğér sitokinlerdir. TGF- $\beta$ , monositlerin ve makrofajların kemoatraksiyonundan sorumludur, fakat aynı zamanda lenfosit proliferasyonunu inhibe ederek anti-inflamatuar bir etkiye sahiptir. LIF ve onkostatın M, akut faz proteini üretimini indüklerken, Eta-1, IL-2 üretimini uyarır ve IL-10 üretimini engeller. <sup>[49]</sup>



### 3. MATERİYAL VE METOD

#### 3.1. Hastalar

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Özel Erdem Hastanesine 01.06.2020 ile 01.01.2021 tarihleri arasında obezite nedeniyle başvuran ve BKİ>35 olan, obezite nedeniyle sleeve gastrektomi veya Roux en Y Gastrik Bypass yapılması planlanan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların hastaneye yatışları sırasında preop dönemde rutin kan tetkikleri (Hemogram, AST, ALT, glukoz, üre, kreatinin, bilirubin, sodyum, potasyum, amilaz, lipaz, APTT, PT, INR, Anti HBS, Anti-HIV) ve gastroskopi, tüm batin ultrasonografi tetkikleri yapılmıştır. Hastaya yapılacak cerrahi yöntem cerrah ve hastanın ortak kararı ile belirlenmiş olup her grup için hedeflenen hasta sayısına ulaşılan kadar çalışmaya hasta alımına devam edilmiştir.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri; BKİ>35 olan 18-80 yaş aralığındaki hastalar olup, çalışmadan dışlanma kriterleri ise; ASA 4 ve üstü hasta, bir kanser öyküsü bulunmama, gebe olma, immün yetmezlik öyküsü olma, 18 yaşından küçük ve 80 yaşından büyük olma, düzenli kontrollerine gelmeyen ve çalışmaya katılmayı kabul etmeme olarak sıralanmıştır.

Çalışma sırasında hastanın çalışmaya katılmamak istediğini belirtmesi, yeni tanı alan kanser hastası olması durumunda hastalar çalışmadan çıkarıldı ve bunun yerine gerekli kriterleri taşıyan yeni hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilebilen hastalardan; hastane yatışları sırasında jelli biyokimya tüplerine 10ml kan alındı, 1800 rpm'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra serum ayrıştırılarak 2 ml lik godelere alınmıştır. Serumlar -80 C derece dondurucuda gerekli etiketlemeler yapıldıktan sonra saklanmıştır. Hastalar postoperatif dönemde oral alımı tolere etmelerinden sonra taburcu edildi, postoperatif 10. gün, 30. gün, 3. ay ve 6. ayda poliklinik kontrollerine çağrıldılar. Altıncı aydaki kontrolleri sırasında jelli biyokimya tüplerine 10ml kan alındı, 1800 rpm'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra serum ayrıştırılarak 2 ml lik godelere

alınmıştır. Serumlar -80 C derece dondurucuda gerekli etiketlemeler yapıldıktan sonra saklanmıştır.

Hastaların yatış anında yaşları, cinsiyetleri, kiloları, BKİ'leri, AST, ALT, kan glukoz ve CRP değerleri not edildi.

### **3.2. Etik Kurulu Onamı**

Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve gönüllüler çalışma hakkında bilgilendirilerek bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

### **3.3. Örneklem Büyüklüğü**

Toplamda dört grup olarak planlanan çalışmada yapılan güç analizi sonucunda 5% hata payı, 80% güç ile standart etki büyüklüğü 0,73 olarak belirlenmiş olup her gruba n=14 vaka alınmasının yeterli olduğu belirlenmiştir.

### **3.4. Flow Sitometrik Analiz**

Çalışmaya dahil edilen tüm gönüllülerin serumları toplandıktan sonra serumlar -80 derece dondurucudan çıkartılıp çözündürülerek akan hücre ölçer cihazı (Cube 8™, Sysmex, Japonya, cat no: CY-S-3068R\_V3) ile ve sitokin ölçüm kiti (LEGENDplex™ Human Inflammation Panel 1, Biolegend, USA, cat no: 740808) kullanılarak IL-1 $\beta$ , IFN- $\alpha$ 2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p (p70), IL-17A, IL-18, IL-23 ve IL-33 değerleri ölçülmüştür.

### **3.5. İstatiksel Analiz**

Çalışma sonucunda elde edilen veriler SPSS versiyon 22.0 programında analiz edilmiştir. Veriler ortalama ve standart sapma olarak verilmiş değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Simirnov test ile ölçülmüştür. Birbirinden bağımsız ve normal dağılım gösteren gruplar arasındaki analiz Student T testi ile, birbirinden bağımsız olan ve normal dağılım göstermeyen grupların ise analizi Mann-Whitney U ile yapılmıştır. Bağımlı ve normal dağılım gösteren gruplar arasındaki analiz Paired T

testi ile, yine bağımlı ve normal dağılım göstermeyen grupların ise analizi Wilcoxon testi ile yapılmıştır Nominal verilerin analizinde Ki-kare test kullanılmıştır.



## 4. BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı dönemde obezite cerrahisi uygulanan hastalardan toplam 30 hasta hastaneye başvurma sıralarına göre çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların 15'ine sleeve gastrektomi (grup 1), 15 hastaya ise Roux en Y Gastrik Bypass uygulanmıştır. Çalışmaya tüm katılanların ortalama yaşı  $37.56 \pm 11.73$  yıl, kadın/ erkek oranı 8/7 dir. Çalışmaya katılan gönüllülerin preoperatif dönemdeki gruplara göre demografik verileri tablo 7'de verilmektedir.

|                         |       | Sleeve Gastrektomi<br>(n:15) | Roux en Y Gastrik<br>Bypass (n:15) | P değeri |
|-------------------------|-------|------------------------------|------------------------------------|----------|
| Yaş (ortalama $\pm$ SD) |       | 41.73 $\pm$ 13.46            | 34.40 $\pm$ 7.96                   | 0.080    |
| Cinsiyet                | Kadın | 9                            | 7                                  | 0.464    |
|                         | Erkek | 6                            | 8                                  |          |
| Ağırlık (kg)            |       | 119.40 $\pm$ 16.48           | 123.60 $\pm$ 18.51                 | 0.517    |
| Fazla Vucut Agirligi    |       | 61.36 $\pm$ 15.28            | 66.80 $\pm$ 17.53                  | 0.373    |
| BKİ                     |       | 42.86 $\pm$ 5.42             | 43.92 $\pm$ 3.89                   | 0.543    |

Tablo 7: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması

Hastaların preoperatif dönemde kaydedilen kan tetkiklerinin gruplara göre dağılımı tablo 8'de gösterilmektedir.

|          | Sleeve Gastrektomi<br>(n:15) | Roux en Y Gastrik<br>Bypass (n:15) | P değeri |
|----------|------------------------------|------------------------------------|----------|
| Glukoz   | 126.93 $\pm$ 28.87           | 136.40 $\pm$ 29.26                 | 0.380    |
| AST      | 50.46 $\pm$ 24.85            | 52.06 $\pm$ 24.03                  | 0.859    |
| ALT      | 47.93 $\pm$ 28.62            | 46.40 $\pm$ 22.94                  | 0.872    |
| CRP      | 7.60 $\pm$ 2.44              | 7.93 $\pm$ 3.63                    | 0.770    |
| Nesfatin | 31.11 $\pm$ 24.33            | 28.74 $\pm$ 23.87                  | 0.790    |

Tablo 8: Gruplara göre preoperatif dönemde kan biyokimya parametrelerin dağılımı

Her iki gruptaki hastaların preoperatif demografik veriler ve kan biyokimyasal parametrelerinde anlamlı farklılık saptanmamış olmakla birlikte RYGB hastalarının sleeve gastrektomi hastalarına göre nisbeten daha genç oldukları gözlemlenmektedir.

Hastaların operasyon çeşidine göre preop ve postoperatif 6. ay demografik ve kan verilerinin karşılaştırılması tablo 9’da verilmektedir. Bu karşılaştırmaya göre her iki grupta da bakılan parametrelerden nesfatin değeri hariç anlamlı oranda gerileme gözlenmiş olup, nesfatin değerleri her iki grupta yükselse de anlamlılık sadece RYGB hastalarında izlenmiştir.

|                            | Sleeve Gastrektomi<br>(n:15) |             | P<br>değeri | Roux en Y Gastrik<br>Bypass (n:15) |             | P<br>değeri  |
|----------------------------|------------------------------|-------------|-------------|------------------------------------|-------------|--------------|
|                            | Preop                        | Postop 6.ay |             | Preop                              | Postop 6.ay |              |
| Ağırlık                    | 119.40±16.4                  | 86.86±14.40 | <0.001      | 123.60±18.51                       | 85.33±14.26 | <0.00        |
| Fazla<br>Vucut<br>Ağırlığı | 61.36±15.28                  | 28.83±13.22 | 0.000       | 66.80±17.53                        | 28.53±13.14 | 0.000        |
| BKİ                        | 42.86±5.42                   | 31.44±4.59  | <0.001      | 43.92±3.89                         | 31.94±5.23  | <0.00        |
| Glukoz                     | 126.93±28.8                  | 108.80±11.0 | 0.003       | 136.40±29.26                       | 116.46±11.0 | 0.002        |
| AST                        | 50.46±24.85                  | 39.13±15.49 | 0.001       | 52.06±24.03                        | 41.26±15.90 | 0.000        |
| ALT                        | 47.93±28.62                  | 38.86±15.54 | 0.037       | 46.40±22.94                        | 37.2±14.90  | 0.004        |
| CRP                        | 7.60±2.44                    | 4.86±1.64   | 0.000       | 7.93±3.63                          | 4.60±2.06   | 0.000        |
| Nesfati                    | 31.11±24.33                  | 48.54±27.99 | 0.085       | 28.74±23.87                        | 46.53±15.92 | <b>0.037</b> |

Tablo 9: Demografik veriler ve kan parametrelerinin gruplara göre preop ve postop dönemlerdeki değişimleri

Çalışmaya katılan hastaların gruplarına göre preoperatif dönemdeki kan sitokinlerinin karşılaştırılması tablo 10’da gösterilmiştir. Bakılan hiçbir parametrede gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemektedir.

| <b>Parametre</b>                               | <b>Sleeve Gastrektomi<br/>(n:15)</b> | <b>Roux en Y Gastrik<br/>Bypass (n:15)</b> | <b>p değeri</b> |
|------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------|
| IL-1 $\beta$ (pg/ml)<br>(ortalama $\pm$ SD)    | 17.63 $\pm$ 9.98                     | 19.74 $\pm$ 10.78                          | 0.936           |
| IFN- $\alpha$ 2 (pg/ml)<br>(ortalama $\pm$ SD) | 2.30 $\pm$ 1.14                      | 2.10 $\pm$ 0.26                            | 0.802           |
| IFN- $\gamma$ (pg/ml)<br>(ortalama $\pm$ SD)   | 4.38 $\pm$ 3.14                      | 4.69 $\pm$ 2.56                            | 0.509           |
| TNF- $\alpha$ (pg/ml)<br>(ortalama $\pm$ SD)   | 6.22 $\pm$ 8.05                      | 6.92 $\pm$ 4.30                            | 0.136           |
| MCP-1 (pg/ml)<br>(ortalama $\pm$ SD)           | 309.54 $\pm$ 151.45                  | 294.17 $\pm$ 181.47                        | 0.802           |
| IL-6 (pg/ml)<br>(ortalama $\pm$ SD)            | 7.08 $\pm$ 5.21                      | 7.59 $\pm$ 5.76                            | 0.818           |
| IL-8 (pg/ml)<br>(ortalama $\pm$ SD)            | 21.43 $\pm$ 8.87                     | 20.79 $\pm$ 11.29                          | 0.864           |
| IL-10 (pg/ml)<br>(ortalama $\pm$ SD)           | 3.83 $\pm$ 1.43                      | 3.75 $\pm$ 1.81                            | 0.898           |
| IL-12p (p70)<br>(pg/ml)<br>(ortalama $\pm$ SD) | 2.05 $\pm$ 1.67                      | 1.99 $\pm$ 1.06                            | 0.905           |
| IL-17A (pg/ml)<br>(ortalama $\pm$ SD)          | 1.56 $\pm$ 0.00                      | 1.56 $\pm$ 0.00                            | 1.000           |
| IL-18 (pg/ml)<br>(ortalama $\pm$ SD)           | 204.59 $\pm$ 96.23                   | 232.63 $\pm$ 78.33                         | 0.388           |
| IL-23 (pg/ml)<br>(ortalama $\pm$ SD)           | 4.41 $\pm$ 2.55                      | 4.87 $\pm$ 3.12                            | 0.660           |
| IL-33 (pg/ml)<br>(ortalama $\pm$ SD)           | 4.89 $\pm$ 14.44                     | 3.99 $\pm$ 5.95                            | 0.406           |

Tablo 10: Kan sitokinlerinin preoperatif donemde gruplar arasında dagilimi

Grupların kendi içerisinde zaman içerisindeki sitokin değerlerindeki değişimleri de tablo 11’de gösterilmektedir. Bu karşılaştırmaya göre sleeve gastrektomi olanların IL-6, IL-10 ve IL-18 değerlerinde preoperatif döneme göre postoperatif 6. ayda anlamlı düzeyde düşüş saptanmıştır. Roux en Y Gastrik Bypass olan hastalarda ise IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 ve IL-18 değerlerinde preoperatif döneme göre postoperatif 6. ayda anlamlı düzeyde düşüş gözlenmektedir.

|                                             | Sleeve Gastrektomi (n:15) |                    | P değeri     | Roux en Y Gastrik Bypass (n:15) |                    | P değeri     |
|---------------------------------------------|---------------------------|--------------------|--------------|---------------------------------|--------------------|--------------|
|                                             | Preop                     | Postop 6. ay       |              | Preop                           | Postop 6. ay       |              |
| IL-1 $\beta$ (pg/ml) (ortalama $\pm$ SD)    | 17.63 $\pm$ 9.98          | 12.75 $\pm$ 4.99   | 0.211        | 19.74 $\pm$ 10.78               | 11.44 $\pm$ 3.60   | <b>0.041</b> |
| IFN- $\alpha$ 2 (pg/ml) (ortalama $\pm$ SD) | 2.30 $\pm$ 1.14           | 2.01 $\pm$ 0.00    | NA           | 2.10 $\pm$ 0.26                 | 2.01 $\pm$ 0.00    | NA           |
| IFN- $\gamma$ (pg/ml) (ortalama $\pm$ SD)   | 4.38 $\pm$ 3.14           | 3.99 $\pm$ 2.21    | 0.976        | 4.69 $\pm$ 2.56                 | 3.91 $\pm$ 1.90    | 0.307        |
| TNF- $\alpha$ (pg/ml) (ortalama $\pm$ SD)   | 6.22 $\pm$ 8.05           | 5.57 $\pm$ 4.38    | 0.674        | 6.92 $\pm$ 4.30                 | 4.19 $\pm$ 1.92    | 0.061        |
| MCP-1 (pg/ml) (ortalama $\pm$ SD)           | 309.54 $\pm$ 151.45       | 251.93 $\pm$ 83.06 | 0.201        | 294.17 $\pm$ 181.47             | 221.81 $\pm$ 92.20 | 0.200        |
| IL-6 (pg/ml) (ortalama $\pm$ SD)            | 7.08 $\pm$ 5.21           | 2.83 $\pm$ 1.07    | <b>0.002</b> | 7.59 $\pm$ 5.76                 | 2.51 $\pm$ 0.84    | <b>0.001</b> |
| IL-8 (pg/ml) (ortalama $\pm$ SD)            | 21.43 $\pm$ 8.87          | 16.89 $\pm$ 9.11   | 0.165        | 20.79 $\pm$ 11.29               | 15.82 $\pm$ 11.03  | 0.270        |
| IL-10 (pg/ml) (ortalama $\pm$ SD)           | 3.83 $\pm$ 1.43           | 1.80 $\pm$ 0.79    | <b>0.000</b> | 3.75 $\pm$ 1.81                 | 1.92 $\pm$ 1.30    | <b>0.022</b> |

|                                          |                  |                  |              |                  |                  |              |
|------------------------------------------|------------------|------------------|--------------|------------------|------------------|--------------|
| IL-12p (p70)<br>(pg/ml)<br>(ortalama±SD) | 2.05±1.6<br>7    | 1.21±0.61        | 0.088        | 1.99±1.06        | 1.65±1.07        | 0.420        |
| IL-17A (pg/ml)<br>(ortalama±SD)          | 1.56±0.0<br>0    | 1.56±0.00        | NA           | 1.56±0.00        | 1.56±0.00        | NA           |
| IL-18 (pg/ml)<br>(ortalama±SD)           | 204.59±9<br>6.23 | 114.22±50.<br>68 | <b>0.005</b> | 232.63±78.3<br>3 | 115.49±52.<br>02 | <b>0.000</b> |
| IL-23 (pg/ml)<br>(ortalama±SD)           | 4.41±2.5<br>5    | 3.36±2.24        | 0.277        | 4.87±3.12        | 3.47±1.46        | 0.156        |
| IL-33 (pg/ml)<br>(ortalama±SD)           | 1.56±1.5<br>3    | 1.16±0.00        | NA           | 2.66±2.91        | 1.23±0.28        | NA           |

Tablo 11: Preoperatif ve postoperatif dönemlerdeki kan sitokin değerlerinin grup içi değişimleri

Gruplar arası ağırlık, BKİ ve biyokimyasal parametrelerin postoperatif 6 aylık süre sonunda değişim yüzdeleri tablo 12’de, kan sitokin değerlerinin değişim yüzdeleri ise tablo 13’de verilmiştir. Buna göre vücut ağırlığı ve fazla vücut ağırlığı değişimi RYGB hastalarında sleeve gastrektomi hastalarına göre bir miktar daha fazladır. Nesfatin ve CRP değişimleri ise yine RYGB hastalarında sleeve gastrektomi hastalarına göre az da olsa daha fazla olduğu dikkati çekmektedir. Az değişim gözlenen veya hiç değişim saptanmayan sitokinler IL-17A, IFN- $\alpha$ 2, IFN- $\gamma$  iken, en çok değişim saptananlar ise IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 ve IL-18’dir.

|                           | <b>Sleeve Gastrektomi<br/>(n:15)</b> | <b>Roux en Y Gastrik Bypass<br/>(n:15)</b> |
|---------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|
| Ağırlık (total % değişim) | -%27.25                              | -%30.96                                    |
| Fazla Ağırlık (% değişim) | -%53.01                              | -%57.29                                    |
| BKİ (% değişim)           | -%26.64                              | -%27.27                                    |
| Glukoz (% değişim)        | -%14.28                              | -%14.61                                    |
| AST (% değişim)           | -%22.45                              | -%20.74                                    |
| ALT (% değişim)           | -%18.92                              | -%19.82                                    |
| CRP (% değişim)           | -%36.05                              | -%41.99                                    |
| Nesfatin (% değişim)      | +%56.02                              | +61.89                                     |

Tablo 12: Demografik veriler ve kan tetkikleri sonuçlarının preoperatif doneme göre yüzde degisimi

| Parametre                   | Sleeve Gastrektomi (n:15) | Roux en Y Gastrik Bypass (n:15) |
|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| IL-1 $\beta$ (% değişim)    | -%31.93                   | -%42.04                         |
| IFN- $\alpha$ 2 (% değişim) | -%12.60                   | -%4.28                          |
| IFN- $\gamma$ (% değişim)   | -%8.90                    | -%16.63                         |
| TNF- $\alpha$ (% değişim)   | -%10.45                   | -%39.45                         |
| MCP-1 (% değişim)           | -%18.61                   | -%24.59                         |
| IL-6 (% değişim)            | -%60.02                   | -%66.93                         |
| IL-8 (% değişim)            | -%21.18                   | -%23.90                         |
| IL-10 (% değişim)           | -%53.00                   | -%48.80                         |
| IL-12p (p70) (% değişim)    | -%40.97                   | -%17.08                         |
| IL-17A (% değişim)          | %0                        | %0                              |
| IL-18 (% değişim)           | -%44.17                   | -%50.35                         |
| IL-23 (% değişim)           | -%23.81                   | -%28.74                         |
| IL-33 (% değişim)           | -%25.64                   | -%53.75                         |

Tablo 13: Kan sitokin değerlerinin preoperatif doneme gore yzde değisimi

## 5. TARTIŞMA

Son birkaç on yılda, tüm dünyada çocuklar, ergenler ve yetişkinler arasında obezite prevalansı çarpıcı biçimde artmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, 650 milyondan fazla yetişkin obez ve 41 milyon çocuk obez veya aşırı kilolu hasta olduğu bildirilmektedir<sup>[2]</sup>. Obezitenin patofizyolojisi çok faktörlüdür. Şiddetli obezite, yüksek düzeyde oksidatif stres, inflamatuvar sitokinler ve adipokinlerle ilişkilidir ve bu da tip 2 diyabet, felç, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser riskini artırır<sup>[59,60]</sup>. Ayrıca, vücut kitle indeksi 40'ın üzerinde olan obezitelere, tüm nedenlere bağlı ölüm oranları daha yüksek olarak bildirilmektedir<sup>[61]</sup>.

Randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) ve gözlemsel çalışmalarda elde edilen verilere göre obezite tedavisi için bariatrik cerrahi, cerrahi olmayan mevcut tedavilere göre daha uzun vadeli kilo kaybı sağlamaktadır<sup>[62-65]</sup>. Bariatrik cerrahi ile kilo kaybı prosedüre göre değişmekte olup kilo kaybı için en iyi prosedür tartışma konusudur. Prosedürleri karşılaştıran RKÇ'ler genellikle RYGB ve sleeve gastrektomi ameliyatı geçiren hastaların benzer kilo kaybına sahip olduğunu, bu prosedürlerin her ikisinin de ayarlanabilir gastrik banttı daha fazla kilo kaybı ile sonuçlandığını göstermiştir<sup>[66-69]</sup>. Kang ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yapılan 6 RKÇ'yi içeren ve RYGB ile sleeve gastrektomi karşılaştıran bir derlemede, BMI azalmasında prosedürler arasında anlamlı bir fark bulamadı<sup>[67]</sup>. Buna karşılık, gözlemsel çalışmalar genellikle RYGB hastalarının sleeve gastrektomi hastalarına göre daha fazla kilo kaybı sağladığını göstermektedir<sup>[70-73]</sup>. Örneğin, PCORnet Bariatrik Çalışması, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 41 sağlık sisteminden 32.208 RYGB hastası, 29.693 sleeve gastrektomi hastası ve 3.192 AGB hastasının kilo kaybı sonuçlarını karşılaştırmış ve 5 yıllık ortalama toplam kilo kaybı yüzdesi RYGB için %25.5, sleeve gastrektomi için %18,8 ve ayarlanabilir gastrik banttı için %11.7 olarak rapor etmiştir. RYGB ile tüp mide ameliyatı doğrudan karşılaştırıldığında, toplam kilo kaybı yüzdesindeki 5 yıllık fark %6.7 olarak bildirilmektedir<sup>[72]</sup>. Yapılan bir çalışmada RYGB yapılan 66 hastanın postoperatif 6. aydaki kilo kayıp oranlarına bakıldığında total vücut kilosunun %23.42'unu gerçekleştirdiği gözlenmiştir<sup>[74]</sup>. Bir diğer çalışmada sleeve gastrektomi yapılan

hastaların 6. aydaki takiplerinde total vücut ağırlığının %24.42'sini kaybettiği belirtilmektedir<sup>[75]</sup>. Bizim çalışmamızda da sleeve gastrektomi sonrasında total ağırlığa göre %27.25, RYGB sonrasında ise %30.96 oranında, fazla ağırlığa göre ise sleeve gastrektomi sonrasında %53.01 RYGB sonrasında ise %57.29 oranında kilo kaybı gözlenmektedir. Her ne kadar belirgin bir farklılık olmasa da RYGB hastalarında kilo kaybı bir miktar daha fazladır. Beden kitle indekslerindeki değişimler değerlendirildiğinde her iki cerrahi prosedürde de anlamlı düşüklük göze carmakta olup sleeve gastrektomi sonrasında bu oran %26.64, RYGB sonrasında ise %27.27 olarak belirlenmiştir. Bu farklılık cerrahi prosedürden olabileceği gibi hasta seçiminden de kaynaklanmış olabilir.

Bir anoreksojenik hormon olan nesfatin-1'in dopaminerjik nöronlar ile ilişkiye girerek oral gıda alımını azalttığını gösterilmiştir<sup>[76]</sup> [41]. Nesfatinin yeme alışkanlıkları ve vücut kilosu üstünde yemek alımını ve gastrointestinal peristaltizmi azaltarak regülatuar etkisi bulunmaktadır<sup>[76]</sup>. Bariyatrik cerrahinin anoreksigenik hormonlar üzerine etkisiyle ilgili literatürde yapılmış yayınlar mevcut olup tartışmalı sonuçlar mevcuttur<sup>[77-80]</sup>. Yapılan bir çalışmada biliopankreatik diversiyon yapılan hastalarda Nesfatin-1 düzeyleri incelenmiş ve operasyon sonrasında Nesfatin-1 düzelerinin düştüğü belirtilmiştir<sup>[76]</sup>. Sleeve gastrektomi sonrasında plazma Nesfatin-1 düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada operasyon sonrasında Nesfatin-1 değerlerinin arttığı belirlenmiştir<sup>[79]</sup>. Yapılan bir başka çalışmada ise Sleeve gastrektomi ve roux-en-y gastrik bypass yapılan hastalarda plazma nesfatin değerlerinde postoperatif dönemde bir farklılık gözlenmemiştir<sup>[78]</sup>. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kan nesfatin değerlerinde postoperatif dönemde her iki cerrahi prosedürde de belirgin bir şekilde yükselme mevcuttur. Ama bu farklılık RYGB hastalarında anlamlı iken sleeve gastrektomi sonrasında anlamlı değildir.

Çalışmalar, yağ dokusundaki kronik inflamasyonun obezite ile ilişkili metabolik bozuklukların patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir<sup>[81]</sup>. Bu inflamasyona, yağ dokusunda proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde ve salınımında bir artışı destekleyen doğal bağışıklık sistemi aktivasyonu aracılık eder<sup>[82]</sup>.

İnterlökin-6 ve 8 (IL-6 ve IL-8) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a) gibi proinflamatuvar sitokinler, leptin ve adiponektin gibi adipokinler, monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1) gibi kemokinlerin eşzamanlı üretimi ile obezite bağlantılı inflamasyonun bir özelliğidir <sup>[83,84]</sup>. Öte yandan, obeziteye bağlı komplikasyonların gelişmesine karşı koruma sağlıyor gibi görünen az sayıda anti-inflamatuvar sitokin de bulunduğu bildirilmektedir <sup>[85,86]</sup>. Normal bireylere kıyasla obez kişilerde azaldığı gözlenen adiponektin dışında, bu proinflamatuvar adipokinlerin tümü yükselir <sup>[87]</sup>.

Yağ dokusu tarafından salgılanan pro ve antiinflamatuvar sitokinlerindeki dengesizliğinin metabolik disfonksiyona katkıda bulunabileceğine dair kanıtlar vardır. Proinflamatuvar sitokinler vasküler reaktivite, tromboz, anjiyogenez, insülin direnci, sempatik sinir aktivitesi ve inflamasyonda rol oynarlar <sup>[85,88]</sup>.

Obezite tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik tedaviler önemli bir etki göstermiştir; bununla birlikte, bariatrik cerrahi, obezite ve bununla ilişkili komorbiditeler için daha etkili ve kalıcı bir tedavidir <sup>[66]</sup>. Buna rağmen, bariatrik cerrahinin komorbidite tedavisindeki biyolojik mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır <sup>[89]</sup>. Birçok çalışma bariatrik cerrahi sonrası inflamatuvar belirteçlerin etkilerini araştırmış olsa da, sadece birkaçı aynı çalışmada hem pro- hem de anti-inflamatuvar belirteçleri incelemiştir. Ek olarak, ilk 6 ayda kilo kaybının en yüksek olduğu zaman yanıtla ilgili çalışmalar sınırlıdır <sup>[90,91]</sup>. Adiponektin ve leptin gibi adipokinlerin ve C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi inflamatuvar sitokinlerin plazma seviyeleri, yağ dokusu kütlesinden etkilenir <sup>[92,93]</sup>. Bariatrik cerrahi, yağ dokusu kütlesini azaltır ve inflamatuvar ortamda iyileşmelere neden olarak KVH risk faktörlerini azaltır <sup>[94]</sup>. Önceki araştırmalar, bariatrik cerrahi sonrası bu inflamatuvar biyobelirteçlerin yanıtında, muhtemelen gerçekleştirilen kilo verme prosedürünün tipi ve takip süresindeki farklılıklardan kaynaklanan tutarsızlıklar göstermiştir <sup>[90,91]</sup>.

Literatür taramamızda bariatrik cerrahi prosedürlerin ayrı ayrı olarak inflamasyon üzerine etkinliğini değerlendiren çalışmalar olmasına rağmen, sık uygulanan iki cerrahi tedavi olan sleeve gastrektomi ve RYGB'in inflamasyon üzerine etkilerini karşılaştıran çalışmaya rastlamadık. Bunun yanında genel inflamasyon belirteçleri olarak CRP, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , MCP-1 gibi mediatörler dışındaki inflamatuvar

mediatörleri değerlendiren çalışma sayısı da çok nadir olup bu mediatorleri değerlendiren çalışmalardaki hasta sayıları da genellikle çok kısıtlıdır.

Önceki çalışmalar, Laparoskopik Roux-en-Y Gastrik Bypass gibi malabsorptif cerrahinin, ameliyattan 6 ay sonra serum leptin seviyelerinde önemli düşüşler ve çözünür TNF-reseptör-1 ve adiponektin seviyelerinde önemli olmayan değişiklikler ile ilişkili olduğunu göstermiştir (40). CRP'nin de 6 ayda preoperatif değerlere göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlenmiştir. Başka bir çalışmada <sup>[91]</sup> da ve bir meta-analiz <sup>[95]</sup> de gastrik bypass 6 ay sonra CRP, IL-6'da önemli bir azalma ve adiponektin artışı gözlenmiştir ve yakın zamanda yapılan bir çalışmanın sonuçları ile desteklenmektedir.

Adolesanlarda sleeve gastrektomi veya RYGB yapılan adolesanlarda yapılan bir çalışmada IL-6'nin 12 aylık takiplerde anlamlı olarak gerilediği gösterilmiştir <sup>[96]</sup>. Sleeve gastrektomi yapılan Çinli erişkinlerde operasyondan 1 ay sonra bakılan inflamasyon markerlarından IL-6, IL-8 ve CRP de anlamlı oranda düşüklük saptanmıştır. Yapılan multivariate analizlerde sadece IL-8'in visceral yağ dokusundaki azalma ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir <sup>[97]</sup>. Yapılan başka bir çalışmada laparoskopik sleeve gastrektomi yapılan 75 hastanın 6 aylık takiplerinde inflamatuvar belirteçlerden IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , MCP-1 değerlerinin hiçbirinde anlamlı farklılık saptanmamış olup sadece CRP değerinde anlamlı düşüklük gözlenmiştir <sup>[98]</sup>. Buna benzer olarak laparoskopik sleeve gastrektomi yapılan 10 hastanın 6 aylık takiplerinde IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , MCP-1 değerlerinde anlamlı düşüş gözlenmezken, preoperatif değerlerle karşılaştırıldığında sadece CRP de anlamlı oranda gerileme olduğu bir başka çalışmada da bildirilmektedir <sup>[99]</sup>. Min ve arkadaşlarının bildirdiğine göre ise çeşitli bariatrik cerrahiler uygulanan 19 hastanın preoperatif ve postoperatif 4. senede IL-6, IL-10 ve CRP değerleri karşılaştırılmış ve IL-6 ve CRP düzeylerinde anlamlı oranda gerileme gözlenirken, IL-10 da belirgin bir farklılık saptanmamıştır <sup>[100]</sup>. Sleeve gastrektomi yapılan 22 hastanın 6 aylık takipleri sonucunda IL-6 ve CRP değerlerinde anlamlı düşüş gözlemlenirken IL-10 değerlerinde ise belirgin düşüklük saptanmamıştır <sup>[96]</sup>. Tek anastomoz gastrik bypass yapılan hastaların 12 aylık gözlemlerinde sitokin değerleri inceleyen bir çalışmada CRP ve IL-6'da anlamlı düşüklük gözlenmekle birlikte,

MCP-1 değerinde anlamlı yükselme, IL-8 değerinde ise farklılık olmadığı bildirilmektedir.

Bizim çalışmamızda CRP değerlerinde her iki cerrahi prosedürde de anlamlı oranda düşüş saptanırken, yüzde düşüş oranlarına bakıldığında RYGB uygulanan hastalarda bu düşüşün daha fazla olduğu gözlemlenmektedir. IL6 değerlerinde her iki cerrahi prosedürde de anlamlı oranda azalma saptanırken RYGB hastalarında bu oranın sleeve gastrektomiye göre daha fazla olduğu dikkati çekmektedir. IL-10 için literatürdeki bilgilerin aksine her iki cerrahi türünde anlamlı düşme gözlenirken bu oran sleeve gastrektomi hastalarında RYGB'a göre daha fazladır. Cerrahi sonrasında IL10 değerlerindeki bu düşüklük kronik bir inflamatuvar olay olan obezitenin ve inflamasyonun gerilemesi ile birlikte bu inflamasyona kompensatuvar yanıt olarak yüksekmiş olabileceği düşünülen IL10 değerlerindeki düşüklüğü açıklayabilmektedir. Bu farklılık için olası bir diğer faktör ise çalışmalarda sitokin ölçümü için genellikle ELISA yönteminin kullanılmasına rağmen bizim çalışmamızda Flow sitometrik olarak ölçüm gerçekleştirilmiştir. Önceki çalışmalarda sık olarak değerlendirilen parametrelerden olan IL-8, TNF- $\alpha$ , MCP-1'in literatürdeki diğer çalışmalarla benzer şekilde çalışmamızda da cerrahi öncesine göre bir miktar gerilediği gözlenirse de bu düşüklük anlamlı saptanmamıştır. Her iki parametre de RYGB hastalarında sleeve gastrektomiye göre daha fazla oranda gerilemiştir.

IL-1 $\beta$  konsantrasyonları, şiddetli obezitesi olan hastaların dolaşımında ve ayrıca obeziteden tip 2 diyabete geçiş sırasında pankreas hücrelerinde yükselir <sup>[101]</sup>. IL-1 $\beta$  olgunlaşması, inflamazom (NLRP3) adı verilen bir multiprotein kompleksi tarafından kontrol edilir <sup>[102]</sup>. NLRP3 inflamazomu, apoptoz ile ilişkili adaptör protein (ASC), NLRP3 ve pro-IL-1 $\beta$ 'yi parçalayan ve böylece biyoaktif forma yol açan proinflamatuvar bir enzim olan kaspaz-1'i içerir. NLRP3 inflamazomu, tip 2 diyabetin patogenezi ile ilişkilendirilmiştir <sup>[102]</sup>. Stienstra ve arkadaşları diyet ve genetik olarak obez farelerin yağ dokusunda kaspaz-1 ve IL-1 $\beta$  aktivitesinin arttığını göstermiştir. Önemli olarak, yazarlar kaspaz-1'de defekt olan farelerin insüline daha duyarlı olduğunu ve obez farelerin bir kaspaz-1 inhibitörü ile tedavisinin in vivo olarak insülin duyarlılığını iyileştirdiğini göstermiştir <sup>[103]</sup>. IL-18, başka bir proinflamatuvar IL-1 ailesi üyesidir. IL-1 $\beta$ 'ye benzer şekilde, IL-18 ilk önce aktif bir öncü (pro-IL-18) olarak sentezlenir ve işleme ve aktivasyon için kaspaz-1 gerektirir.

IL-18'in ayrıca obez farelerin ve insanların yağ dokusunda arttığı gösterilmiştir <sup>[104-106]</sup>. Vertikal band gastroplasti cerrahisi uygulanan 37 hastanın ortalama 26.5 aylık takipleri sonucunda preoperatif dönemle karşılaştırıldığında IL-18 seviyelerinin anlamlı oranda azaldığı bildirilmiştir <sup>[107]</sup>. Roux en Y Gastrik Bypass uygulanan 65 hastanın 12 aylık takiplerinde yine IL-18 değerlerinde anlamlı oranda gerileme gözlemlendiği bildirilmiştir <sup>[108]</sup>. Yine Roux en Y Gastrik Bypass uygulanan 40 hastanın katıldığı bir çalışmada 12 aylık takip neticesinde IL-1 değerlerinde preoperatif döneme göre anlamlı oranda gerileme gözlenmiştir <sup>[109]</sup>.

Bizim çalışmamızda da sleeve gastrektomi olan hastalarda hem IL-1 $\beta$  hem de IL-18 belirgin olarak postoperatif dönemde azalmasına rağmen sadece IL-18 de anlamlı bir düşme saptanmıştır. Roux en Y Gastrik Bypass uygulanan hastalarda ise hem IL-1 $\beta$  hem de IL-18 değerlerinde preoperatif döneme göre anlamlı oranda azalma gerçekleşmiştir. Bu da özellikle obezite ile ilişkilendirilen inflamazom oluşumunun sonucu olarak artan IL-1 $\beta$  ve IL-18'in kilo kaybı sonucunda gerilemesini açıklayabilmektedir.

Son olarak, çalışmamızın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. İlk olarak, farklı diyet ve fiziksel aktivite kalıpları, bu çalışmada hesaba katılması zor olan kafa karıştırıcı bir faktör olarak hareket edebilir. İkincisi, kullanılan örneklem büyüklüğü nispeten küçüktür ve gelecekteki çalışmalarda genişletilmelidir. Son olarak, etik kaygılardan çalışmamızda bir kontrol grubu bulunmamaktadır. Bu nedenle her hasta kendi kontrolü (ameliyat öncesi ve sonrası) olarak görev yapmaktadır.

## 6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamız göstermektedir ki bariyatrik cerrahi uygulamalarından sonra kronik bir inflamasyona sebep olan obezite ve hasta yağ kitlesindeki ciddi azalma, inflamasyonda da gerilemeye sebep olmaktadır. Yine çalışmamız göstermektedir ki sık uygulanan bariyatrik cerrahi yöntemlerinden RYGB hastalarında az da olsa sleeve gastrektomi hastalarına göre daha fazla kilo kaybı gözlenmiş ve muhtemelen buna bağlı olarak inflamasyon markerlarında daha fazla bir düşme gözlenmektedir. IL-1 $\beta$ , IL-18'un bariyatrik cerrahi sonrası en fazla düşen sitokinlerden olması bu sitokinlerin salgılanmasında rol oynayan inflamazomlar ve doğal immunitenin obez hastalardaki inflamatuvar olaylarda rolü olduğunu düşündürmektedir.

## 7. ÖZET

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü tarafından ile sağlık açısından risk oluşturan anormal ve aşırı miktarda yağ birikimi olarak tanımlanmıştır. Yine Dünya Sağlık örgütü 2016 verilerine göre 2016 yılında 1,9 milyar insan aşırı kilolu olup bu insanların 650 milyonu ise obez kategorisindedir. Obezite, beraberinde getirdiği sağlık sorunlarıyla küresel anlamda en önemli halk sağlığı sorunlarından birisidir. Çalışmamızda, bariatrik cerrahi yöntemlerinden sleeve gastrektomi ve gastrik bypass ile ameliyatı yapılan hastaların nesfatin düzeylerinin ve serum IL-1 $\beta$ , IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1(CCL2), IL-6, IL-8(CXCL8), IL-10, IL-12p70, IL-17A, IL-18, IL-23, IL-33 ‘ün kıyaslanması, muhtemel değişikliklerin yalnızca kilo kaybından mı kaynaklandığı ya da uygulanan cerrahi yönetime göre gastrik bypass ile gastrointestinal sistemde meydana getirilen değişikliğin ve inflamatuvar değişikliklerin herhangi bir etkisinin olup olmadığının araştırılması hedeflenmiştir. Çalışmaya katılan hastaların 15’ine sleeve gastrektomi (grup 1), 15 hastaya ise Roux en Y Gastrik Bypass uygulanmıştır. Çalışmaya tüm katılanların ortalama yaşı 37.56 $\pm$ 11.73 yıl, kadın/ erkek oranı 8/7 dir. Vücut ağırlığı ve fazla vücut ağırlığı değişimi RYGB hastalarında sleeve gastrektomi hastalarına göre bir miktar daha fazladır. Nesfatin ve CRP değişimleri ise yine RYGB hastalarında sleeve gastrektomi hastalarına göre az da olsa daha fazla olduğu dikkati çekmektedir. Az değişim gözlenen veya hiç değişim saptanmayan sitokinler IL-17A, IFN- $\alpha$ 2, IFN- $\gamma$  iken, en çok değişim saptananlar ise IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 ve IL-18’dir. Sonuç olarak çalışmamız göstermektedir ki bariatrik cerrahi uygulamalarından sonra kronik bir inflamasyona sebep olan obezite ve hasta yağ kitlesindeki ciddi azalma, inflamasyonda da gerilemeye sebep olmaktadır.

## 8. ABSTRACT

Obesity has been defined by the World Health Organization as abnormal and excessive fat accumulation that poses a health risk. Again, according to the World Health Organization 2016 data, 1.9 billion people were overweight in 2016, and 650 million of these people were in the obese category. Obesity is one of the most important public health problems in the global sense with the health problems it brings. In our study, the comparison of nesfatin levels and serum IL-1 $\beta$ , IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1(CCL2), IL-6, IL-8(CXCL8), IL-10, IL-12p70, IL-17A, IL-18, IL-23, IL-33 levels in patients who underwent sleeve gastrectomy and gastric bypass, which are bariatric surgery methods, was determined whether the possible changes were due to weight loss only or according to the surgical method applied. In this study, it was aimed to investigate whether the changes in the gastrointestinal system with gastric bypass and whether there is any effect of inflammatory changes. Sleeve gastrectomy (group 1) was applied to 15 of the patients participating in the study, and Roux en Y Gastric Bypass was applied to 15 patients. The mean age of all participants in the study was  $37.56 \pm 11.73$  years, and the female/male ratio was 8/7. Body weight and excess body weight change are slightly higher in RYGB patients than in sleeve gastrectomy patients. It is noteworthy that nesfatin and CRP changes are slightly higher in RYGB patients than in sleeve gastrectomy patients. While the cytokines with little or no change were IL-17A, IFN- $\alpha$ 2, IFN- $\gamma$ , the ones with the most changes were IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 and IL-18. In conclusion, our study shows that obesity, which causes chronic inflammation after bariatric surgery, and a serious decrease in patient fat mass cause a regression in inflammation.

## KAYNAKÇA

1. Bray GA. Evaluation of obesity: Who are the obese? In: Postgraduate Medicine. McGraw-Hill Companies; 2003.
2. Obesity and overweight [Internet]. [cited 2021 Jun 7];Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Campfield LA, Smith FJ. The pathogenesis of obesity. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 1999;13(1).
4. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Acuin C, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. The Lancet [Internet] 2017;390(10113):2627–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617321293>
5. Ural D, Kiliçkap M, Göksülük H, Karaaslan D, Kayıkçioğlu M, Özer N, et al. Data on prevalence of obesity and waist circumference in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi 2018;46(7):577–90.
6. Deshmukh-Taskar P, Nicklas TA, Morales M, Yang S-J, Zakeri I, Berenson GS. Tracking of overweight status from childhood to young adulthood: the Bogalusa Heart Study. European Journal of Clinical Nutrition [Internet] 2006;60:48–57. Available from: [www.nature.com/ejcn](http://www.nature.com/ejcn)
7. Gill D, Brewer CF, del Greco FM, Sivakumaran P, Sheehan NA, Minelli C. Age at menarche and adult body mass index: a Mendelian randomization.
8. Smith DE, Cora ;, Lewis E, Caveny JL, Perkins LL, Burke GL, et al. Longitudinal Changes in Adiposity Associated With Pregnancy The CARDIA Study THERE is a growing recognition that weight gain during young adulthood contributes to obesity in later life.1 However, the factors responsible for increases in body weight observed among women during

early adulthood are not [Internet]. Dr Smith; 1994. Available from:  
<http://jama.jamanetwork.com/>

9. Lovejoy JC. The menopause and obesity. *Primary Care - Clinics in Office Practice* 2003;30(2):317–25.
10. Vasan RS, Pencina MJ, Cobain M, Freiberg MS, D’agostino RB. Estimated Risks for Developing Obesity in the Framingham Heart Study Background: The short-and long-term risks for developing [Internet]. 2005. Available from: <http://annals.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/aim/20100/>
11. Qi Q, Chu AY, Kang JH, Jensen MK, Curhan GC, Pasquale LR, et al. Sugar-Sweetened Beverages and Genetic Risk of Obesity From the Departments of Nutrition (Q. NEJM.org N Engl J Med 2012;15(11):1387–96.
12. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Cauter E van. Brief Communication: Sleep Curtailment in Healthy Young Men Is Associated with Decreased Leptin Levels, Elevated Ghrelin Levels, and Increased Hunger and Appetite Background: Total sleep deprivation in rodents and in humans [Internet]. 2004. Available from: [www.annals.org](http://www.annals.org)
13. Daousi C, Dunn AJ, Foy PM, MacFarlane IA, Pinkney JH. Endocrine and neuroanatomic features associated with weight gain and obesity in adult patients with hypothalamic damage. *American Journal of Medicine* 2005;118(1):45–50.
14. Writers P, Gilden Tsai A, Wadden TA, Cotton D, Taichman D, Williams S. In the Clinic In the Clinic Obesity Health Consequences Screening and Prevention Diagnosis Practice Improvement Patient Information CME Questions [Internet]. 2013. Available from: <http://pier.acponline.org>, [http://www.acponline.org/products\\_services/mksap/15/?pr31](http://www.acponline.org/products_services/mksap/15/?pr31)
15. Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment 1-3 [Internet]. 2008. Available from: [www.archive2.official-documents.co.uk/](http://www.archive2.official-documents.co.uk/)

16. Loos RJ. The genetics of adiposity. *Current Opinion in Genetics and Development* 2018;50:86–95.
17. Claussnitzer M, Dankel SN, Kim K-H, Quon G, Meuleman W, Haugen C, et al. FTO Obesity Variant Circuitry and Adipocyte Browning in Humans . *New England Journal of Medicine* 2015;373(10):895–907.
18. Genetic syndromes associated with obesity - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Jun 20];Available from:  
[https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PEDS%2F70658&source=mostViewed\\_widget](https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PEDS%2F70658&source=mostViewed_widget)
19. Single-gene defects with isolated obesity - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Jun 20];Available from:  
<https://www.uptodate.com/contents/image?csi=aa2edc26-61a3-481c-876a-7a16af4b9029&source=contentShare&imageKey=PEDS%2F82307>
20. Rosenbaum M, Sy M, Pavlovich K, Leibel RL, Hirsch J. Leptin reverses weight loss–induced changes in regional neural activity responses to visual food stimuli. *Journal of Clinical Investigation* 2008;
21. Hjorth MF, Blædel T, Bendtsen LQ, Lorenzen JK, Holm JB, Kiilerich P, et al. Prevotella-to-Bacteroides ratio predicts body weight and fat loss success on 24-week diets varying in macronutrient composition and dietary fiber: results from a post-hoc analysis. *International Journal of Obesity* 2019;43(1):149–57.
22. Khonsary S. Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology. *Surgical Neurology International* 2017;8(1).
23. Supplementary Appendix.
24. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *New England Journal of Medicine* [Internet] 2017;377(1):13–27. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoA1614362>
25. Rosenbaum M, Leibel RL. Role of leptin in energy homeostasis in humans. *Journal of Endocrinology* 2014;223(1):T83–96.

26. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of Obesity, Diabetes, and Obesity-Related Health Risk Factors, 2001 [Internet]. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/>
27. Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH, Riedlinger N. Weight and Blood Pressure Findings in Hypertension Screening of 1 Million Americans Chicago (Ms Stamler and Dr Stamler), and the Ciba Pharmaceutical Company [Internet]. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/>
28. Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, Martin LF, Shubert D, Kales A. Sleep Apnea and Sleep Disruption in Obese Patients [Internet]. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/>
29. de Divitiis O, Fazio S, Maddalena G, Mancini M. Obesity and Cardiac Function [Internet]. Available from: <http://circ.ahajournals.org/>
30. Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH, Riedlinger N. Weight and Blood Pressure Findings in Hypertension Screening of 1 Million Americans Chicago (Ms Stamler and Dr Stamler), and the Ciba Pharmaceutical Company [Internet]. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/>
31. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2006;26(5):968–76.
32. Steele CB, Thomas CC, Henley ; S Jane, Massetti GM, Galuska DA, Agurs-Collins T, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Vital Signs: Trends in Incidence of Cancers Associated with Overweight and Obesity-United States, 2005-2014 [Internet]. 2017. Available from: <http://codes.iarc.fr/>
33. Anderson MR, Geleris J, Anderson DR, Zucker J, Nobel YR, Freedberg D, et al. Body Mass Index and Risk for Intubation or Death in SARS-CoV-2 Infection : A Retrospective Cohort Study. *Annals of internal medicine* 2020;173(10):782–90.

34. Kim GW, Lin JE, Blomain ES, Waldman SA. Antiobesity pharmacotherapy: New drugs and emerging targets. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2014;95(1):53–66.
35. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* [Internet] 2021 [cited 2021 Jun 21];397(10278):971–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33667417/>
36. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient-2013 update: Cosponsored by American association of clinical endocrinologists, the obesity society, and American society for metabolic & bariatric surgery. *Obesity* 2013;21(SUPPL. 1).
37. Foo KS, Brismar H, Broberger C. Distribution and neuropeptide coexistence of nucleobindin-2 mRNA/nesfatin-like immunoreactivity in the rat CNS. *Neuroscience* 2008;156(3):563–79.
38. García-Galiano D, Navarro VM, Gaytan F, Tena-Sempere M. Expanding roles of NUCB2/nesfatin-1 in neuroendocrine regulation. *Journal of Molecular Endocrinology* 2010;45(5):281–90.
39. Stengel A, Taché Y. Nesfatin-1 - Role as possible new potent regulator of food intake. *Regulatory Peptides* 2010;163(1–3):18–23.
40. Pałasz A, Krzystanek M, Worthington J, Czajkowska B, Kostro K, Wiaderkiewicz R, et al. Nesfatin-1, a unique regulatory neuropeptide of the brain.
41. Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006;443(7112):709–12.

42. Yang GT, Zhao HY, Kong Y, Sun NN, Dong AQ. Study of the effects of nesfatin-1 on gastric function in obese rats. *World Journal of Gastroenterology* 2017;23(16):2940–7.
43. Wang Q, Guo F, Sun X, Gao S, Li Z, Gong Y, et al. Effects of exogenous nesfatin-1 on gastric distention-sensitive neurons in the central nucleus of the amygdala and gastric motility in rats. *Neuroscience Letters* 2014;582:65–70.
44. Yoshida N, Maejima Y, Sedbazar U, Ando A, Kurita H, Damdindorj B, et al. Stressor-responsive central nesfatin-1 activates corticotropin-releasing hormone, noradrenaline and serotonin neurons and evokes hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Aging [Internet]* 2010 [cited 2021 Jun 24];2(11):775–84. Available from: /pmc/articles/PMC3006020/
45. Özşavcı D, Erşahin M, Şener A, Özakpınar ÖB, Toklu HZ, Akakın D, et al. The novel function of nesfatin-1 as an anti-inflammatory and antiapoptotic peptide in subarachnoid hemorrhage-induced oxidative brain damage in rats. *Neurosurgery* 2011;68(6):1699–708.
46. Cellular and Molecular Immunology - 8th Edition [Internet]. [cited 2021 Jun 23]; Available from: <https://www.elsevier.com/books/cellular-and-molecular-immunology/abbas/978-0-323-22275-4>
47. Ank N, West H, Bartholdy C, Eriksson K, Thomsen AR, Paludan SR. Lambda Interferon (IFN- $\lambda$ ), a Type III IFN, Is Induced by Viruses and IFNs and Displays Potent Antiviral Activity against Select Virus Infections In Vivo. *Journal of Virology* 2006;80(9):4501–9.
48. Platanias LC. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. *Nature Reviews Immunology* 2005;5(5):375–86.
49. L. Ferreira V, H.L. Borba H, de F. Bonetti A, P. Leonart L, Pontarolo R. Cytokines and Interferons: Types and Functions. In: *Autoantibodies and Cytokines*. IntechOpen; 2019.
50. Billiau A, Matthys P. Interferon- $\gamma$ : A historical perspective. *Cytokine and Growth Factor Reviews* 2009;20(2):97–113.

51. Ma K, Zhang H, Baloch Z. Pathogenetic and therapeutic applications of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in major depressive disorder: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences* 2016;17(5).
52. Brenner D, Blaser H, Mak TW. Regulation of tumour necrosis factor signalling: Live or let die. *Nature Reviews Immunology* 2015;15(6):362–74.
53. Sims JE, Smith DE. The IL-1 family: Regulators of immunity. *Nature Reviews Immunology* 2010;10(2):89–102.
54. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The Interleukin-1 Family: Back to the Future. *Immunity* 2013;39(6):1003–18.
55. Sim GC, Radvanyi L. The IL-2 cytokine family in cancer immunotherapy. *Cytokine and Growth Factor Reviews* 2014;25(4):377–90.
56. Kaplan MH. Th9 cells: Differentiation and disease. *Immunological Reviews* 2013;252(1):104–15.
57. Hamilton JA. Colony-stimulating factors in inflammation and autoimmunity. *Nature Reviews Immunology* 2008;8(7):533–44.
58. Lin JX, Leonard WJ. The common cytokine receptor  $\gamma$  chain family of cytokines. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 2018;10(9).
59. Poirier P, Cornier MA, Mazzone T, Stiles S, Cummings S, Klein S, et al. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: A Scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(15):1683–701.
60. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane W v, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents [Internet]. 2004. Available from: [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
61. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of All-Cause Mortality With Overweight and Obesity Using Standard Body Mass Index Categories A Systematic Review and Meta-analysis [Internet]. Available from: [www.jama.com](http://www.jama.com).
62. Simonson DC, Halperin F, Foster K, Vernon A, Goldfine AB. Clinical and patient-centered outcomes in obese patients with type 2 diabetes 3 years after

- randomization to Roux-en-Y gastric bypass surgery versus intensive lifestyle Management: The SLIMM-T2D study. *Diabetes Care* 2018;41(4):670–9.
63. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes — 5-Year Outcomes. *New England Journal of Medicine* 2017;376(7):641–51.
  64. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, Thomas AJ, Connett JE, Bantle JP, et al. Lifestyle intervention and medical management with vs without roux-en-y gastric bypass and control of hemoglobin a1c, ldl cholesterol, and systolic blood pressure at 5 years in the diabetes surgery study. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2018;319(3):266–78.
  65. Mingrone G, Panunzi S, de Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Nanni G, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 Year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *The Lancet* 2015;386(9997):964–73.
  66. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;2014(8).
  67. Kang JH, Le QA. Effectiveness of bariatric surgical procedures: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (United States)* 2017;96(46).
  68. Peterli R, Wolnerhanssen BK, Peters T, Vetter D, Kroll D, Borbely Y, et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic roux-en-y gastric bypass on weight loss in patients with morbid obesity the sm-boss randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2018;319(3):255–65.
  69. Salminen P, Helmio M, Ovaska J, Juuti A, Leivonen M, Peromaa-Haavisto P, et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic roux-en-y gastric bypass on weight loss at 5 years among patients with morbid obesity the SLEEVEPASS randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2018;319(3):241–54.

70. Ahmed B, King WC, Gourash W, Belle SH, Hinerman A, Pomp A, et al. Long-term weight change and health outcomes for sleeve gastrectomy (SG) and matched Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) participants in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) study. *Surgery (United States)* 2018;164(4):774–83.
71. Maciejewski ML, Arterburn DE, van Scoyoc L, Smith VA, Yancy WS, Weidenbacher HJ, et al. Bariatric surgery and long-term durability of weight loss. *JAMA Surgery* 2016;151(11):1046–55.
72. Arterburn D, Wellman R, Emiliano A, Smith SR, Odegaard AO, Murali S, et al. Comparative effectiveness and safety of bariatric procedures for weight loss a pcornet cohort study. *Annals of Internal Medicine* 2018;169(11):741–50.
73. Sudan R, Maciejewski ML, Wilk AR, Nguyen NT, Ponce J, Morton JM. Comparative effectiveness of primary bariatric operations in the United States. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2017;13(5):826–34.
74. Nedeljkovic-Arsenovic O, Banovic M, Radenkovic D, Rancic N, Polovina S, Micic D, et al. The amount of weight loss six months after bariatric surgery: It makes a difference. *Obesity Facts* 2019;12(3):281–90.
75. Chen CY, Lee CH, Lee HM, Yin WY, Chin WL, Lee MH, et al. Check point to get adequate weight loss within 6-months after laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity in Asian population. *Scientific Reports* 2020;10(1).
76. Chen X, Shu X, Cong ZK, Jiang ZY, Jiang H. Nesfatin-1 acts on the dopaminergic reward pathway to inhibit food intake. *Neuropeptides* 2015;53:45–50.
77. Majorczyk M, Staszkievicz M, Szklarczyk J, Major P, Pisarska M, Wysocki M, et al. The influence of bariatric surgery on serum levels of irisin and nesfatin-1. *Acta Chirurgica Belgica* 2019;119(6):363–9.

78. Dogan U, Bulbuller N, Cakir T, Habibi M, Mayir B, Koc U, et al. Nesfatin-1 hormone levels in morbidly obese patients after laparoscopic sleeve gastrectomy.
79. Shimizu H, Oh-I S, Hashimoto K, Nakata M, Yamamoto S, Yoshida N, et al. Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: The leptin-independent mechanism. *Endocrinology* 2009;150(2):662–71.
80. St-Pierre DH, Martin J, Shimizu H, Tagaya Y, Tsuchiya T, Marceau S, et al. Association between nesfatin-1 levels and metabolic improvements in severely obese patients who underwent biliopancreatic derivation with duodenal switch. *Peptides* 2016;86:6–12.
81. Kelly AS, Metzger AM, Schwarzenberg SJ, Norris AL, Fox CK, Steinberger J. Hyperleptinemia and hypoadiponectinemia in extreme pediatric obesity. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 2012;10(2):123–7.
82. Ghigliotti G, Barisione C, Garibaldi S, Fabbi P, Brunelli C, Spallarossa P, et al. Adipose tissue immune response: Novel triggers and consequences for chronic inflammatory conditions. *Inflammation* 2014;37(4):1337–53.
83. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Rosner BA, et al. Body Fat Distribution and Risk of Non-Insulin-dependent Diabetes Mellitus in Women The Nurses' Health Study Downloaded from [Internet]. 1997. Available from: <http://aje.oxfordjournals.org/>
84. Sams VG, Blackledge C, Wijayatunga N, Barlow P, Mancini M, Mancini G, et al. Effect of bariatric surgery on systemic and adipose tissue inflammation. *Surgical Endoscopy* 2016;30(8):3499–504.
85. Kelly AS, Barlow SE, Rao G, Inge TH, Hayman LL, Steinberger J, et al. Severe obesity in children and adolescents: Identification, associated health risks, and treatment approaches: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128(15):1689–712.
86. Kapiotis S, Holzer G, Schaller G, Haumer M, Widhalm H, Weghuber D, et al. A proinflammatory state is detectable in obese children and is accompanied by

- functional and morphological vascular changes. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2006;26(11):2541–6.
87. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Frontiers in Endocrinology* 2013;4(JUN).
  88. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane W v, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents [Internet]. 2004. Available from: [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
  89. Inge TH, Jenkins TM, Zeller M, Dolan L, Daniels SR, Garcia VF, et al. Baseline BMI is a Strong Predictor of Nadir BMI after Adolescent Gastric Bypass. *Journal of Pediatrics* 2010;156(1).
  90. Hakeam HA, O'Regan PJ, Salem AM, Bamehriz FY, Jomaa LF. Inhibition of C-reactive protein in morbidly obese patients after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obesity Surgery* 2009;19(4):546–60.
  91. Illán-Gómez F, González-Ortega M, Orea-Soler I, Alcaraz-Tafalla MS, Aragón-Alonso A, Pascual-Díaz M, et al. Obesity and inflammation: Change in adiponectin, C-reactive protein, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 after bariatric surgery. *Obesity Surgery* 2012;22(6):950–5.
  92. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Molecular Medicine* 2008;14(11–12):741–51.
  93. GS H, BM S. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* [Internet] 1994 [cited 2021 Aug 10];43(11):1271–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7926300/>
  94. DR C, SG M, E B-M, G E, L K, DE K, et al. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. *Obesity surgery* [Internet] 2004 [cited 2021 Aug 10];14(5):589–600. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15186624/>
  95. SR R. Inflammatory markers and bariatric surgery: a meta-analysis. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research*

- Society . [et al] [Internet] 2012 [cited 2021 Aug 10];61(8):789–807. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22588278/>
96. Kelly AS, Ryder JR, Marlatt KL, Rudser KD, Jenkins T, Inge TH. Changes in inflammation, oxidative stress and adipokines following bariatric surgery among adolescents with severe obesity. *International Journal of Obesity* 2016;40(2):275–80.
  97. Li Y, Guan W, Ma S, Lin S, Yang N, Liu R, et al. Lipopolysaccharide and inflammatory cytokines levels decreased after sleeve gastrectomy in Chinese adults with obesity. *Endocrine Journal* 2019;66(4):337–47.
  98. Salman MA, Salman AA, Nafea MA, Sultan AAEA, Anwar HW, Ibrahim AH, et al. Study of changes of obesity-related inflammatory cytokines after laparoscopic sleeve gastrectomy. *ANZ Journal of Surgery* 2019;89(10):1265–9.
  99. Shimizu H, Hatao F, Imamura K, Takanishi K, Tsujino M. Early Effects of Sleeve Gastrectomy on Obesity-Related Cytokines and Bile Acid Metabolism in Morbidly Obese Japanese Patients. *Obesity Surgery* 2017;27(12):3223–9.
  100. Min T, Prior SL, Dunseath G, Churm R, Barry JD, Stephens JW. Temporal Effects of Bariatric Surgery on Adipokines, Inflammation and Oxidative Stress in Subjects with Impaired Glucose Homeostasis at 4 Years of Follow-up. *Obesity Surgery* 2020;30(5):1712–8.
  101. Donath MY, Böni-Schnetzler M, Ellingsgaard H, Halban PA, Ehses JA. Cytokine production by islets in health and diabetes: Cellular origin, regulation and function. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2010;21(5):261–7.
  102. Guarda G, Dostert C, Staehli F, Cabalzar K, Castillo R, Tardivel A, et al. T cells dampen innate immune responses through inhibition of NLRP1 and NLRP3 inflammasomes. *Nature* 2009;460(7252):269–73.
  103. Stienstra R, Joosten LAB, Koenen T, van Tits B, van Diepen JA, van den Berg SAA, et al. The inflammasome-mediated caspase-1 activation controls

- adipocyte differentiation and insulin sensitivity. *Cell Metabolism* 2010;12(6):593–605.
104. Membrez M, Ammon-Zufferey C, Philippe D, Aprikian O, Monnard I, MacÉ K, et al. Interleukin-18 protein level is upregulated in adipose tissue of obese mice. *Obesity* 2009;17(2):393–5.
  105. Madsen EL, Bruun JM, Skogstrand K, Hougaard DM, Christiansen T, Richelsen B. Long-term weight loss decreases the nontraditional cardiovascular risk factors interleukin-18 and matrix metalloproteinase-9 in obese subjects. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2009;58(7):946–53.
  106. Jung C, Gerdes N, Fritzenwanger M, Figulla HR. Circulating levels of interleukin-1 family cytokines in overweight adolescents. *Mediators of Inflammation* 2010;2010.
  107. GH S, HP K, S K, K K, M S, R K, et al. Effect of massive weight loss induced by bariatric surgery on serum levels of interleukin-18 and monocyte-chemoattractant-protein-1 in morbid obesity. *Obesity surgery* [Internet] 2006 [cited 2021 Aug 10];16(6):709–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16756729/>
  108. Vilarrasa N, Vendrell J, Sánchez-Santos R, Broch M, Megia A, Masdevall C, et al. Effect of weight loss induced by gastric bypass on proinflammatory interleukin-18, soluble tumour necrosis factor- $\alpha$  receptors, C-reactive protein and adiponectin in morbidly obese patients. *Clinical Endocrinology* 2007;67(5):679–86.
  109. Bitencourt MR, Patias LD, Beck M, da C. Alvarez G, Diehl LN, Duarte MF, et al. Evaluation of the biochemical, inflammatory and oxidative profile of obese patients given clinical treatment and bariatric surgery. *Clinica Chimica Acta* 2017;465:72–9.