



T.C. SAĞLIK BAKANLIğI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ BİYOKİMYA

OBEZİTE CERRAHİSİNDE İNFLAMATUAR YANIT
İLE SERUM GALEKTİN-3 DÜZEYİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve ZEYTİNLİ AKŞİT

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR/ 2018



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ BİYOKİMYA

OBEZİTE CERRAHİSİNDE İNFLAMATUAR YANIT
İLE SERUM GALEKTİN-3 DÜZEYİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve ZEYTİNLİ AKŞİT

Tez Danışmanı: Başasistan Uzm. Dr. Fatma Demet ARSLAN
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR/ 2018

TEŞEKKÜR

Tezimin gerçekleşmesinde büyük katkıları olan sayın hastanemiz başhekimisi
Doç. Dr. Mustafa Emiroğlu'na,

Asistanlık hayatım boyunca her konuda desteklerini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden çok şey öğrendiğim değerli hocalarım **Prof. Dr. Can Duman**, **Doç. Dr. Banu İşbilen Başok** ve **Doç. Dr. Ayfer olak**'a,

İhtisas sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin her aşamasında emeği geçen tez danışmanım ve başasistanımız **Uzm. Dr. Fatma Demet Arslan**'a,

Tezimin alışma aşamasında yardımlarını esirgemeyen başasistanımız **Uzm. Dr. İnanç Karakoyun**'a,

Tezimin planlanma ve uygulama aşamalarındaki yardımlarından ötürü değerli hocam **Prof. Dr. Cengiz Aydın**'a,

Uzmanlık eğitimim süresince, birlikte birçok şey öğrendiğim ve güzel anılar paylaştığım **asistan arkadaşlarıma**, bilgi ve tecrübelerinden çok şey öğrendiğim **uzmanlarımıza**, yardımlarını esirgemeyen **laboratuvar alışanlarımıza**,

Beni benden çok düşünen, bugünlere gelmemde en çok emeği olan, hayattaki en büyük şansım canım **annem**, **babam** ve **kardeşlerime**,

Hayatımın her anında yanımda olan ve bir ömür boyu olması için şükrettiğim en büyük destekçim, mutluluk sebebim, canım eşim **Uzm. Dr. Murat Akşit**'e,
Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Obezite.....	4
2.1.1. Obezite tanımı ve sınıflandırması	4
2.1.2. Obezite Epidemiyolojisi.....	4
2.1.3. Obezite Etiyolojisi.....	6
2.1.4. Obezite ile ilişkili hastalıklar	9
2.1.5. Obezite Tedavisi.....	10
2.1.5.1. Sleeve Gastrektomi (Tüp Mide).....	12
2.2. Obezite ve İnflamasyon	14
2.2.1.Obezitede inflamasyon ve hipoksi arasındaki ilişki.....	15

2.2.2. Obezitede inflamasyon ve besin alımı arasındaki ilişki.....	16
2.3. Adipokinler	19
2.3.1. Leptin	21
2.3.2. Adiponektin	22
2.3.3. İnterlökin-6 (IL-6).....	24
2.3.4. İnterlökin-10 (IL-10).....	26
2.3.5. Yüksek duyarlılıklı C-Reaktif Protein (hsCRP).....	27
2.4. Galektinler	28
2.4.1. Galektin-3.....	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	33
3.1. Hasta ve kontrol gruplarının özellikleri.....	34
3.2. Biyokimyasal Ölçümler	35
3.2.1. Glukoz Ölçümü	36
3.2.2. Total Kolesterol Ölçümü	37
3.2.3. Trigliserid Ölçümü	37
3.2.4. Direkt LDL-kolesterol Ölçümü.....	38
3.2.5. HDL-kolesterol Ölçümü.....	38
3.2.6. hsCRP Ölçümü.....	39

3.2.7. İnsülin ölçümü.....	39
3.2.8. HbA1c ölçümü.....	40
3.2.9. Galektin-3 ölçümü.....	40
3.2.10. IL-6 ölçümü.....	41
3.2.11. IL-10 ölçümü.....	41
3.2.12. Adiponektin ölçümü	42
3.2.13. Leptin ölçümü	43
3.3. Antropometrik ölçümler	43
3.4. İstatistiksel Analiz.....	44
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇLAR	64
7. KAYNAKLAR.....	66
8. ÖZGEÇMİŞ.....	86
9. EKLER.....	87

KISALTMALAR

ACO	: Ail-CoA oksidaz
ADP	: Adenozin difosfat
A/L	: Adiponektin / Leptin
ATP	: Adenozin trifosfat
AGE	: İleri glikasyon son rnleri
AGE-R3	: Galektin-3, AGE reseptörü
AgRP	: Agouti ilişkili protein
ALE	: İleri lipoksidasyon son rnleri
AMPK	: Adenozin Monofosfat ile aktive olan protein kinaz
AP-1	: Aktivatör protein-1
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
BPD	: Biliopankreatik diversiyon
CPE	: Karboksipeptidaz E
CRD	: Karbonhidrat tanıma alanı
CRP	: C-reaktif protein
CV	: Varyasyon katsayısı
DKB	: Diastolik kan basıncı
DSÖ	: Dünya Sağlık rgt
ECM	: Ekstraselüler matriks
ELISA	: Enzim bağlı immunsorbent analiz
GLP-1	: Glukagon benzeri peptid-1
HDL	: Yşk dansiteli lipoprotein
HMW	: Yüksek moleküler ağırlıklı
HOMA-IR	: Homeostaz model değerlendirmesi-insülin direnci
HRP	: Horseradish peroksidaz
hsCRP	: Yüksek duyarlılıklı C-Reaktif Protein
IKK	: κ kinaz inhibitörü
IL	: İnterlökin
IRF	: İnterferon regülatör faktör
IRS-1	: İnsülin reseptör substratı-1

Jak	: Janus kinaz
JNK	: c-Jun N-terminal kinaz
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LEPR	: Leptin reseptörü
LMW	: Düşük molekül ağırlıklı
MC3R	: Melanokortin 3 reseptörü
MC4R	: Melanokortin 4 reseptörü
MMW	: Orta molekül ağırlıklı
MRAP2	: Melanokortin reseptör yardımcı protein 2
MSH	: Melanosit uyarıcı hormon
NF-κB	: Nükleer Faktör kappa B
NPY	: Nöropeptit Y
PC-1	: Prohormon konvertaz-1
PKR	: Protein kinaz R
POMC	: Proopiomelanokortin
PPARα	: Peroksizom proliferatör aktive reseptör alfa
RAGE	: AGE reseptörü
SD	: Standart sapma
SG	: Sleeve Gastrektomi
SKB	: Sistolik kan basıncı
SOCS3	: Sitokin sinyal baskılayıcı 3
STAT	: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü
T2DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
TGFβ	: Transforme edici büyüme faktörü beta
Th2	: Yardımcı T hücresi
TLR	: Toll-like reseptör
TNFα	: Tümör Nekroz Faktör alfa
TrkB	: Nörotrofin reseptörü
UCP-2	: Eşleşmemiş protein-2
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. DSÖ tarafından VKİ (kg/m ²)’ne göre yapılan sınıflama	4
Tablo 2. Obezite ile ilişkili sağlık riskleri ve tıbbi komplikasyonlar.....	9
Tablo 3. Obezite ve/veya diyabette düzeyleri artan adipokinler	20
Tablo 4. Obezite ve/veya diyabette düzeyleri azalan adipokinler	21
Tablo 5. Grupların demografik ve antropometrik özellikleri	45
Tablo 6. Normal kilolu grup ile diğer grupların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması	47
Tablo 7. Normal kilolu grup ile diğer grupların IL-6, IL-10, galektin-3, adiponektin, leptin, A/L oranı ve hsCRP düzeylerinin karşılaştırılması	49
Tablo 8. Bariatrik cerrahinin karbonhidrat ve lipid metabolizması parametreleri üzerindeki etkileri.....	51
Tablo 9. Bariatrik cerrahi öncesi ve sonrası IL-6, IL-10, galektin-3, adiponektin, leptin, A/L oranı ve hsCRP biyobelirteçlerinin karşılaştırılması	53
Tablo 10. Tüm grupta parametreler arasındaki korelasyon	54
Tablo 11. HOMA-IR değerlerine göre IL-6, IL-10, galektin-3, adiponektin, leptin, A/L oranı ve hsCRP biyobelirteçlerinin karşılaştırılması.....	55
Tablo 12. Tüm grupta galektin-3 ile karbonhidrat metabolizması parametreleri arasındaki korelasyon.....	56

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: 2016 yılında dünya çapında 18 yaş üzeri kadınlarda obezite prevalansının dağılımı	5
Şekil 2: 2016 yılında dünya çapında 18 yaş üzeri erkeklerde obezite prevalansının dağılımı	6
Şekil 3: Obeziteye yol açan genetik, epigenetik ve çevresel faktörler	7
Şekil 4: Leptin-melanokortin yolağındaki obezite ile ilişkili genler	8
Şekil 5: Ghrelin hormonunun iştah regülasyonuna etki mekanizması	16
Şekil 6: Hipoksinin, yağ dokusunda meydana getirdiği endokrin ve metabolik değişiklikler.....	16
Şekil 7: Obezitede inflamasyon ve besin alımı arasındaki ilişki	17
Şekil 8: Obezitede, metabolik hücrelerdeki inflamatuvar sinyal yolları.....	18
Şekil 9: Zayıf ve obez bireylerde beslenme sırasındaki pulsatil inflamatuvar yanıt ...	13
Şekil 10: Adiponektinin karbonhidrat ve lipid metabolizması üzerine etkisi	23
Şekil 11: Metabolizmada IL-6'nın kompleks rolü	24
Şekil 12: Obezitede IL-6 aracılı insülin direnci gelişimi.....	25
Şekil 13: IL-6'nın pro ve antiinflamatuvar etkileri.....	26
Şekil 14: Galektin ailesinin üyeleri.....	29
Şekil 15: Galektin-3'ün yapısı ve fonksiyonu	29
Şekil 16: Galektin-3'ün proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkileri.....	30
Şekil 17: İnflamasyonda Galektin-3 ve AGE'nin rolü.	32
Şekil 18: Galektin-3'ün inflamasyon ve insülin direnci ilişkisi.....	63

ÖZET

Düşük dereceli sistemik inflamatuvar bir hastalık olan obezite, karaciğer, yağ ve kas dokusu gibi metabolik dokularda inflamasyona yol açmaktadır. Galektin-3, β -galaktozid bağlayan lektin ailesinin bir üyesi olup, akut ve kronik inflamatuvar süreçlerde rol almaktadır. Çalışmamızın amacı, galektin-3 düzeyi ile obezite arasındaki olası ilişkinin araştırılması ve obezite cerrahisi öncesi ve sonrası galektin-3 düzeyi ölçümü ile inflamatuvar durumun değerlendirilmesidir.

Çalışmaya her gruptan 20 hasta (normal kilolu, fazla kilolu, 1. derece obez, 2. derece obez ve 3. derece obez) olmak üzere 66'sı kadın, 34'ü erkek toplam 100 hasta dahil edildi. 3. derece obez hastalar sleeve gastrektomi ameliyatı sonrası 3. ve 6. aylarda değerlendirildi. Tüm hastalardan elde edilen numunelerde glukoz, insülin, HbA1c, total kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterol, yüksek duyarlılıklı C-Reaktif Protein (hsCRP), galektin-3, interlökin (IL)-6, IL-10, adiponektin ve leptin düzeyleri ölçüldü.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaş ortalaması 41 ± 9 yıl idi. 3.derece obez hastaların ortalama VKİ 46 ± 5 kg/m^2 olup, cerrahi sonrası 3. ve 6. aylarda sırasıyla 37 ± 4 kg/m^2 ve 33 ± 4 kg/m^2 'ye azaldı. Galektin-3 düzeyleri normal kilolu gruba kıyasla 3. derece obez bireylerde daha yüksekti. Cerrahi sonrası glukoz, insülin, HbA1c ve HOMA-IR, IL-6, galektin-3 ve hsCRP düzeyleri azaldı. Galektin-3 düzeyleri ile IL-6, leptin, hsCRP düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulundu.

Çalışmamızda serum galektin-3 düzeyleri, cerrahi sonrası inflamasyon ve insülin direnci ile ilişkili parametreler ile birlikte azaldı. Bu durum metainflamasyon ve insülin direnci arasındaki bağlantıyı sağlayan molekülün galektin-3 olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Adiponektin, galektin-3, inflamasyon, insülin direnci, leptin, obezite

ABSTRACT

Obesity as a low grade systemic inflammatory disease, leads to inflammation in metabolic tissues such as liver, fat, and muscle tissue. Galectin-3 is a member of the lectin family that binds to β -galactoside, and is involved in acute and chronic inflammatory processes. The aim of our study is to investigate the possible relationship between Galectin-3 and obesity and to evaluate the inflammatory state by measuring Galectin-3 before and after obesity surgery.

A total of 100 patients, composed of 66 female and 34 male, 20 of each group whom were normal weight, overweight, first degree obese, second degree obese and third degree obese, were included into the study. 3rd degree obese patients were further investigated at 3 and 6 months after sleeve gastrectomy operation. Glucose, insulin, HbA1c, total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol, high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol, high sensitive C-Reactive Protein (hsCRP), galectin-3, interleukin (IL)-6, IL-10, adiponectin, and leptin levels were analyzed in each patient's sample.

The mean age of the subjects was 41 ± 9 years. The mean BMI of 3rd degree obese patients was 46 ± 5 kg/m² and it decreased to 37 ± 4 kg/m² and 33 ± 4 kg/m² at 3 and 6 months after surgery, respectively. Galectin-3 levels were higher in 3rd degree obese subjects compared to normal weight group. Glucose, insulin, HbA1c, HOMA-IR, IL-6, galectin-3, and hsCRP levels decreased after surgery. There were significant correlations among galectin-3 and IL-6, leptin, hsCRP levels.

In our study, serum galectin-3 levels decreased along with inflammation and insulin resistance-related parameters after surgery. This suggests that the molecule that provides the link between meta-inflammation and insulin resistance might be the galectin-3.

Keywords: Adiponectin, galectin-3, inflammation, insulin resistance, leptin, obesity

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi olarak tanımlanmaktadır. Obezite görülme sıklığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de gün geçtikçe artmaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu raporlarına göre obezite oranı 2008 yılında %15.2 iken 2014 yılında %31.1 oranında artış göstermiştir (1). 2016 yılı verilerinde ise, sadece 15 yaş ve üstü obez birey oranı %19.6 olarak bildirilmiştir (2).

Obezite tedavisinin temelini, diyet, egzersiz ve davranış tedavisini içeren yaşam tarzı değişikliği oluşturur. Yaşam tarzı değişikliği kilo vermeyi sağlamada yetersiz kalırsa veya birlikte komorbidite varsa ilaç tedavisine başvurulabilir. Obezitede cerrahi tedavi, tıbbi tedaviye yanıt vermeyen, vücut kitle indeksi (VKİ) $\geq 40.00 \text{ kg/m}^2$ olan morbid obezlere veya VKİ $35.00\text{-}39.99 \text{ kg/m}^2$ arası olup komorbid hastalığı olanlara uygulanabilir (3).

Obezite, düşük dereceli sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Obezite yağ dokusu, pankreas adacıkları, karaciğer, kas ve beyin de dahil olmak üzere metabolik dokularda inflamatuvar yanıtı yol açar ve bu durum metainflamasyon (metabolik olarak tetiklenen inflamasyon) olarak adlandırılır. Metainflamasyon, düşük dereceli kronik inflamatuvar bir yanıt olup; aşırı besin alımı ile indüklenir ve sıklıkla insülin direnci ve metabolik bozuklukların gelişimine yol açar (4).

Galektin-3, galaktoza spesifik, 130 amino asitlik karbonhidrat tanıma bölgesi içeren bir glikoproteindir (β -galaktozid bağlayıcı proteinler ailesinin bir üyesi). Glisin, tirozin ve prolinden zengin amino terminal uç ile karbonhidrat bağlayan ve daha çok globuler bir yapı sergileyen karboksi terminal uç olmak üzere iki farklı bölümden meydana gelir. Galektin-3, birçok doku ve hücre tipinde sitoplazmada, nükleusta, hücre yüzeyinde veya ekstrasellüler alanda bulunabilmektedir (5). Yapılan çalışmalar, galektin-3'ün amino terminal ucunun spesifik yapısı sayesinde dimer ve oligomerlerini oluşturabildiğini dolayısıyla da çok farklı biyolojik roller üstlenebildiğini göstermiştir.

Galektinlerin büyük bir kısmı antiinflamatuvar olmasına rağmen, son yıllarda inflamasyon ve immün homeostazdaki etkileri nedeni ile gündeme gelen galektin ailesi üyesi galektin-3'ün, hücrenin tipine, hücresel lokalizasyonuna ve patofizyolojik duruma bağlı olarak hem pro hem de antiinflamatuvar rol aldığı bilinmektedir. İnflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde önemli etkilere sahip olan galektin-3'ün, kronik inflamasyonun yanı sıra akut inflamasyonda da rol oynadığı gösterilmiştir (5).

Hayvan modeli çalışmalarında galektin-3 inhibisyonunun, obez hayvanlarda kardiyovasküler inflamasyon ve fibrozisi azalttığı (6), yağ dokusunda inflamasyonu azalttığı (7), insülin duyarlılığını artırdığı ve galektin-3 uygulamasının insülin direncine ve glukoz intoleransına neden olduğu (8) gösterilmiştir.

Proteinler, lipoproteinler ve/veya nükleik asitlerde bulunan azotlu grupların, indirgeyici şekerlerde bulunan karbonil grupları ile nonenzimatik glikasyonu sonucu ileri glikasyon son ürünleri (AGE) oluşmaktadır. AGE'nin reseptörü olan RAGE (AGE reseptörü)'ye bağlanması ile uyarılan hücre içi sinyal yolları Nükleer Faktör kappa B (NF- κ B)'yi aktive eder. NF- κ B'nin aktivasyonu ise inflamatuvar sitokinlerin, adezyon moleküllerinin ve çeşitli mediyatörlerin ekspresyonunu sağlar (9).

Galektin-3, AGE reseptörlerinden (AGE-R3) biri olup AGE'lerin detoksifikasyon ve klirensini sağlayarak diğer AGE reseptörlerinin (RAGE gibi) tersine AGE'nin indüklediği doku hasarından korur (10).

İnterlökin (IL)-6, IL-10, adiponektin, leptin ve C-reaktif protein (CRP) ile obezite veya obezite cerrahisi arasında inflamasyon bulgularını destekleyici çalışmalar bulunmaktadır. Arismendi ve ark. (11)'nin çalışmasında obezite cerrahisinden bir yıl sonra CRP ve leptin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma, adiponektin düzeyinde anlamlı artma gözlenirken, IL-10 düzeylerinde değişiklik gözlenmemiştir. Benzer şekilde Manco ve ark. (12) cerrahiden üç yıl sonra CRP, IL-6 ve leptin düzeylerinde azalma, adiponektin düzeyinde artma gözlendiğini bildirmiştir. Vendrell ve ark. (13) cerrahi sonrası altıncı ayda IL-6 ve leptin düzeylerinde azalma,

adiponektin düzeyinde artma görüldüğünü öne sürmüştür. Vilarrasa ve ark. (14) operasyon sonrası bir yıl, Domienik-Karłowicz ve ark. (15) altı ay izlenen hastaların adiponektin düzeylerinde anlamlı yükselme, CRP düzeylerinde ise anlamlı azalma görüldüğünü bildirmişler. Bu veriler eşliğinde çalışmamızda IL-6, IL-10, adiponektin, leptin ve yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hsCRP) inflamasyon durumunu gösteren belirteçler olarak kabul edilip galektin-3 düzeyleri ile ilişkilendirilecektir.

Literatürde obezitede galektin-3 düzeyinin değerlendirildiği çalışmalar mevcut olmasına rağmen (16-19), obezite cerrahisinin inflamatuvar yanıtı olan etkisinin galektin-3 düzeyi ile değerlendirildiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu nedenle çalışmamızın amacı, galektin-3 düzeyi ile obezite arasındaki olası ilişkinin araştırılması ve obezite cerrahisi öncesi ve sonrası galektin-3 düzeyi ölçümü ile inflamatuvar durumun değerlendirilmesidir.

Obezitede araştırılması amaçlanan galektin-3 düzeyleri ile altta yatan patolojik mekanizmanın aydınlatılması sağlanabilir. Obezitede cerrahi tedavi sonrası inflamatuvar yanıt ile galektin-3 arasındaki ilişki kanıtlanabilirse tedavi etkinliğinin takibinde yol gösterici olabilir. Ayrıca araştırmamızda elde edeceğimiz sonuçlara göre obezite tedavisi ile ilgili yapılacak çalışmalar için galektin-3 alternatif molekül olarak kullanılabilir. Eğer galektin-3'ün takibi veya tedavi amaçlı kullanımı ile obezitede inflamasyon nedeni ile oluşabilecek komplikasyonlar önlenebilirse ekonomik açıdan etkinlik sağlanabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

2.1.1. Obezite tanımı ve sınıflandırması

Obezite, DSÖ tarafından sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. Obezite, besinlerle alınan enerjinin (kalori) harcanan enerjiden fazla olması ve fazla enerjinin vücutta yağ olarak depolanması sonucunda ortaya çıkan, yaşam kalitesini ve süresini olumsuz yönde etkileyen bir hastalık olarak kabul edilmektedir.

En basit tanımı ile obezite, vücutta aşırı yağ birikimidir. Ortalama vücut ağırlığına sahip erkeklerde vücut yağı %15-20, kadınlarda ise %25-30 arasındadır. Vücut yağ yüzdesini belirlemek kolay olmadığı için obezite, aşırı yağdan daha çok aşırı kilo olarak tanımlanmakta ve VKİ'ne göre sınıflandırılmaktadır (20). VKİ, yetişkin bir insanın kilosunun boyuna göre normal olup olmadığını gösteren bir ölçüdür. Kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle (vücut ağırlığı/boy²) hesaplanır ve birimi kg/m²'dir.

Tablo 1. DSÖ tarafından VKİ (kg/m²)'ne göre yapılan sınıflama (21)

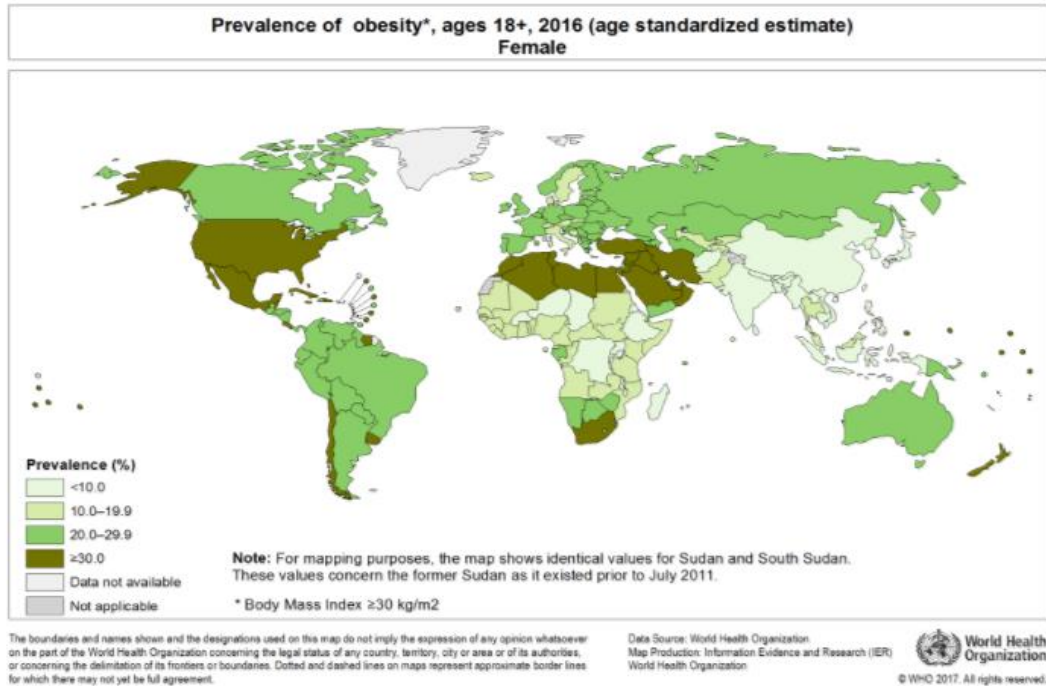
Sınıflama	VKİ (kg/m ²)
Normal kilolu	18.50 - 24.99
Fazla kilolu	25.00 - 29.99
1. derece obez	30.00 – 34.99
2. derece obez	35.00 – 39.99
3. derece obez	≥ 40.00

2.1.2. Obezite Epidemiyolojisi

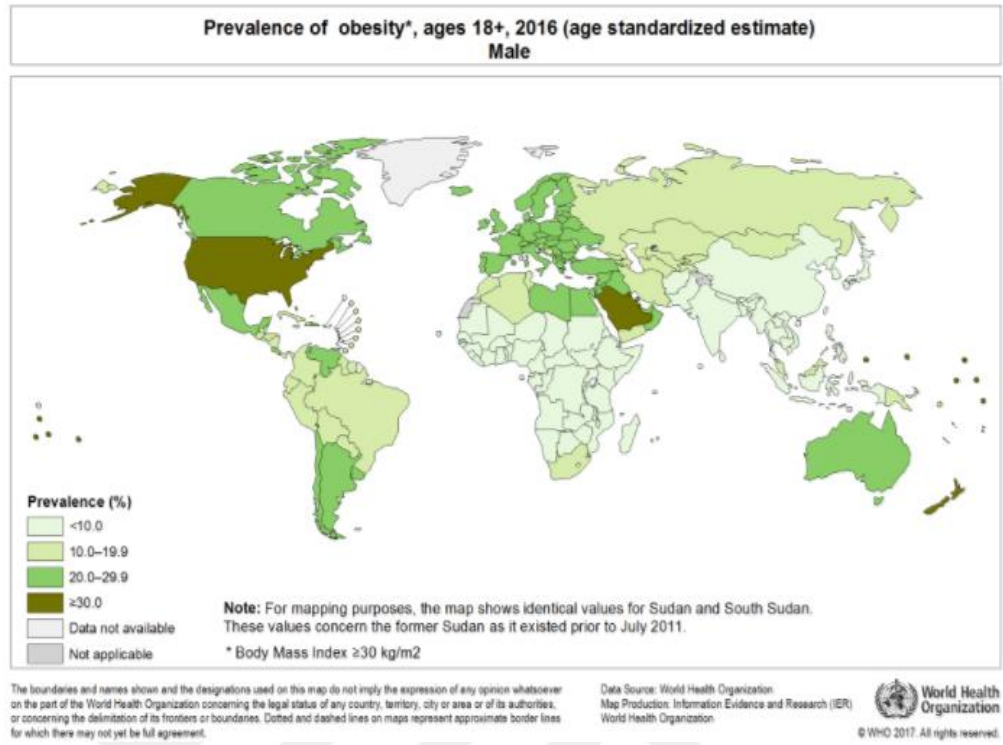
Obezite, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeleri etkileyen küresel bir epidemi haline gelmiş multifaktöriyel sağlık sorunudur. Obezite, başlangıçta gelişmiş ülkelerin

sorunu olarak kabul edilirken gelişmekte olan ülkelerde de gelir düzeylerinin artması, batı yaşam tarzının benimsenmesi ve enerji alımı artarken enerji harcanmasının azalması ile birlikte kaçınılmaz olmuştur. Sonuçta obezite prevalansı, dünyada doğu-batı veya zengin-yoksul toplum ayrımı gözetmeksizin giderek artmaktadır. Günümüzde önlenebilir ölümlerin sigaradan sonra gelen ikinci önemli nedeni obezitedir (20).

Dünya çapında obezite prevalansı 1975 ve 2016 yılları arasında neredeyse üç katına çıkmıştır. DSÖ verileri, 2016 yılında 18 yaş ve üzeri 1.9 milyardan fazla yetişkinin fazla kilolu, 650 milyon yetişkinin ise obez olduğunu ortaya koymuştur. 2016 yılında dünyadaki yetişkin nüfusunun yaklaşık %39'u (erkeklerin %39'i ve kadınların %40'ı) fazla kilolu, %13'ü (erkeklerin %11'i ve kadınların %15'i) obez idi. 5-19 yaşlarındaki çocuklar ve adölesanlarda fazla kilolu ve obezite prevalansı 1975'te sadece %4 iken 2016'da dramatik bir şekilde %18'e artmıştır. 5-19 yaşlarındaki çocuk ve adölesanların 340 milyonu, 5 yaşın altındaki çocukların ise 41 milyonu fazla kilolu veya obezdir (22).



Şekil 1. 2016 yılında dünya çapında 18 yaş üzeri kadınlarda obezite prevalansının dağılımı (23).



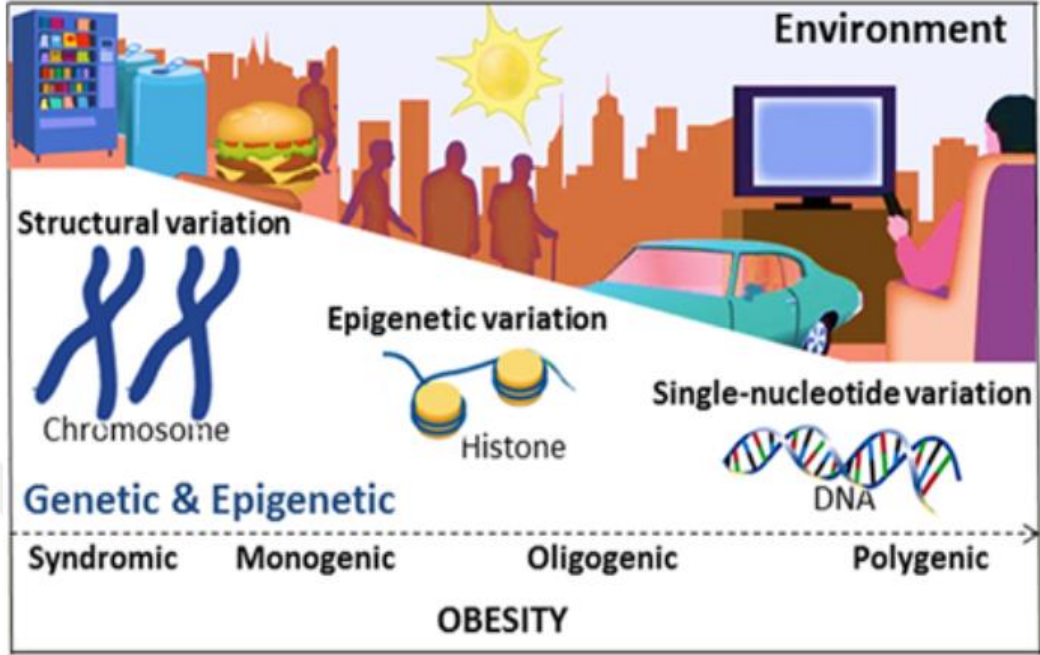
Şekil 2. 2016 yılında dünya çapında 18 yaş üzeri erkeklerde obezite prevalansının dağılımı (24).

Ülkemizde de diğer dünya ülkelerine benzer şekilde obezite görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu raporlarına göre obezite oranı 2008 yılında %15.2 iken 2014 yılında %31.1 oranına yükseldiği tespit edilmiştir (1). 2016 yılı verilerinde ise, sadece 15 yaş ve üstü obez birey oranı %19.6 olarak bildirilmiştir. Obezite oranları cinsiyete göre incelendiğinde, kadınlarda %23.9, erkeklerde %15.2 olarak tespit edilmiştir (2).

2.1.3. Obezite Etiyolojisi

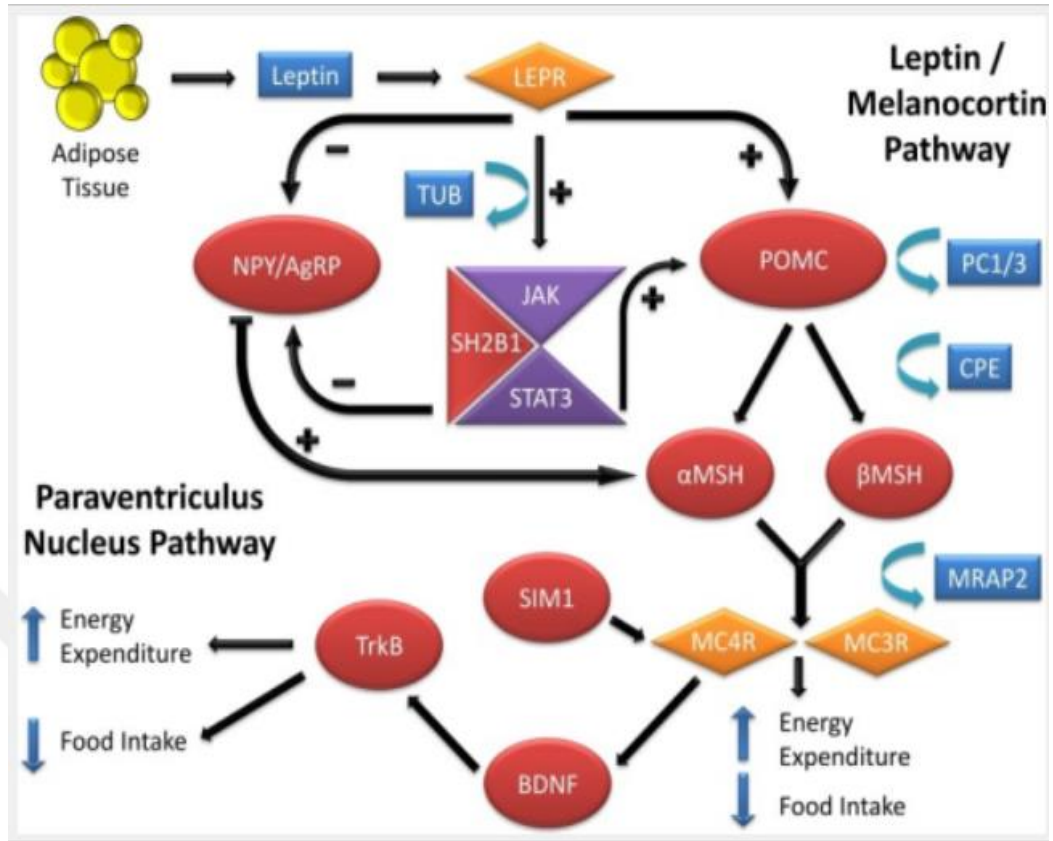
Etiyolojiye bağlı olarak obezite monogenik, sendromik, oligogenik ve poligenik (genetik ve çevresel faktörlerin etkin olduğu) obezite olarak tanımlanmaktadır (25,26) (Şekil 3). Monogenik ve sendromik obezitede, tek bir gen mutasyonu, çevresel faktörlerden bağımsız olarak şiddetli obezite ile sonuçlanabilir. Oligogenik ve poligenik obezitede ise, bireylerin kilo alımına genetik bir yatkınlığa sahip olması

durumunda, çevresel faktörler obezitenin ilerlemesini daha da kötüleştirebilmektedir (26).



Şekil 3. Obeziteye yol açan genetik, epigenetik ve çevresel faktörler (26).

Monogenik obezite, son derece şiddetli obezite ile karakterize olup, tek bir gen mutasyonundan kaynaklanmaktadır (27). Periferdeki enerji depo bilgilerinin, tokluk merkezinin yer aldığı hipotalamusa iletilip gıda alımının düzenlendiği yolaktaki tek gen mutasyonları sonucunda ortaya çıkmaktadır. Leptin, leptin reseptörü (LEPR), proopiomelanokortin (POMC), prohormon konvertaz-1 (PC-1), melanokortin 3 reseptörü (MC3R) ve melanokortin 4 reseptörü (MC4R) genlerindeki mutasyonlar monogenik obeziteye yol açmaktadır. Bu mutasyonlar, tüm vücuttaki enerji homeostazının düzenlenmesinde kritik olan merkezi sinir sistemindeki leptin/melanokortin yolağı (Şekil 4) konumundadır ve bu vakalarda iştah artışı ve tokluk azalması sonucunda obezite gelişmektedir (28).



Şekil 4. Leptin-melanokortin yolağındaki obezite ile ilişkili genler (29).

Sendromik obezite, çeşitli genlerdeki farklı genetik defektlerden veya kromozom anormalliklerinden kaynaklanır ve otozomal veya X'e bağlı geçiş gösterebilir. Obez bireyler mental retardasyon, dismorfik özellikler ve organ spesifik gelişimsel anormallilerle ayırt edilirler. Sendromik obezitenin en bilinen formları arasında Prader-Willi sendromu, Laurence Moon Bardet Biedl sendromu ve Alström sendromu yer almaktadır (25,30).

Oligogenik obezite, leptin-melanokortin yolağındaki monogenik obezite genlerinde homozigot / birleşik heterozigot fonksiyon kaybı mutasyonları sonucunda ortaya çıkar ancak insanlarda son derece nadir görülmektedir (26).

Poligenik obezite ise genel popülasyonu etkileyen obezitenin en yaygın şekli olup, uzun süreli pozitif enerji dengesinden kaynaklanır. Enerji fazlalığı yağ dokusunda depolanır ve eğer bu durum uzun sürerse obezite gelişir. Enerji alımıyla harcama arasındaki denge genetik, çevresel ve sosyal faktörlerden etkilenmektedir (31). Pozitif

enerji dengesi veya obezite, sistemik bozukluklara sekonder olarak gelişebilir: hipotiroidizmin enerji ihtiyacını azaltması, insülinomanın tekrarlayan hipoglisemilerden dolayı enerji alımını artırması ve Cushing hastalığının klasik santripedal tip obezite ile ilişkili olması gibi. Obezitenin diğer etiyolojik faktörleri, aşırı yeme bozukluğu, yüksek glisemik diyet, sedanter yaşam tarzı ve psikotrop ilaçlar benzeri bazı ilaçların kullanımıdır (32).

2.1.4. Obezite ile ilişkili hastalıklar

Obezite, günümüzün en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir (Tablo 2). Sağlık masraflarının artmasına, kişinin yaşam kalitesinin düşmesine, toplumdan soyutlanmasına ve yaşam beklentisinin azalmasına yol açmaktadır (33).

Tablo 2. Obezite ile ilişkili sağlık riskleri ve tıbbi komplikasyonlar (20)

Kardiyovasküler Koroner arter hastalığı Miyokard infarktüsü Konjestif kalp yetersizliği ve kor pulmonale Serebrovasküler olaylar (inme vb.) Hipertansiyon Sol ventrikül hipertrofi Varisler, derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli
Metabolik İnsülin direnci Tip 2 Diyabetes Mellitus Dislipidemi Metabolik sendrom Kolesterol safra taşları Hiperürisemi, gut Düşük dereceli inflamasyon
Kanser Özefagus, ince barsak, kolon, rektum, karaciğer, safra kesesi, pankreas, böbrek, lösemi, multiple miyelom ve lenfoma Erkek: prostat Kadın: meme, over, endometriyum ve serviks
Hormonal Polikistik over sendromu, mens bozuklukları, hiperandrojenizm Akantozis nigrikans İnfertilite Seks hormon bağlayıcı globülin düzeyinde azalma

Östrojen düzeyinde azalma Erkeklerde testosteron düzeyinde azalma Büyüme hormonunda azalma Prolaktin cevabında azalma Kortizol yapımında artma
Romatolojik Osteoartrit (özellikle diz ve kalçalarda) Tuzak nöropatileri (karpal tünel sendromu) İmmobilite
Pulmoner Fonksiyonel rezidüel kapasite, ekspiratuvar rezerv volüm ve total akciğer kapasitesinde azalma Residüel volüm ve diffüzyon kapasitesinde artma Erkeklerde maksimum ekspiratuvar akış hızında azalma Obstrüktif uyku apnesi sendromu, obezite-hipoventilasyon sendromu (Pickwickian sendromu) ve astım
Gastrointestinal Safra kesesi hastalığı (kolelitiazis) Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı veya nonalkolik steatohepatit Gastroözofagiyal reflü hastalığı Herni
Üriner Üriner stres inkontinansı Obezite ile ilişkili glomerülopati
Çeşitli İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, demans Proteinüri, nefrotik sendrom Cilt enfeksiyonları, selülit, intertrigo, karbonkül Lenfödem, bacaklarda staz hiperpigmentasyonu, akantozis nigrikans/papillomatöz cilt lezyonları Anestezi komplikasyonları Periodontal hastalık
Psikolojik ve sosyal sonuçlar Özgüvende azalma, anksiyete ve depresyon Sosyal damgalanma, sosyal yaşamdan uzaklaşma ve işsizlik Beden imaj bozukluğu

2.1.5. Obezite Tedavisi

Dünya çapında bir salgın olan ve tedavi edilebilir, dahası önlenabilir bir sağlık sorunu olan obezite; diyet (tıbbi beslenme), egzersiz, davranış değişikliği, farmakolojik ve cerrahi yöntemler ile tedavi edilebilmektedir. Bu tedaviler arasında diyet tedavisinin anahtar rol oynadığı kabul edilmekte, ancak morbid obez hastalarda tek başına diyet tedavisinin başarısız olduğu bildirilmektedir (34,35). Bu bağlamda

obez hastalarda diyet, egzersiz ve davranış değişikliğinin vazgeçilmez olduğu, gerekirse farmakolojik ve cerrahi tedavinin uygulanabileceği ancak morbid obez hastaların tedavisinde başarı için cerrahi tedavinin etkili olabileceği düşünölmektedir.

Morbid obezite cerrahisi (bariatrik cerrahi), obeziteye bağlı ortaya çıkan yandaş hastalıkların iyileşmesinde veya tamamen düzelmesinde ve obeziteye bağlı yeni hastalıkların ortaya çıkmasını önlemede oldukça etkindir (34,35).

Bariatrik cerrahi endikasyonları (20)

- VKİ ≥ 40.00 kg/m² olması
- VKİ 35.00 - 39.99 kg/m² ve obezite ile ilişkili komorbiditelerin (T2DM, obstrüktif uyku apnesi sendromu, ciddi hipertansiyon vb.) tıbbi tedavi ve yaşam biçimi değişiklikleri ile kontrol edilememesi.
- Cerrahi dışı yöntemlerin daha önce uygulanmış, fakat başarısız olması.

Bariatrik cerrahi kontrendikasyonları (20)

- Tedavi edilemeyen majör depresyon ve psikoz
- İlaç ve alkol bağımlılığı
- İleri kalp hastalığı
- Ciddi koagülopati
- Postoperatif dönemde önerilenleri yapabilecek düzeyde psişik ve mental yeterliliğin olmaması

Bariatrik cerrahi girişimler; mide rezervuarının küçültülerek kalori alımının sınırlandırıldığı kısıtlayıcı (restriktif) girişimler ve ince bağırsağın uzunluğunun azaltıldığı emilim bozucu (malabsorptif) girişimler olarak ikiye ayrılabilir (36):

1. Kısıtlayıcı (restriktif)

- Laparoskopik ayarlanabilir gastrik band
- Sleeve gastrektomi (SG)
- Vertikal band gastroplasti

2. Emilim bozucu (malabsorptif)

- Biliopankreatik diversiyon (BPD)
- Jejunioileal bypass

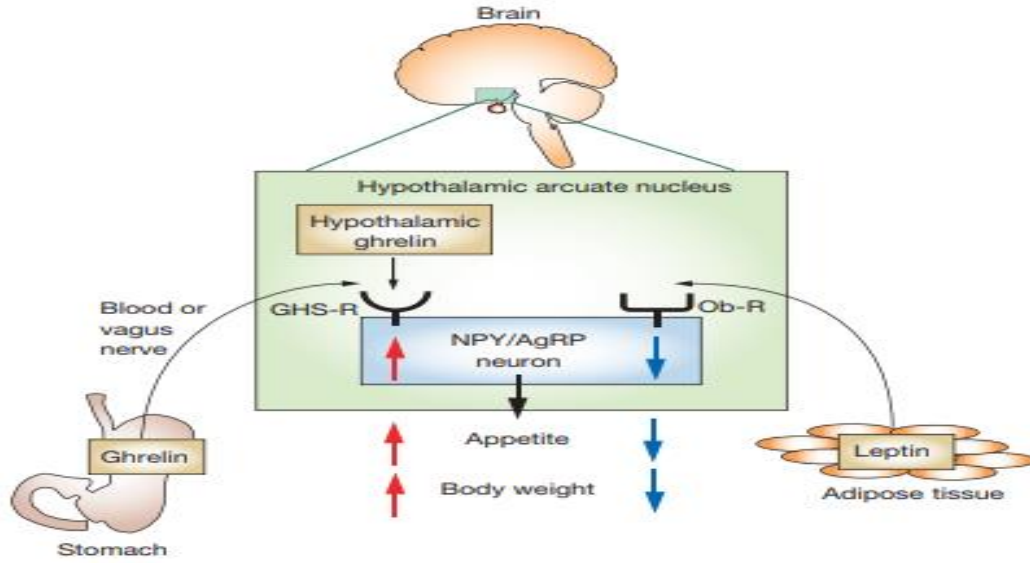
3. Kombine kısıtlayıcı ve emilim bozucu

- Roux-en-Y gastrik bypass
- BPD ile beraber duodenal switch

2.1.5.1. Sleeve Gastrektomi (Tüp Mide)

Ülkemizde, son yıllarda bariatrik cerrahi yöntemlerinden biri olan ve "Tüp Mide" olarak bilinen SG operasyonları yapılmaktadır (36). Antrumdan başlanarak proksimalde his açısına kadar olan büyük kurvatur rezeke edilir. Bu yöntem; kilo vermede oldukça iyi sonuçların alındığı, morbiditenin %1-2, mortalitenin %1 olduğu cerrahi bir teknik olarak literatürde yerini almıştır (37).

SG esas olarak mide hacmini küçülterek (80-100 mL), alınan besin miktarının azalmasını sağlamaktadır. Ayrıca midenin fundus kısmı çıkarıldığı için bu bölümden salgılanan ve iştahı artıran ghrelin hormon düzeyleri ameliyat sonrası azalmaktadır (34,38,39).



Şekil 5. Ghrelin hormonunun iştah regülasyonuna etki mekanizması (39).

Ghrelin, enerji dengesi ve besin alımının düzenlenmesinde etkili bir hormondur. Ghrelin, esas hedefi olan arkuat nukleustaki reseptörüne bağlanarak nöropeptit Y (NPY) ve Agouti ilişkili protein (AgRP) sentezini uyarır ve iştahı artırır. Bu nedenle enerji dengesinin uzun dönem regülasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. Aynı zamanda ghrelin, NPY ve AgRP sentezini inhibe ederek iştahı azaltan leptinin etkisini antagonize eder. Dolayısıyla ghrelin ve leptin arasında, metabolik bir antagonizma bulunmaktadır (Şekil 5) (39).

Yapılan çalışmalar SG'nin kilo vermede oldukça etkili bir cerrahi prosedür olduğunu ortaya koymaktadır. 2009 yılında yayınlanan bir çalışmada, ortalama VKİ 48 kg/m² olan 540 kişiye SG uygulanmış, fazla kiloların birinci yılda %68.1 (±28), ikinci yılda %72.4 (±31) oranında kaybedildiği bildirilmiştir (38). Menenakos ve ark.'nın (40) 2010 yılında yayınladığı prospektif tek merkezli bir çalışmada, ortalama VKİ değeri 45 kg/m² olan 260 morbid obez hastaya uygulanan SG sonrasında ortalama kilo kaybının altı ayda %41.4, bir yılda %65 olduğu saptanmıştır.

SG sonrası inflamasyon durumundaki değişikliklerin IL-6, IL-10, adiponektin, leptin ve CRP parametreleri ile değerlendirildiği çalışmalar bulunmaktadır. Woelnerhanssen ve ark. (41)'nin prospektif randomize çalışmasında, dolaşımdaki

leptin düzeylerinin, SG sonrası bir hafta gibi erken bir dönemde neredeyse %50 azaldığı ve ameliyat sonrası 12 aya kadar azalmaya devam ettiği; adiponekin düzeylerinde ise progressif şekilde artma görüldüğünü öne sürülmüştür. Benzer şekilde Shimizu ve ark. (42)'nin 2017 yılında yapılan çalışmasında SG'den altı ay sonra adiponektin düzeyinde anlamlı artma, hsCRP'de anlamlı azalma gözlenirken, IL-6 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Mallipedhi ve ark. (43)'nin bozulmuş glukoz toleransı ve T2DM hastalarında SG sonrası inflamatuvar belirteçlerdeki değişiklikleri araştırdıkları çalışmalarında, cerrahi sonrası altıncı ayda leptin, IL-6 ve CRP düzeylerinde anlamlı azalma olduğu, adiponektin ve IL-10 düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmediği belirtilmiştir.

2.2. Obezite ve İnflamasyon

Obezite ve inflamasyon arasındaki ilişki, proinflamatuvar sitokinlerin obezitede aşırı eksprese edildiği yönündeki bulgulardan elde edilmiştir (44). 1990'lı yıllarda, proinflamatuvar sitokin tümör nekroz faktör alfa (TNF α) ile iştah ve enerji dengesini düzenleyen leptin hormonunun adipositler tarafından sentez ve sekrete edildiğinin gösterilmesi beyaz yağ dokusunun salgı ve endokrin rolünün tanınmasına yönelik önemli bir adımdı (44,45). Kanıtlar, yağ dokusunun otokrin, parakrin veya endokrin olarak etki gösteren ve beslenme, iştah, enerji dengesi, insülin ve glukoz metabolizması, lipid metabolizması, kan basıncının düzenlenmesi, vasküler remodeling, koagülasyon, inflamasyon ve bağışıklık ile ilgili çeşitli fizyolojik süreçleri etkileyen "adipokinler" olarak adlandırılan 50'den fazla hormon ve sinyal molekülünü sekrete ettiğini göstermektedir (46,47).

Morbid obez bireylerde yağ dokusu kitlesinin vücut ağırlığının yarısından fazlasını oluşturabileceği göz önüne alındığında, inflamatuvar bir organ olarak yağ dokusunun rolü oldukça önemlidir. Obez yağ dokusu, özellikle de visceral yağ dokusu, obezitenin derecesiyle ilişkili olarak artmış makrofajlar ve bu hücrelerin aktivasyon durumundaki değişikliklerle karakterizedir. Proinflamatuvar sitokinler, kemokinler ve

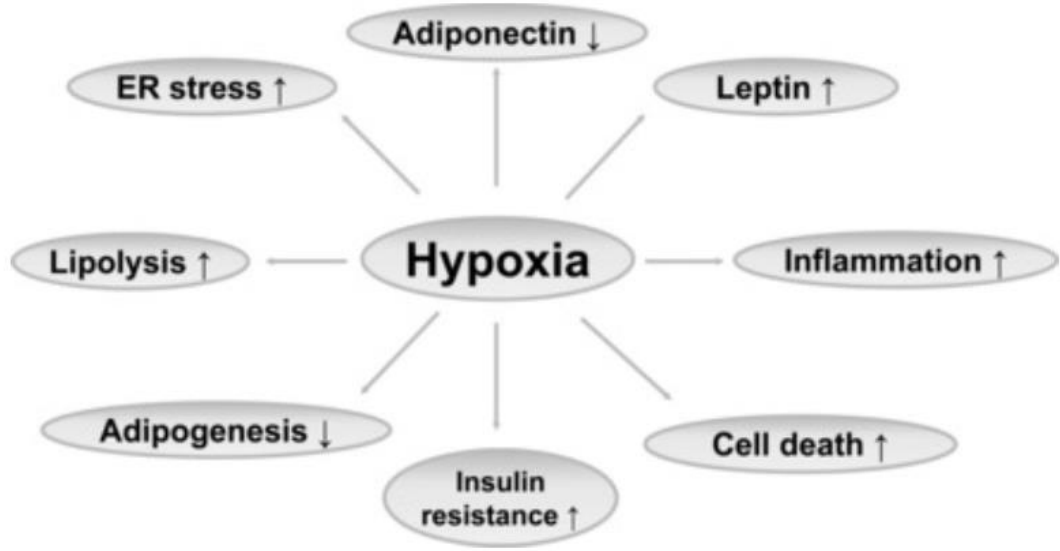
akut faz reaktanlarını içeren 20'den fazla adipokin obez bireylerde artış göstermektedir (48).

Adipokinler, proinflamatuvar veya antiinflamatuvar etki gösterebilirler. Zayıf bireylerin yağ dokusu tercihen adiponektin, transforme edici büyüme faktörü beta (TGF β), IL-10, IL-4, IL-13, IL-1 reseptör antagonisti ve apelin gibi antiinflamatuvar adipokinleri salgılar. Buna karşılık obez yağ dokusu ise esas olarak TNF α , IL-6, leptin, visfatin, resistin, anjiyotensin II ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 gibi proinflamatuvar sitokinleri salgılar (49). Zayıf bireylerde antiinflamatuvar adipokinler metabolik hastalık durumlarında fizyolojik fonksiyonları düzenlerken, proinflamatuvar adipokinler ya direkt olarak insülin sinyal yolunu etkileyerek ya da inflamatuvar yolların uyarılması yoluyla indirekt olarak insülin direncine yol açmaktadır (50).

2.2.1. Obezitede inflamasyon ve hipoksi arasındaki ilişki

Yağ dokusunun primer fonksiyonu, aşırı besin maddelerini triaçilgliserol olarak depolamak ve açlık esnasında serbest yağ asitlerini serbest bırakmaktır. Yağ dokusu, adipositlerin, stromal preadipositlerin, bağışıklık hücrelerinin ve endotelin heterojen bir karışımı olup; aşırı beslenme durumundaki değişikliklere adiposit hipertrofisi ve hiperplazisi yoluyla hızlı ve dinamik olarak yanıt verebilmektedir (51).

Obezite ve ilerleyici adiposit doku büyümesi ile birlikte adipositlere kan akımının azalması sonucunda hipoksi ortaya çıkmaktadır. Adipoz doku hipoksisinin fizyolojik temeli adipoz doku kan akımı (ml/dk/100g doku) ve kapiller yoğunluktaki azalma ile ilişkili olabilir. Obezitede hem insanlarda (52-54) hem de hayvanlarda (55-57) adipoz doku kan akışında azalma görüldüğü bildirilmiştir. Obez bireylerde, adipoz doku kan akımı oranının obez olmayanlara göre %30-40 daha düşük olduğu öne sürülmektedir (56).

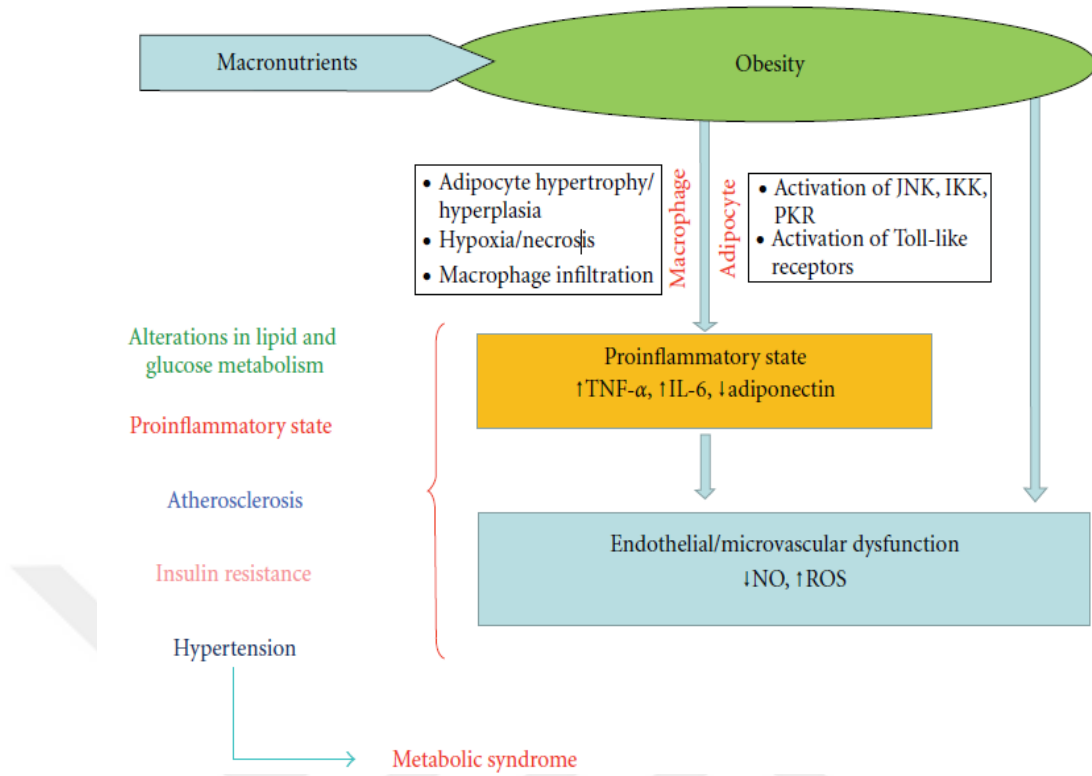


Şekil 6. Hipoksinin, yağ dokusunda meydana getirdiği endokrin ve metabolik değişiklikler (58).

Hipoksi, leptin düzeyinin artmasına, adiponektin düzeyinin azalmasına, adipositlerin nekrozuna, yağ dokusuna makrofaj infiltrasyonuna ve adipositlerdeki NF- κ B gibi transkripsiyon faktörlerini aktive ederek proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretilmesine yol açarak yağ dokusunda lokalize bir inflamasyona neden olmaktadır (Şekil 6) (58,59).

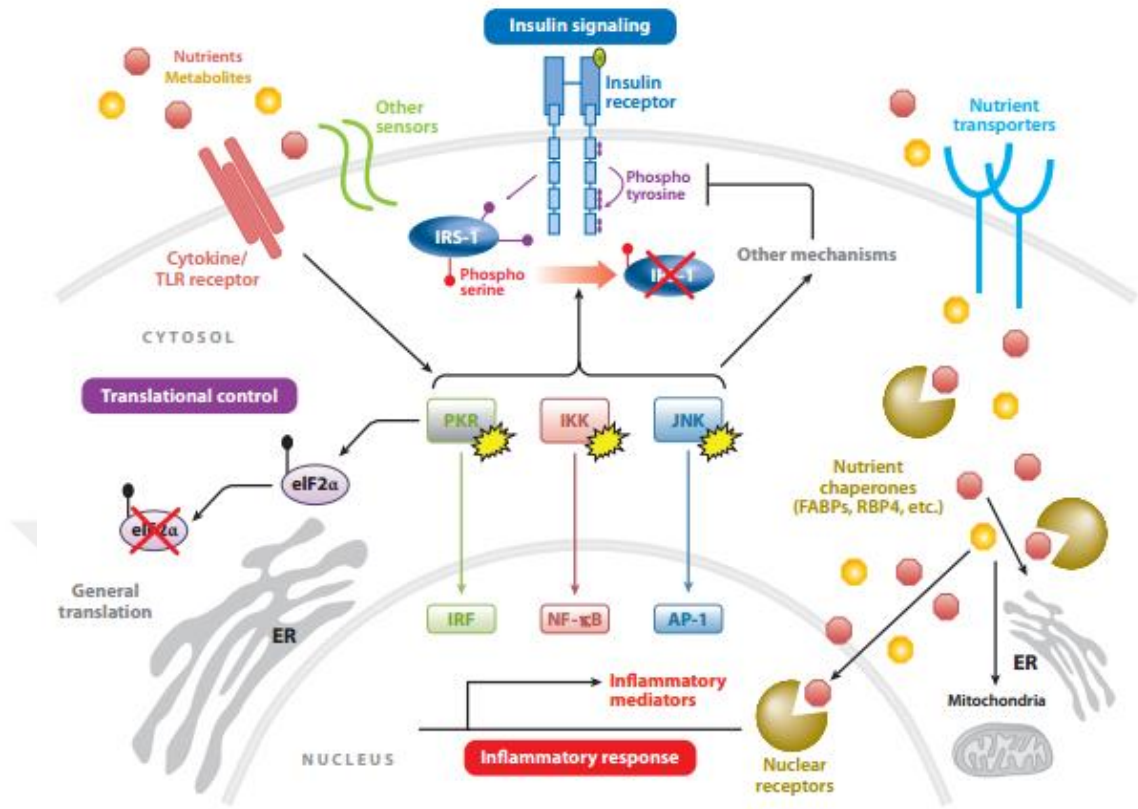
2.2.2. Obezitede inflamasyon ve besin alımı arasındaki ilişki

Obezitede adiposit, hepatosit veya miyosit gibi metabolik hücrelerdeki inflamasyonun başlangıç sinyalinin aşırı beslenme olduğu düşünülmektedir. Farelerde ve insanlarda yapılan çalışmalar, besin maddelerinin tüketiminin akut olarak inflamatuvar yanıtı uyardığını ve obezite ile ilişkili hastalıkların (ateroskleroz, insülin direnci, hipertansiyon, metabolik sendrom) gelişimine yol açtığını ortaya koymaktadır (Şekil 7) (60-63).



Şekil 7. Obezitede inflamasyon ve besin alımı arasındaki ilişki (63).

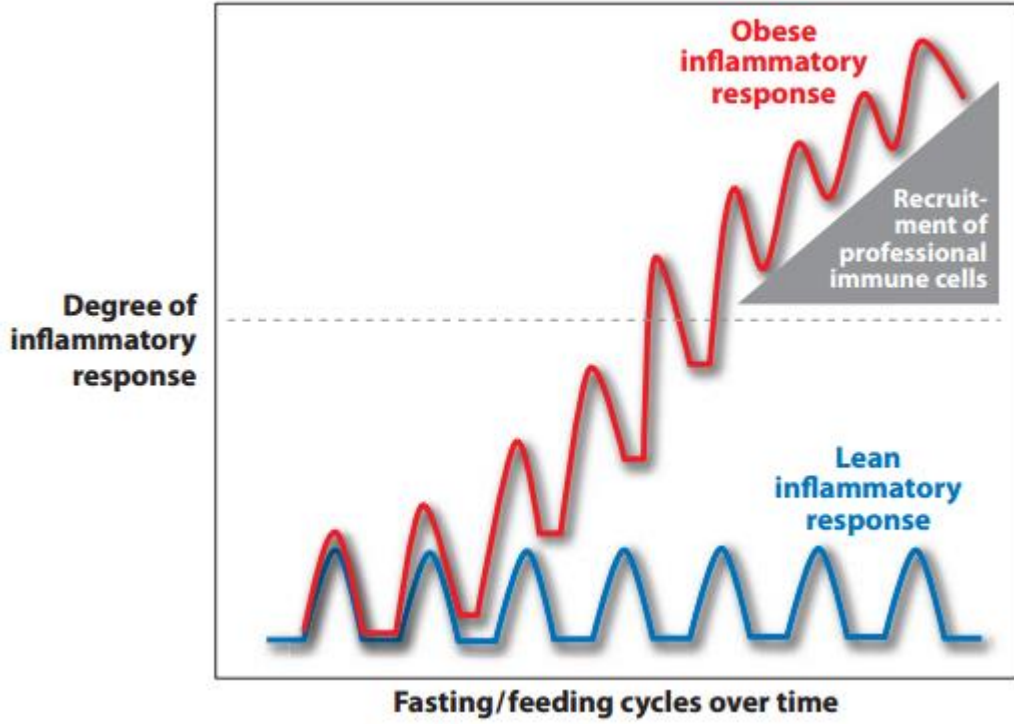
Besinler veya diğer metabolitler, sitokin veya Toll-like reseptör (TLR) yollarında aktivasyona neden olabilir ve direkt olarak veya şaperon moleküller aracılığıyla hücrel hedeflere ulaşabilirler. c-Jun N-terminal kinaz (JNK), κ kinaz inhibitörü (IKK) ve protein kinaz R (PKR), insülin reseptör substrat-1 (IRS-1)'in serin fosforilasyonu yoluyla IRS-1'in parçalanmasına yol açarak insülin sinyalini engeller. Bu üç kinaz, aynı zamanda inflamatuvar mediyatör gen ekspresyonunu arttıran aktivatör protein-1 (AP-1), NF- κ B ve interferon regülatör faktör (IRF) gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu yoluyla inflamatuvar yanıt oluşturabilir (Şekil 8) (62).



Şekil 8. Obezitede, metabolik hücrelerdeki inflamatuvar sinyal yolları (62).

Zayıf bireylerle karşılaştırıldığında obez erkeklerde ve kadınlarda, inflamatuvar sitokinlerin sentezini indükleyen üç kinaz (JNK, IKK ve PKR) aktivasyonunun yağ dokusu ve karaciğerde artış gösterdiği belirtilmektedir (64-66).

Zayıf sağlıklı hayvanların metabolik hücrelerinde, beslenme sırasında düşük düzeyde pulsatil bir inflamatuvar yanıt oluşur ve besin maddeleri metabolize olduktan sonra ortadan kalkar. Obezitede fazla veya yüksek yağlı diyetle beslenme durumunda, inflamatuvar yanıtlar daha sık ve yoğun hale gelir ve rezolüsyon daha az etkilidir (Şekil 9). Metabolik hücrelerdeki inflamatuvar yanıt düzeyi belirli bir eşiğe ulaştığında, makrofajlar, mast hücreleri ve T hücreleri gibi immün sistem hücreleri aktive olur (62). Diyet kalitesine göre farklı yanıtlar ortaya çıkabilir: meyve ve lif açısından zengin bir diyetin, aynı kalorideki yüksek yağlı diyetle kıyasla önemli bir inflamasyona neden olmadığı bildirilmiştir (67).



Şekil 9. Zayıf ve obez bireylerde beslenme sırasındaki pulsatil inflamatuvar yanıt (62).

2.3. Adipokinler

Yağ dokusunun temel görevi enerji depolamaktır. Bu görevi glukozdan yağ asidi sentezleyerek veya lipoproteinler ile taşınan yağları depolayarak yerine getirmektedir (68). Yağ dokusunun diğer görevleri arasında yağda eriyen vitaminlerin depolanması ve fiziksel koruma sağlaması da sayılabilir. Son yıllarda bu fonksiyonlarına ek olarak yağ dokusunun, otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olan adipokin ismi verilen molekülleri salgıladığı ve bu adipokinlerin miktarındaki değişikliklerin obezite patogenezinde rol oynadığı belirtilmektedir (Tablo 3 ve 4) (70).

Tablo 3. Obezite ve/veya diyabette düzeyleri artan adipokinler (70)

Adipokin	Dağılım	Fonksiyon	Obezitede artar
Leptin	Ağırlıklı olarak beyaz yağ dokusu, daha az oranda hipotalamus, gastrik epitel, plasenta ve gonadlar tarafından salgılanır.	Enerji alımını, harcanmasını ve beslenme davranışını düzenler. Ayrıca yağ depolanmasını ve insülin sinyalizasyonu da düzenlemektedir.	Obezitede artar. VKİ ile koreledir. Kilo kaybı ile azalır.
Resistin	Çoğunlukla dolaşımdaki makrofajlar ve monositler, daha az oranda ise beyaz yağ dokusu tarafından salgılanır.	Glukoz metabolizmasında, neoglukogenezis ve insülin direncinin düzenlenmesinde rol oynar.	Obezitede artar. Diyabetik hastalarda insülin direnci ile ilişkilidir.
TNFα	Makrofajlar ve adipositler tarafından salgılanır (viseral beyaz yağ dokusu > subkutanöz beyaz yağ dokusu).	İnsülin ve glukoz metabolizmasını etkiler. İnsülin direncini artırır ve lipolizi uyarır.	Obezitede artar. VKİ ile koreledir.
IL-6	Dolaşımdaki düzeylerinin üçte biri ağırlıklı olarak adipositler tarafından eksprese edilir. Makrofajlar, iskelet kası, endotel hücreleri ve fibroblastlarda da eksprese edilir.	İnsülin direnci gelişimindeki rolü tartışmalıdır. Glukoz metabolizmasını etkiler.	Obezitede artar. Adipozite ile koreledir. Kilo kaybı ile azalır. T2DM’de artar.
IL-7	Stromal ve vasküler endotel hücreleri tarafından salgılanır.	Homeostatik immün sitokin. Vücut ağırlığını, yağ dokusu kitlesini ve fonksiyonunu ve insülin sinyalizasyonunu düzenler.	Morbid obez bireylerde artar.
IL-8	Adipositler (viseral beyaz yağ dokusu > subkutanöz beyaz yağ dokusu) ve makrofajlar tarafından salgılanır.	Nötrofil kemotaksisi	Obezitede artar. Yağ kitlesi ve TNF α düzeyleri ile ilişkilidir.
IL-1	Ağırlıklı olarak adipositler ve makrofajlar tarafından salgılanır.	Makrofaj kemotaksisi ve termojenezde rol alır.	Obezitede artar. T2DM'nin öngörüsü
RBP4	Adipositler, makrofajlar ve hepatositler tarafından salgılanır.	İnsülin duyarlılığını, hepatik glukoz çıkışı ve kas insülin sinyalini etkiler.	Obezitede artar. VKİ ve insülin direnci ile koreledir.
MCP-1	Yağ dokusu tarafından salgılanır.	İnsülin duyarlılığını etkiler. Adipoz dokuya makrofaj alımını ve inflamasyonu artırır.	T2DM’de artar.
PAI-1	Beyaz yağ dokusu tarafından eksprese edilir.	Fibrinolitik yolağın güçlü inhibitörüdür.	Obezitede ve T2DM’de artar.
CXCL5	Makrofajlar tarafından salgılanır.	Kastaki insülin sinyalizasyonunu engeller.	Dolaşımdaki düzeyleri insüline dirençli obez bireylerde insüline duyarlı obez bireylerden daha yüksektir ve düşük

			kalorili 4 haftalık diyet sonrasında azalır.
Visfatin	Karaciğer, kas, beyaz yağ dokusu, kemik iliği ve lenfositlerde eksprese edilir.	İnsülin duyarlılığı, insülin sekresyonu ve inflamasyonda rol alır.	Obezitede artar. Visceral adipozite ile koreledir.
Chemerin	Plasenta ve beyaz yağ dokusunda eksprese edilir.	Adiposit gelişimini ve metabolik fonksiyonu düzenler.	Obezite ve T2D’de artar. Vücut yağ, glukoz ve lipid metabolizması ile ilişkilidir.
Vaspin	Beyaz yağ dokusu, hipotalamus, pankreas adacıkları ve deri tarafından salgılanır.	İnsülin duyarlılığını artırır.	Obezite ve T2DM’de artar.

Tablo 4. Obezite ve/veya diyabette düzeyleri azalan adipokinler (70)

Adipokin	Dağılım	Fonksiyon	Obezitede azalır
Adiponektin	Yalnızca yağ dokusu tarafından salgılanır. Erkeklerde daha az üretilir.	İnsülin duyarlılaştırıcı etkisi vardır. İnsülin direncini ve glukoz metabolizmasını düzenler.	Obezitede azalır. VKİ ile negatif korelasyon gösterir. Kilo kaybı ile düzeyleri artar.
IL-10	Monositler, makrofajlar, dendritik hücreler, B ve T hücreleri tarafından salgılanır.	İnsülin duyarlılığını ve glukoz transportunu artırır.	T2DM’de azalır. Kilo kaybıyla birlikte artar.
Omentin	Kalp, akciğer, over ve plasentada eksprese edilir ve ağırlıklı olarak beyaz yağ dokusu tarafından üretilir.	Adipositlere glukoz alımını artırır. Antiinflamatuvar etkiye sahiptir.	Obezitede azalır. Bozulmuş glukoz toleransı ve T2DM’de azalır.

2.3.1. Leptin

Leptin, 7. Kromozom üzerinde bulunan Ob geninin tanımlanmasıyla birlikte adipoz dokudan sekrete edildiği gösterilen ilk proteinlerden biridir (45). Leptin, ağırlıklı olarak beyaz yağ dokusunda üretilen 16 kDa’lık bir polipeptiddir (69). Ayrıca kemik iliği, over, plasenta, mide ve lenfoid doku dahil olmak üzere diğer dokularda da düşük düzeylerde eksprese edilmektedir (70,71). Ancak bu lokal olarak üretilen leptinin fizyolojik fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir.

Leptin ekspresyonu, insülin, glukokortikoidler ve leptinin kendisi de dahil olmak üzere çeşitli hormonlar tarafından düzenlenir (70). Dolaşımdaki leptin düzeyleri, vücut yağ kitlesi ile orantılıdır (72,73) ve ayrıca beslenme durumlarındaki değişikliklere

bağlı olarak dalgalanma göstermektedir (74). Açlıkta plazma leptin düzeyleri azalarak (74), iştahı artırır ve enerji tüketimini azaltır (75).

Santral sinir sisteminin, özellikle de hipotalamusun leptinin esas hedefi olduğuna inanılır ve leptinin obezite karşıtı etkisine aracılık eder (75,76). Leptin, hipotalamusta bulunan reseptörü aracılığıyla enerji tüketimini ve besin alımını düzenler (77).

Adipoz dokudan salınan leptin, hipotalamustaki leptin reseptörüne bağlanır. Leptinin hipotalamik nöronlarda bulunan reseptörüne bağlanması, oreksijenik peptidler olan NPY ve AgRP ekspresyonunu inhibe ederken, anoreksijenik POMC ekspresyonunu uyarmaktadır. POMC, PC1/3 ve karboksipeptidaz E (CPE) enzimleri aracılığıyla posttranslasyonel modifikasyona uğrayarak alfa ve beta-melanosit uyarıcı hormon (α ve β MSH) peptidlerini oluşturur. α ve β MSH, MC3R ve MC4R'e bağlanarak aktivitelerini indükler. MC3R ve MC4R aktivitelerindeki artış, gıda alımında azalmaya ve enerji tüketiminde artışa neden olur. MC4R aktivitesi aynı zamanda nörotrofin reseptörüne (TrkB) bağlanan beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) salınımını uyararak besin alımını ve enerji tüketimini etkilemektedir (Şekil 4) (29).

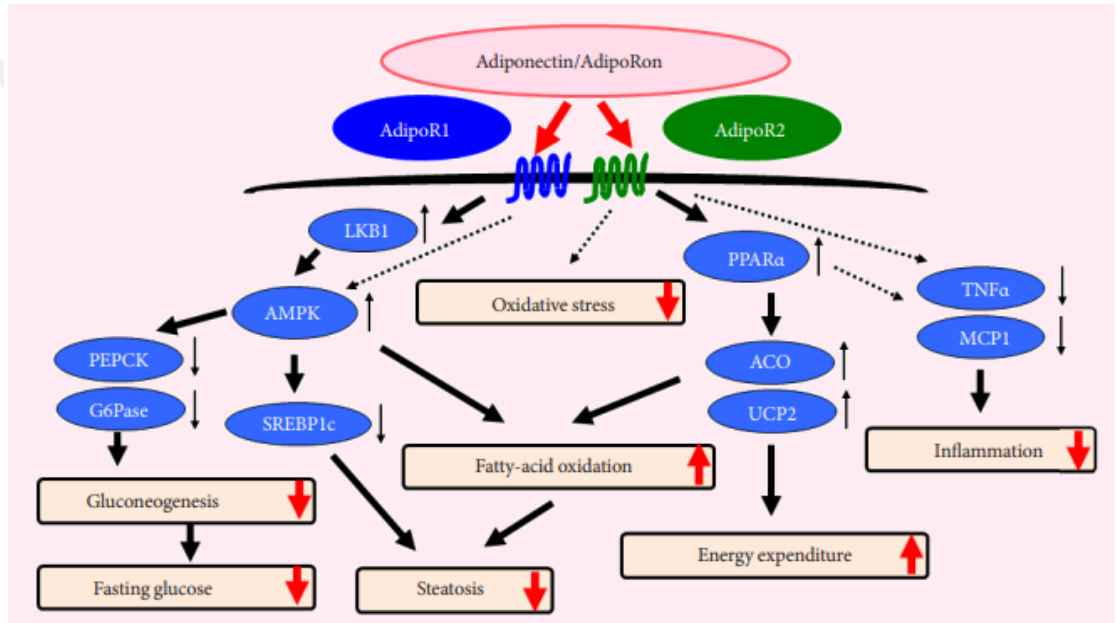
Reseptörüne bağlanan leptin, POMC aktivasyonunun yanı sıra, Janus kinaz / sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (JAK / STAT) sinyalizasyonunu da aktive eder. Aktive STAT3, enerji homeostazı ile ilgili hedef genlerin aktivasyonu ile birlikte leptinin anoreksijenik etkisine aracılık eder (Şekil 4) (29).

2.3.2. Adiponektin

Adiponektin, yağ dokusunda eksprese edilen 30 kDa ağırlığında bir adipokindir (78). Plazmada 3 ana oligomerik formda bulunur: düşük molekül ağırlıklı (LMW) trimer, orta molekül ağırlıklı (MMW) heksamer ve yüksek moleküler ağırlıklı (HMW) 12- ila 18-mer (79). Yapılan araştırmalar, HMW adiponektinin insülin direnci ve metabolik sendromu daha iyi öngördüğünü göstermektedir (79,80).

Adiponektinin 2 reseptörü tanımlanmıştır: AdipoR1 primer olarak iskelet kasında,

AdipoR2 ise primer olarak hepatik dokularda bulunur (81). Adiponektinin AdipoR1 reseptörüne bağlanması, adenosin monofosfat ile aktive olan protein kinaz (AMPK) aktivasyonu aracılığıyla glukoneogenezi azaltır ve lipid katabolizmasını artırır. AdipoR2 reseptörüne bağlanması ise, peroksizom proliferator aktive reseptör alfa (PPAR α)'yı aktive ederek eşleşmemiş protein-2 (UCP-2) ve açıl-CoA oksidaz (ACO) gibi yağ asidi oksidasyonunda ve enerji harcanmasında görev alan genlerin ekspresyonunu artırır (Şekil 10) (82,83).



Şekil 5. Adiponektinin karbonhidrat ve lipid metabolizması üzerine etkisi (83).

Adiponektinin ana etkisi yağ ve glukoz metabolizması üzerinedir. Glukoneogezde görevli enzimleri inhibe ederek endojen glukoz üretimini sınırlaması, insülin duyarlılığını artırması, karaciğerde ve kasta yağ asidi oksidasyonunu artırması sayesinde kan glukoz ve serbest yağ asitleri düzeylerinin azalmasını sağlamaktadır (84).

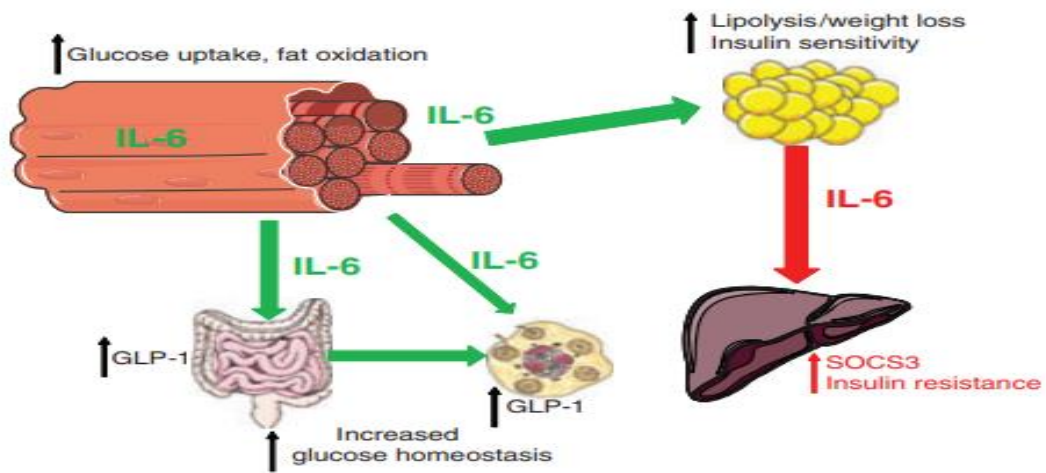
Besin alımını ve vücut ağırlığını düzenleyen adiponektin düzeylerinin, kilo kaybı ile birlikte arttığı, obezite ve insülin direncinde ise azaldığı gösterilmiştir (85,86).

Adiponektin/leptin (A/L) oranının, adipoz doku disfonksiyonunun bir göstergesi olduğu ve tek başına adiponektin, leptin ve hatta insülin direncinin temsilcisi olan homeostaz model değerlendirmesi-insülin direncine (HOMA-IR) göre insülin direnciyle daha yakın ilişkili olduğu öne sürülmektedir (87).

Adiponektin, antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Miyelomonositik progenitörlerin olgunlaşmasını, makrofaj-köpük hücre transformasyonunu, makrofajlarda TLR aracılı NF- κ B aktivasyonunu inhibe eder. Antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10 düzeyini artırır, proinflamatuvar IL-6, TNF- α ve CRP düzeylerini azaltır ve aynı zamanda reaktif oksijen ürünlerinin oluşumunu da engellemektedir (88).

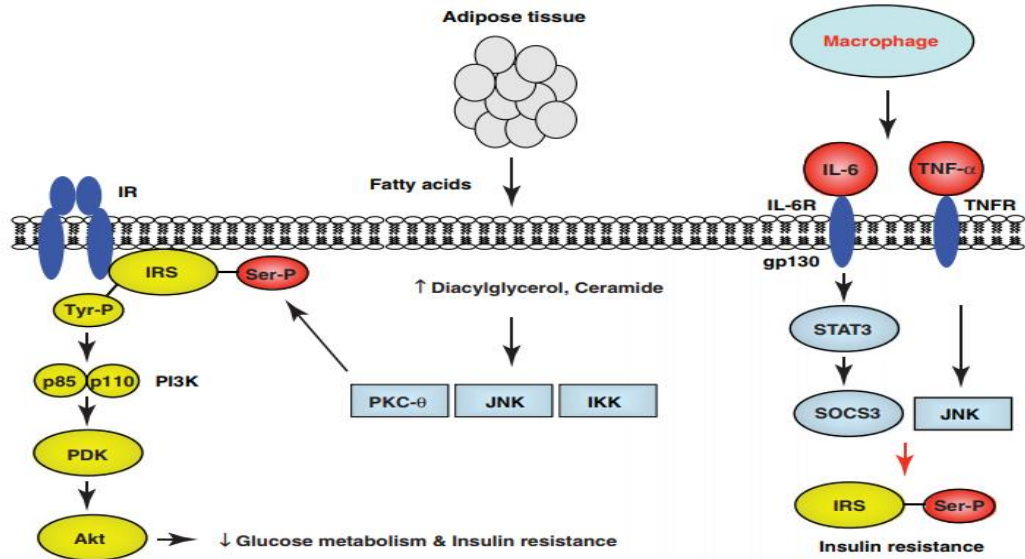
2.3.3. İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6, inflamasyon, hematopoez, immün yanıtlar ve konakçı savunma mekanizmalarının düzenlenmesinde önemli role sahip olan pleiotropik bir sitokindir (89). IL-6, beyaz yağ dokusu, iskelet kası ve karaciğer tarafından salgılanır (90,91). Sağlıklı bireylerde dolaşımdaki IL-6'nın üçte biri yağ dokusundan kaynaklandığı için IL-6 bir adipokin olarak kabul edilir. IL-6 ekspresyonu vücut kitlesi, bel çevresi ve serbest yağ asidi düzeylerinin artışı ile korelasyon gösterir (92).



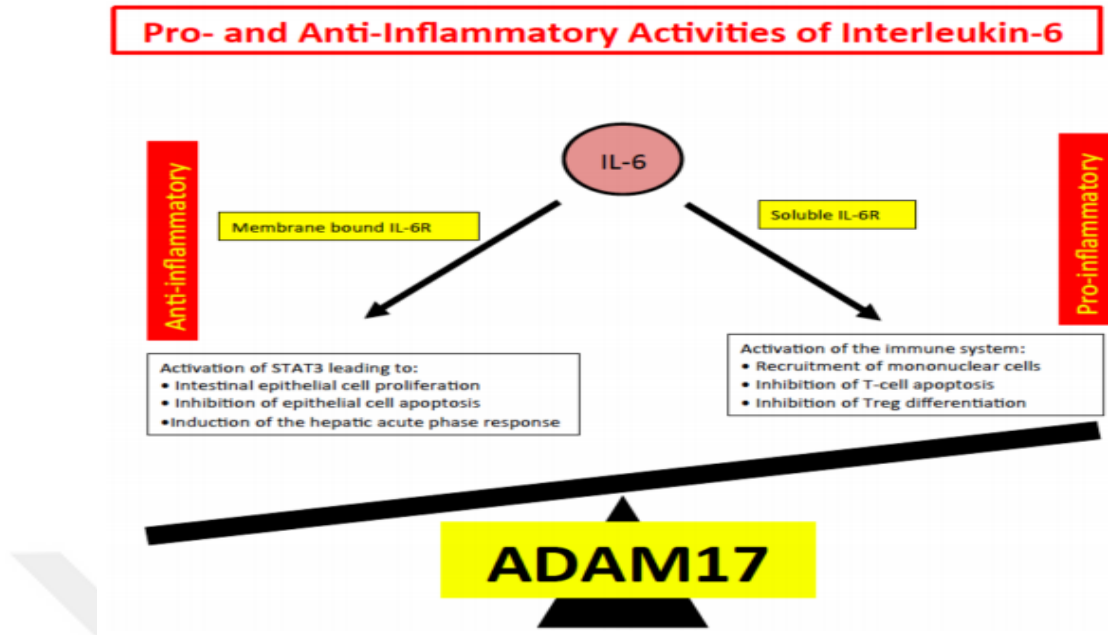
Şekil 6. Metabolizmada IL-6'nın kompleks rolü (93).

IL-6, hem pro hem de antiinflamatuvar bir sitokindir. IL-6'nın doku ve metabolik duruma bağlı olarak dual fonksiyona sahip olduğu görülmektedir. İskelet kasından salınan IL-6, vücut yağını azaltmak için lipoliz ve yağ oksidasyonunu artırır, insülin duyarlılığını artırır, iskelet kasına glukoz alımını ve AMPK aracılı yağ asidi oksidasyonunu artırır, bağırsak ve pankreastan glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) salınımını artırarak insülin sekresyonunu uyarır ve aynı zamanda antiinflamatuvar etkiye sahiptir (Şekil 11) (93,94).



Şekil 7. Obezitede IL-6 aracılı insülin direnci gelişimi (95).

Obezitede yağ dokusundaki makrofajlar tarafından salınan IL-6 ise, insülin bağımlı reseptör otofosforilasyonu ve IRS-1 tirozin fosforilasyonunu inhibe eden sitokin sinyal baskılayıcı 3 (SOCS3)'ü upregüle ederek insülin direncine yol açar ve proinflamatuvar etki gösterir (Şekil 12) (93,96,97).



Şekil 8. IL-6'nın pro ve antiinflamatuvar etkileri (98).

IL-6'nın antiinflamatuvar etkileri arasında, intestinal epitel hücrelerinin proliferasyonu, epitel hücre apoptozisinin inhibisyonu ve hepatik akut faz yanıtının uyarılması yer almaktadır. Bu etkileri membrana bağlı IL-6R üzerinden STAT3 aktivasyonu aracılığıyla ortaya çıkarmaktadır. Proinflamatuvar etkileri ise, soluble IL-6R üzerinden mononükleer hücrelerinin alınması, T hücre apoptozisinin inhibisyonu ve düzenleyici T hücre farklılaşmasının inhibisyonunu içermektedir (Şekil 13) (98).

2.3.4. İnterlökin-10 (IL-10)

IL-10, proinflamatuvar sitokinlerin sentezini ve aktivitesini inhibe eden ve TLR aracılı inflamasyonu önleyen yardımcı T hücresi (Th2)-tipi sitokindir (99). Monositler, dendritik hücreler, lenfositler, makrofajlar ve T hücreleri gibi çeşitli immünolojik hücreler tarafından üretilen proinflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin güçlü inhibitörü olan pleiotropik bir sitokindir (100).

IL-10'un antiinflamatuvar etkileri, sitokin sentezinin (örn., TNF- α , IL-6) ve bu sitokinlerin hedef hücreler üzerindeki biyolojik aktivitelerinin inhibisyonu aracılığıyla ortaya çıkmaktadır. (101). IL-10, sitokin üretiminin ve doku faktörü ekspresyonunun

azalmasına, matriks metalloproteinazın inhibe edilmesine ve lenfositlerin Th2 fenotipine geçişinin artmasına yol açarak bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde antiinflamatuvar etki gösterir (102).

Obezitede proinflamatuvar sitokinlerin ve CRP gibi inflamasyon belirteçlerinin dolaşımda arttığı gösterilmiş olmasına rağmen, IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin rolü çok fazla bilinmemektedir. Obezitede yağ dokusundaki kronik inflamasyondan kaynaklanan proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe etme etmek amacıyla IL-10 düzeylerinde artış görüldüğü öne sürülmektedir (100).

Bozulmuş glukoz toleransı, T2DM ve metabolik sendromda IL-10 düzeylerinde azalma görüldüğü ve insülin direncinin dolaşımdaki IL-10 düzeylerinin ana belirleyicisi olduğu belirtilmektedir (100,103).

2.3.5. Yüksek duyarlılıklı C-Reaktif Protein (hsCRP)

Tillet ve Francis tarafından 1930 yılında, pnömokokal pnömonili hastalarda *Streptococcus pneumoniae* hücre duvarı C-polisakkariti ile presipitasyon veren bir protein bulmuşlar ve buna CRP adını vermişlerdir (104). CRP, birbirine non-kovalent bağlı, beş özdeş alt birimden meydana gelen, kalsiyum bağımlı ligand bağlayıcı plazma proteinlerinden pentaksin ailesinden bir akut faz proteindir. CRP, hepatositlerde ve vasküler düz kas, aterosklerotik plaklar gibi ekstrahepatik dokularda sentezlenmektedir (105-108).

Farklı özelliklere sahip iki CRP tipi vardır: pCRP (pentamer) ve mCRP (monomer). CRP dolaşımda pentamer formunda bulunur. mCRP, patolojik süreçlerde (doku nekrozu, travma, enfeksiyon) aktive olan hücreler tarafından pCRP'nin ayrışmasıyla ortaya çıkmaktadır. pCRP, hem pro hem de antiinflamatuvar etkilere; mCRP ise ağırlıklı olarak proinflamatuvar ve protrombotik etkiye sahiptir (108,109).

Nötrofil ve makrofaj gibi inflamatuvar hücreler tarafından salınan IL-6, IL-1 ve TNF α , hepatositlerden CRP sekresyonunu indükler (110). CRP, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Proinflamatuvar etkiyi, kompleman sisteminin

aktivasyonu, doku faktörü ve inflamatuvar sitokinlerin monositlerden indüksiyonu yoluyla ortaya çıkarmaktadır (111). Kalsiyum varlığında mikrobiyal polisakkaritlerde bulunan fosfokolin parçalarına bağlanarak konak savunmasına, nekrotik ve apoptotik hücrelerin temizlenmesine imkân sağlayarak ise antiinflamatuvar etki gösterir (112).

Obez bireylerde artmış IL-6 konsantrasyonu, artmış serum CRP düzeyleri ile birlikte bulunur (113). CRP plazma düzeyi arttıkça kardiyovasküler hastalıklara sebep olduğu bilinmektedir. Bu bulgular obez bireylerde kardiyovasküler hastalık artışının sebebini yansıtabilir (114,115). VKİ artışı ile birlikte CRP düzeyinde gözlenen yükselmenin nedeni tam olarak bilinmemekle beraber çeşitli açıklamalar yapılabilir. İlki; obezlerde subklinik ve kronik hastalıklara sekonder olarak plazma CRP düzeyi yüksek tespit edilebilir. İkincisi; obezite, inflamatuvar bir komponent olarak tarif edilebilir ve burada gelişen inflamasyona bağlı olarak CRP yükselebilir (116).

CRP düzeyleri ayrıca insülin, glukoz, glikolize hemoglobin ve diyabet ile pozitif bir ilişki içindedir. Obez bireylerde CRP düzeyinin artması morbiditeyi ve mortaliteyi arttıran bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (114,115,117).

2.4. Galektinler

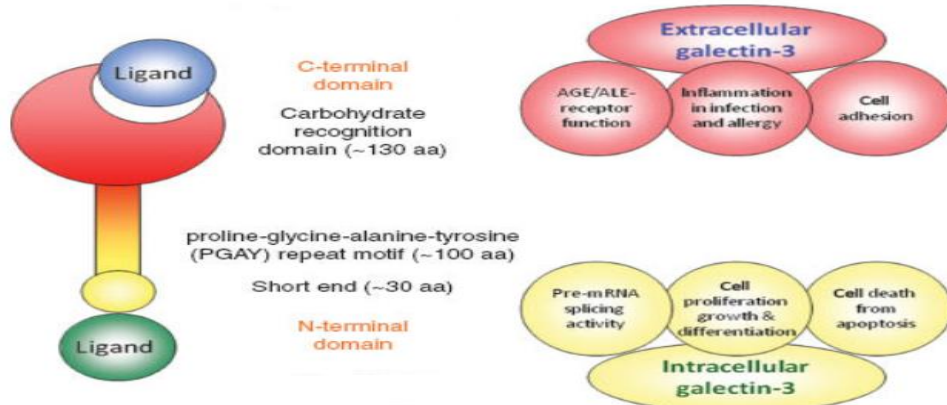
Galektinler, tüm organizmalarda en yaygın olarak ifade edilen lektin sınıfı arasındadır. Bu zamana kadar 15 memeli galektini tespit edilmiştir ve bunların tamamı ~ 130 amino asitlik bir karbonhidrat tanıma alanı (CRD) içermektedir. CRD'lerin sayısına ve organizasyonuna göre, galektin ailesinin üyeleri üç alt tipe ayrılmıştır: prototip grubu, kimera grubu ve tandem tekrar grubu (Şekil 14) (5). Galektin-3, tek omurgalı kimera tipi galektin olup, hem lektin hem de nonlektin domainine sahiptir (118).

Classification	Structure
Proto-type Galectin-1, -2, -5, -7, -10, -11, -13, -14 and -15	 One CRD that can dimerize
Chimera-type Galectin-3	 One CRD connected with a non-lectin domain
Tandem repeat-type Galectin-4, -6, -8, -9 and -12	 Two distinct CRDs

Şekil 9. Galektin ailesinin üyeleri (5).

2.4.1. Galektin-3

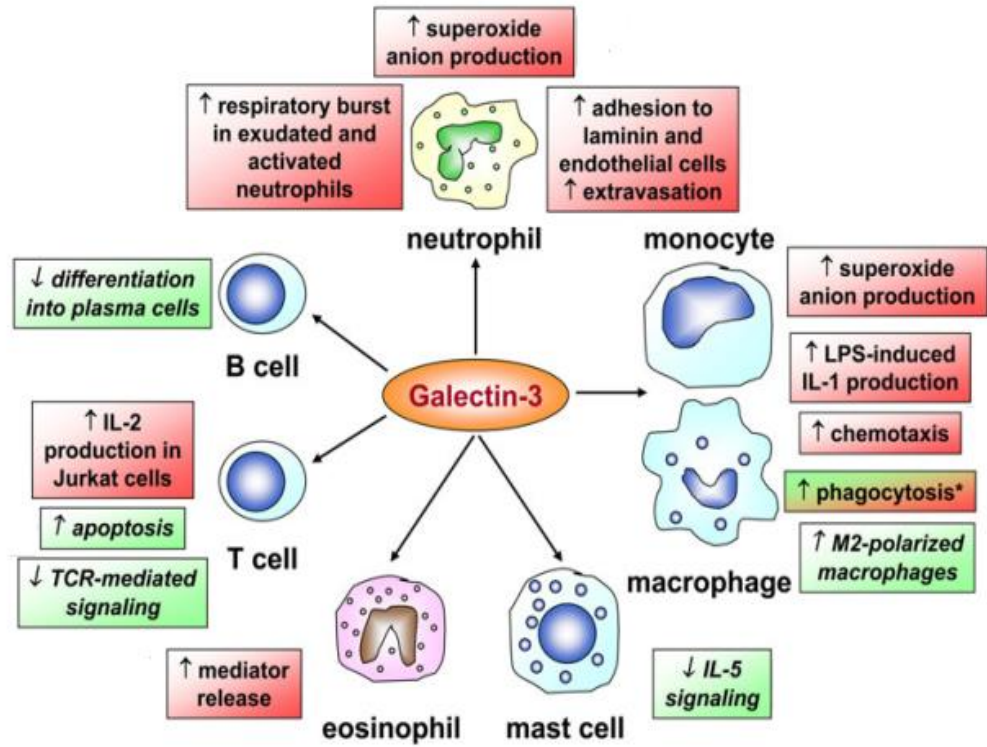
Galektin-3, β -galaktozid bağlayan lektin ailesinin bir üyesi olup, LGALS3 geni tarafından kodlanır (119). Galektin-3'ün molekül ağırlığı yaklaşık 30 kDa'dur. CRD içeren C-terminal ve prolin-glisin-alanin-tirozin açısından zengin tekrar motifi içeren N-terminal bölgesi olmak üzere iki alanı mevcuttur (Şekil 15) (120,121).



Şekil 10. Galektin-3'ün yapısı ve fonksiyonu (122).

Galektin-3, birçok doku ve hücrede hücre yüzeyinde, nükleusta, sitoplazmada veya ekstrasellüler alanda bulunabilmektedir. Hücre içi dağılımı, hücre döngüsüne bağlıdır ve bölünmeyen hücrelerin sitoplazmalarında, bölünen hücrelerin de nükleuslarında bulunmaktadır (123).

Galektin-3, CRD vasıtasıyla ekstraselüler matriks (ECM) ve hücre yüzey glikoproteinlerinin β -galaktoz kalıntılarıyla etkileşime girer. NH-terminal ucunun spesifik yapısı sayesinde pentamerlere kadar multimerik yapılar oluşturabilmektedir (124,125). Galektin-3'ün bu yapısal özellikleri, hücre dışı ve hücre içi proteinlere bağlanması yoluyla çeşitli hücre fonksiyonlarına katılmasını ve geniş spektrumlu biyolojik yanıt modifikatörü olmasını sağlamaktadır (126,127).



Şekil 11. Galektin-3'ün proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkileri (126).

Galektinlerin büyük bir kısmı antiinflamatuvar olmasına rağmen, galektin-3, immün/inflamatuvar süreçlerin dual modülasyonunda rol almaktadır. Galektin-3'ün hücrenin tipine, hücresel lokalizasyonuna ve patofizyolojik duruma bağlı olarak hem

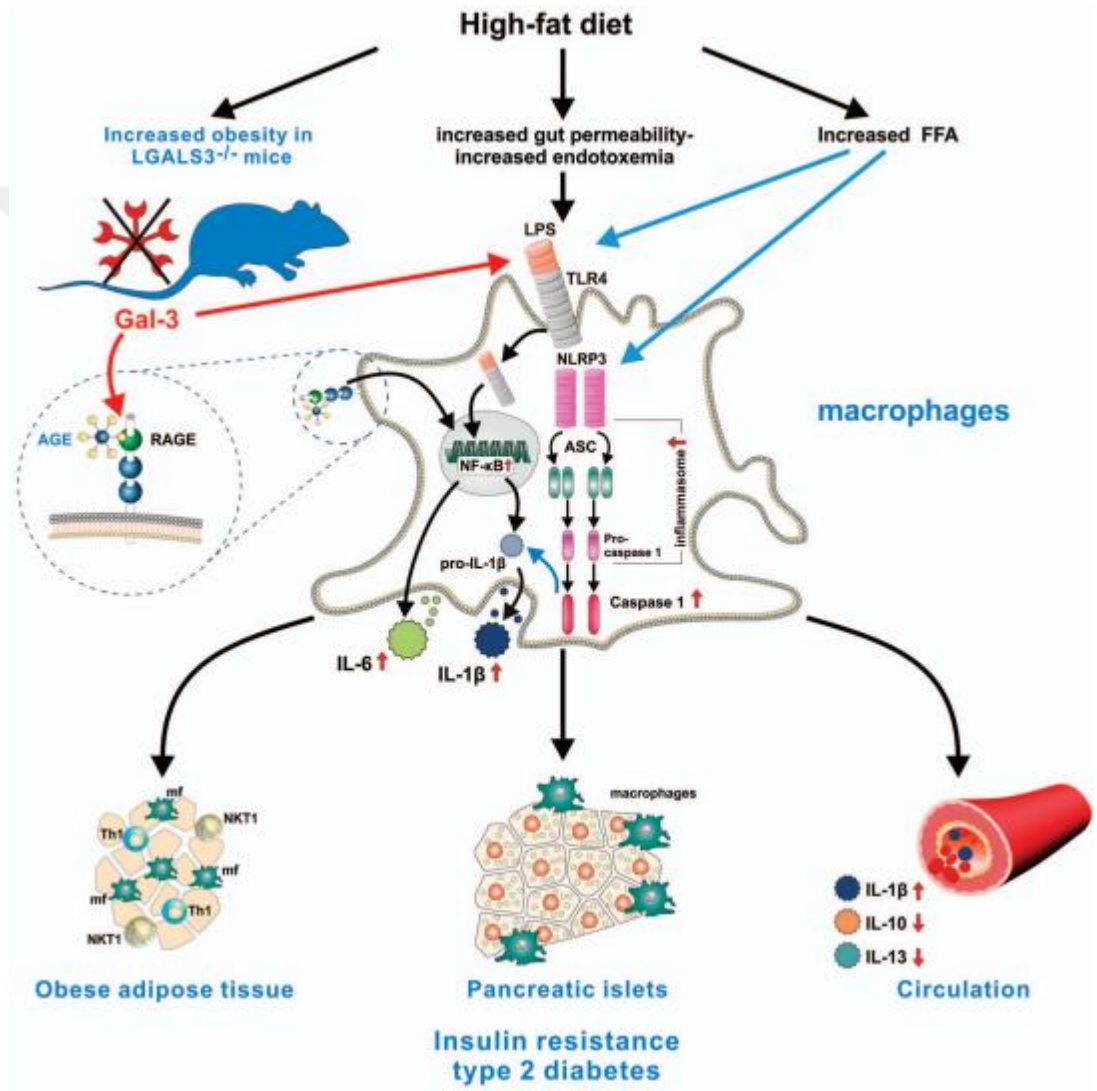
pro hem de antiinflamatuvar rol aldığı bilinmektedir (Şekil 16) (126,128).

Galektin-3, akut inflamasyonda konakçı savunmasının önemli bir bileşenidir ve mikrobiyal enfeksiyonlara karşı yanıtın başlamasını teşvik eder ve otokrin/parakrin etki mekanizması ile immün/inflamatuvar hücreleri etkileyebilir (128). Mikroorganizmaların tanınması, nötrofillerin laminin ve endotel hücrelerine adezyonu, monosit ve makrofajların kemoatraksiyonunu içeren başlangıç fazına (129-131), nötrofil ve monositlerde solunum patlaması gibi hücresel efektör fonksiyonların ve fagositozun indüksiyonuna (132-135) ve apoptotik hücre ölümünün modülasyonuna (135,136) dahil olması nedeniyle galektin-3 inflamasyonun akut fazını desteklemektedir. Başlangıç fazına ekstraselüler galektin-3 aracılık ederken, sonraki olayların intraselüler galektin-3 ile modüle edildiği bilinmektedir. Mast hücreleri tarafından mediatör salınımını indükleyerek alerjik reaksiyonlara da katılmaktadır (137).

Ancak, diyabet ve obezite ile karakterize kronik inflamasyonda galektin-3, doku hasarını sınırlayan bazı etkiler gösterir. Galektin-3, T hücre apoptozunun uyarılmasını (138), T hücre büyümesi ve Th1 diferansiyasyonunun inhibisyonunu (139), T hücre reseptörü aracılı T hücre aktivasyonunun downregülasyonunu (124), lipopolisakkarit aracılı inflamasyonunun inhibisyonunu (140), alternatif makrofaj aktivasyonunun indüksiyonunu (141) ve apoptotik nötrofillerin makrofajlar tarafından fagositozunu (142) sağlayarak antiinflamatuvar etkiler ortaya çıkarmaktadır.

Hücre yüzeyindeki ve dolaşımdaki galektin-3, diyabetin uzun dönem komplikasyonlarının ve obezitenin patogenezinde önemli bir rol oynadığı bilinen AGE ve ileri lipoksidasyon son ürünleri (ALE) için bir reseptör görevi görür (143). AGE/ALE, çeşitli mekanizmalar yoluyla metabolik bozukluklarda birikmektedir: (i) hiperglisemi ve/veya hiperlipidemi nedeniyle, artmış karbonhidrat ve/veya lipid substratı varlığı; (ii) glukoz, Amadori ürünleri veya lipidlerin oksidasyonuna neden olan artmış oksidatif metabolizma; (iii) glikoliz ve poliol yolağı (hücre içi glikasyon) ile glukoz akışının artmasına bağlı olarak, glukoz dışındaki indirgen şekerlerin

birikimi ile artmış nonoksidatif metabolizma ve bunun sonucunda üretilen AGE prekürsörü metilglioksal ve (iv) karaciğer hastalığı ve böbrek yetmezliği gibi komplikasyonların varlığına bağlı olarak muhtemelen karaciğer/böbrek klirensinin azalması ve detoksifiye enzimlerin kofaktörlerinin tüketiminden kaynaklanan bozulmuş detoksifikasyon (144,145).



Şekil 12. İnflamasyonda Galektin-3 ve AGE'nin rolü (146).

AGE'nin reseptörü olan RAGE'ye bağlanması ile uyarılan hücre içi sinyal yolları NF-κB'yi aktive eder. NF-κB'nin aktivasyonu ise inflamatuvar sitokinlerin, adezyon moleküllerinin ve çeşitli mediyatörlerin ekspresyonunu sağlar (Şekil 17) (9,146).

Galektin-3, AGE reseptörlerinden biri olup (AGE-R3), AGE'lerin bağlanması, internalizasyonu ve degradasyonunu sağlayarak diğer AGE reseptörlerinin (RAGE gibi) tersine AGE'nin indüklediği doku hasarından korur (10).

Galektin-3 ablasyonu yapılan farede, AGE'nin reseptörü olan RAGE'ye bağlanması ile NF-κB aktivasyonu sonucunda inflamatuvar sitokinler, adezyon molekülleri ve çeşitli mediyatörlerin ekspresyonunun gerçekleştiği gösterilmiştir (146).

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında obezitede, galektin-3 düzeylerinde artış mevcut olup, obezite sınıflarının galektin-3 düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmediği; adipozite (VKİ, bel/kalça oranı) ve inflamasyon (IL-6 ve CRP) ile galektin-3 düzeyleri arasında pozitif bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir (17,19,147-149).

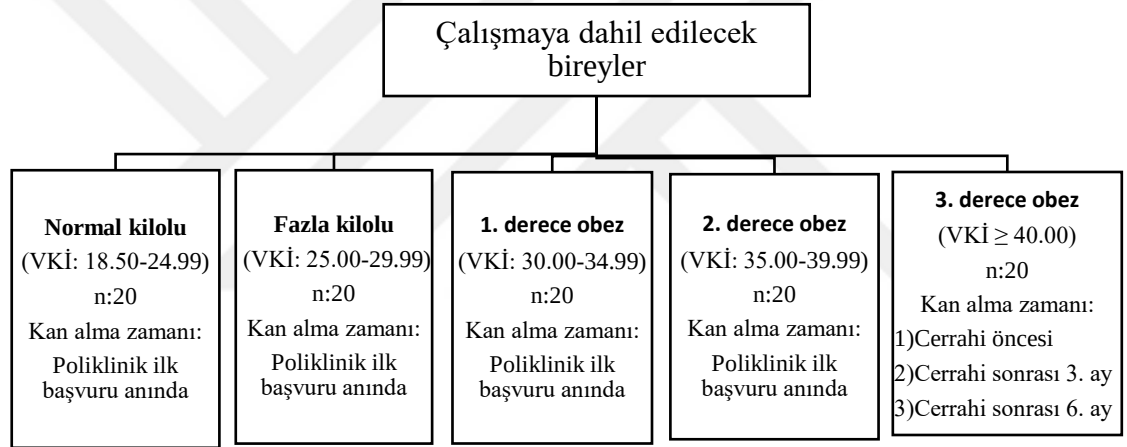
3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Nisan 2017 – Nisan 2018 tarihleri arasında S.B. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya, Genel Cerrahi ve Obezite Kliniğinin iş birliği ile gerçekleştirildi.

Çalışma için S.B. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 18.08.2016 tarihli 11 karar no'lu etik kurul onayı alındı.

3.1. Hasta ve kontrol gruplarının özellikleri

Çalışmaya Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği tarafından SG uygulanan 3. derece obez (ağır = morbid obez) ($VKİ \geq 40.00 \text{ kg/m}^2$) 20 hasta ile Obezite Kliniği tarafından takibi yapılan benzer yaş ve cinsiyet dağılımına sahip 20şer normal kilolu ($VKİ=18.50-24.99 \text{ kg/m}^2$), fazla kilolu ($VKİ=25.00-29.99 \text{ kg/m}^2$), 1. derece obez ($VKİ=30.00-34.99 \text{ kg/m}^2$) ve 2. derece obez ($VKİ=35.00-39.99 \text{ kg/m}^2$) olan 18-60 yaş arasındaki toplam 100 gönüllü dahil edildi.



Dışlama kriterleri

- 18 yaşından küçük veya 60 yaşından büyük gönüllü
- Cerrahi sonrası düzenli takibe gelmeyen hastalar
- SG sonrası komplikasyon gelişen vakalar
- Gebelik, lohusalık döneminde olanlar
- Cerrahi öncesi ve sonrası malignitesi, enfeksiyöz veya inflamatuvar hastalığı, psikiyatrik hastalık (depresyon gibi), Tip I diabetes mellitus ve tiroid hastalığı olanlar
- İnflamasyon belirteçlerini etkileyebilecek düzenli ilaç kullanımı (antiinflamatuvar, immünsüpresif gibi) olanlar
- Anesteziyi engelleyecek yüksek kardiyak ve solunum riski olanlar

Daha önce yapılan araştırmalardaki (17) galektin-3'e ait etki katsayılarına dayanılarak yapılan optimal örneklemin belirlenmesi sonucunda her bir grup için en az 16 katılımcı sayısının %80 istatistiksel güç sağlayabileceği görüldü.

Bütün katılımcılara çalışma hakkında bilgi verildi ve aydınlatılmış onamları alındı. Gönüllülerin rutin kontrolleri sırasında klinisyen hekimler tarafından yapılan antropometrik ölçümleri hastane bilgi sisteminden temin edildi.

3.2. Biyokimyasal Ölçümler

Normal kilolu, fazla kilolu, 1. derece obez ve 2. derece obez bireylerin rutin poliklinik kontrolleri sırasında ve 3. derece obez olup SG operasyonu geçiren hastaların cerrahi öncesi, cerrahi sonrası 3. ay ve 6. ay kontrollerinde en az 8 saatlik açlık sonrası venöz kanları alındı. HbA1c için K₃ EDTA içeren (Becton Dickinson (BD) Vacutainer® K₃E 3.6 mg, 2 mL, Katalog no:367836, Plymouth, UK) tüplere alınan kanlar 8-10 kez alt-üst edildi. Glukoz, total kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterol, insülin, hsCRP, galektin-3, IL-6, IL-10, adiponektin ve leptin düzeyleri için ise jelli pıhtı aktivatörlü (BD Vacutainer® SST-II™ Advance, 5 mL, Katalog no:367955,

Plymouth, UK) tüplere venöz kanlar alındı ve 5-6 kez alt-üst edilip pıhtılaşması için oda sıcaklığında 30 dk bekletildi ve ardından 1500 x g'de 10 dk santrifüj edildi. Hemolizli, ikterik veya lipemik numuneler çalışma dışı bırakıldı. Elde edilen serum örnekleri ependorf tüplerine aktararak -80°C'de en fazla 12 ay süreyle muhafaza edildi. HbA1c düzeyleri Premier Hb9210 (Trinity Biotech, Bray, Ireland), glukoz, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL, hsCRP düzeyleri AU 5800 (Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA), insülin düzeyleri ise DXI 800 (Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA) cihazında analiz edildi. İnsülin direncini yansıtan HOMA-IR değeri: açlık kan glukozu (mg/dL) x açlık insülin düzeyi (μU/mL) / 405 formülü ile hesaplandı. HOMA-IR ≥ 2.5 ise insülin direnci olarak kabul edildi. Galektin-3, IL-6, IL-10, adiponektin ve leptin düzeyleri Rayto enzim bağlı immunsorbent analiz (ELISA) okuyucusunda (Rayto Life and Analytical Sciences Co., Ltd., Shenzen, China) 450 nm'de ölçüldü. İnsülin direnci ve yağ dokusu disfonksiyonu ile ilişkili olan A/L oranı hesaplandı.

3.2.1. Glukoz Ölçümü

Glukoz ölçümü, enzimatik yöntem ile gerçekleştirildi. Bu yöntemde glukoz, adenosin trifosfat (ATP) ve magnezyum iyonlarının mevcudiyetinde heksokinaz tarafından, glukoz-6-fosfat ve adenosin difosfat (ADP) açığa çıkaracak şekilde fosforillenir. Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz, glukoz-6-fosfatı spesifik olarak glukonat-6-fosfata oksidize eder ve NAD^+ eş zamanlı olarak NADH'ye indirgenir. 340 nm'deki absorbans artışı numunedeki glukoz konsantrasyonu ile orantılıdır.

Glukoz düzeyi ölçümünde, Glucose (Katalog no: OSR6221, Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA) kiti kullanıldı. Kitin ölçüm aralığı 10-800 mg/dL, tespit edilebilen en düşük düzey ise 0.72 mg/dL idi. 41, 107 ve 335 mg/dL'deki çalışma içi varyasyon katsayıları (%CV) sırasıyla %2.30, %1.54 ve %0.67; toplam %CV ise sırasıyla %4.15, %3.41 ve %1.90 idi.

Referans aralığı: 74-106 mg/dL

3.2.2. Total Kolesterol Ölçümü

Total kolesterol ölçümü, enzimatik yöntem ile gerçekleştirildi. Bu yöntemde, numunedeki kolesterol esterleri kolesterol esterase tarafından hidrolize edilir. Açığa çıkan serbest kolesterol, kolesterol oksidaz tarafından kolesten-3-one'ye okside edilirken, eş zamanlı olarak hidrojen peroksit açığa çıkar. Hidrojen peroksitin peroksidaz enzimi varlığında 4-aminoantipirin ve fenol ile oksidatif olarak bağlanmasıyla kırmızı kinonimin boyası oluşur ve 540/600 nm'deki absorbanstaki artış spektrofotometrik olarak ölçülür.

Total kolesterol düzeyi ölçümünde, Cholesterol (Katalog no: OSR6116, Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA) kiti kullanıldı. Kitin ölçüm aralığı 20-700 mg/dL, tespit edilebilen en düşük düzey ise 2.7 mg/dL idi. 118, 228 ve 432 mg/dL'deki çalışma içi %CV sırasıyla %0.91, %0.72 ve %0.72; toplam %CV ise sırasıyla %1.06, %1.45 ve %1.13 idi.

Referans aralığı: 110-199 mg/dL

3.2.3. Trigliserid Ölçümü

Trigliserid ölçümü, enzimatik yöntem ile gerçekleştirildi. Numunedeki trigliseridler, lipoprotein lipaz tarafından gliserol ve yağ asitlerine hidrolize edilir. Daha sonra gliserol, gliserol kinaz tarafından katalize edilen bir reaksiyonla ATP tarafından gliserol-3-fosfat fosforile edilir. Gliserol-3-fosfat daha sonra gliserol fosfat oksidaz tarafından dihidroksiaseton fosfat ve hidrojen peroksit'e dönüştürülür. Oluşan hidrojen peroksit, peroksidaz varlığında 4-aminofenazon N,N-bis (4-sulfobutil)-(3,5dimetilanilin) ve disodyum tuzu ile reaksiyona girmesiyle kırmızı kinonimin boyası oluşur. 660/800 nm'de absorbanstaki değişim numunenin trigliserid içeriğiyle orantılıdır.

Trigliserid düzeyi ölçümünde, Triglyceride (Katalog no: OSR61118, Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA) kiti kullanıldı. Kitin ölçüm aralığı 10-1000 mg/dL, tespit edilebilen en düşük düzey ise 0.88 mg/dL idi. 42, 379 ve 903 mg/dL'deki

Çalışma içi %CV sırasıyla %1.06, %0.72 ve %0.79; toplam %CV ise sırasıyla %1.76, %1.03 ve %1.46 idi.

Referans aralığı: 30-200 mg/dL

3.2.4. Direkt LDL-kolesterol lümü

LDL-kolesterol ölçümü, enzimatik yöntem ile gerçekleştirildi. 1. kitteki koruyucu bir ajan, LDL'yi enzimatik reaksiyonlardan korur. LDL olmayan tüm lipoproteinler, kolesterol esteraz ve kolesterol oksidazla reaksiyona girmesi ile oluşan hidrojen peroksit 1. kitteki katalaz tarafından parçalanır. 2. kit eklendiğinde koruyucu reaktif, sodyum azid tarafından inaktive edilerek LDL'den ayrılır. Serbest kalan LDL'nin, kolesterol esteraz ve kolesterol oksidazla reaksiyona girerek parçalanması sırasında oluşan hidrojen peroksitin, peroksidaz enzimi varlığında 4-aminoantipirin ve N-Etil-N-(2-hidroksi-3-slfopropil)-3,5-dimetoksi-4floroanilin ile reaksiyona girmesiyle mavi renkli boya oluşur. 600/700 nm'de absorbanstaki değişim numunenin LDL-kolesterol içeriğiyle orantılıdır.

LDL-kolesterol düzeyi lümnde, LDL-Cholesterol (Katalog no: OSR6283, Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA) kiti kullanıldı. Kitin lüm aralığı 10-400 mg/dL, tespit edilebilen en düşük düzey ise 0.46 mg/dL idi. 60, 101 ve 143 mg/dL'deki çalışma içi %CV sırasıyla %2.26, %1.36 ve %1.76; toplam %CV ise sırasıyla %2.71, %2.34 ve %2.68 idi.

Referans aralığı: 62-129 mg/dL

3.2.5. HDL-kolesterol lümü

HDL-kolesterol ölçümü, enzimatik yöntem ile gerçekleştirildi. Anti insan-β-lipoprotein antikoru HDL dışındaki lipoproteinlere bağlanır. Numunedeki HDL-kolesterolün, kolesterol esteraz ve kolesterol oksidazla reaksiyona girmesi ile oluşan hidrojen peroksitin peroksidaz enzimi varlığında 4-aminoantipirin ve N-Etil-N-(2-hidroksi-3-slfopropil)-3,5-dimetoksi-4floroanilin ile reaksiyona girmesiyle mavi

renkli boya oluşur. 600/700 nm’de absorbanstaki değişim numunenin HDL-kolesterol içeriğiyle orantılıdır.

HDL düzeyi ölçümünde, HDL-Cholesterol (Katalog no: OSR6287, Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA) kiti kullanıldı. Kitin ölçüm aralığı 2-180 mg/dL, tespit edilebilen en düşük düzey ise 0.08 mg/dL idi. 27, 42 ve 80 mg/dL’deki çalışma içi %CV sırasıyla %0.85, %0.62 ve %0.61; toplam %CV ise sırasıyla %1.92, %1.69 ve %1.32 idi.

Referans aralığı: 40-60 mg/dL

3.2.6. hsCRP Ölçümü

hsCRP ölçümü, immünotürbidimetrik yöntem ile yapıldı. Numunedeki CRP, lateks partiküllerinin üzerini kaplamış anti-insan CRP antikorları ile reaksiyona girerek çözünmeyen agregatlar oluşturur. Bu agregatların 570 nm’deki absorbansı numunedeki CRP konsantrasyonu ile orantılıdır.

hsCRP düzeyi ölçümünde CRP Latex (Katalog no: OSR6299, Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA) kiti kullanıldı. Kitin kalibratör aralığı 2.5-160 mg/L, tespit edilebilen en düşük düzey ise 0.07 mg/L idi. 0.23, 9.70 ve 48.28 mg/L’deki çalışma içi %CV sırasıyla %5.73, %0.92 ve %0.73; toplam %CV ise sırasıyla %5.76, %1.94 ve %1.50 idi.

Referans aralığı: <1 mg/L

3.2.7. İnsülin ölçümü

İnsülin ölçümü, paramanyetik partikül kemilüminesans immünoanaliz yöntemi ile yapıldı. Numunedeki insülin, paramanyetik partiküllerin üzerini kaplamış monoklonal anti-insülin antikorlarına bağlanırken, monoklonal anti-insülin alkalın fosfataz konjugatı insülin molekülündeki farklı bir antijenik bölge ile reaksiyona girer. Ardından kemilüminesans substrat Lumi-Phos* 530 kaba eklenir ve reaksiyonun oluşturduğu ışık bir luminometre kullanılarak ölçülür. Işık üretimi, örnekteki insülin

konsantrasyonuyla doğru orantılıdır.

İnsülin düzeyi ölçümünde Access Ultrasensitive Insulin (Katalog no: 33410, Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA) kiti kullanıldı. Kitin kalibratör aralığı 0-300 $\mu\text{IU/mL}$, tespit edilebilen en düşük düzey 0.03 $\mu\text{IU/mL}$ idi. 0.15, 0.30, 0.93, 12.90, 37.40, 99.30 $\mu\text{IU/mL}$ 'deki çalışma içi %CV sırasıyla %4.2, %2.7, %2.6, %2.0, %2.0, %2.1; toplam %CV ise sırasıyla %5.6, %4.0, %4.5, %3.5, %3.3, %3.1 idi.

Referans aralığı: 1.9-23 $\mu\text{IU/mL}$

3.2.8. HbA1c ölçümü

HbA1c ölçümü, boronat afinite kromatografisi yöntemi ile yapıldı. Numune, boronat ile kaplı kolondan geçirildiğinde glikolize hemoglobinin diol grupları boronata bağlanır. Glikolize olmayan hemoglobinler ise kolondan elüe olarak spektrofotometrik dedektöre ulaşır ve 413 ± 2 nm'de 1. piki oluşturur. Ardından elüsyon reaktifi kolondan geçirildiğinde, glikolize hemoglobinlerin boronattan ayrılarak kolondan elüe olması ile 2. pik oluşur. HbA1c sonuçları, 2. pik alanının toplam pik alanına bölünerek 100 ile çarpılması ile elde edilir. Total %CV < %2 idi.

Karar sınırları: Normal: < %5.7

Prediyabet: %5.7-%6.4

Diyabet: $\geq$ %6.5

3.2.9. Galektin-3 ölçümü

Galektin-3 düzeyleri, ELISA yöntemi ile ölçüldü. Numunedeki galektin-3, anti-galektin-3 antikoru ile kaplanmış olan kuyucuklara inkübe edilir. İnkübasyon işleminden sonra bağlanmamış maddeler yıkanarak uzaklaştırılır. Ardından kuyucuklara horseradish peroksidaz (HRP) ile konjuge anti-galektin-3 antikoru eklenerek inkübe edilir ve bağlanmamış maddeler yıkanarak uzaklaştırılır. HRP ile reaksiyon veren tetrametilbenzidin solüsyonu ekledikten sonra, numunedeki galektin-

3 miktariyla orantılı olarak renk oluşur ve fosforik asit eklenerek reaksiyon durdurulur. 450nm'deki absorbansı ölçülür.

Galektin-3 düzeyi ölçümünde, eBioscience Human Galectin-3 Platinum ELISA kiti (Katalog no: BMS279/4, Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria) kullanıldı. Kitin ölçüm aralığı 0-30 ng/mL, analitik duyarlılığı 0.29 ng/mL idi. Serum örnekleri 1:2 dilüsyon ile analiz edildiği için elde edilen sonuçlar dilüsyon faktörü (x2) ile çarpıldı ve ng/mL olarak ifade edildi. Çalışma içi ve çalışmalar arası %CV sırasıyla %7.5 ve %5.4 idi.

3.2.10. IL-6 ölçümü

IL-6 düzeyleri, ELISA yöntemi ile ölçüldü. Numunedeki IL-6, anti-IL-6 antikoruna ile kaplanmış olan kuyucuklara bağlanır. Ardından kuyucuklara biyotin ile konjuge anti-IL-6 antikoruna eklenerek inkübe edilir ve bağlanmamış maddeler yıkanarak uzaklaştırılır. Streptavidin-HRP eklenerek inkübe edilir ve bağlanmamış maddeler yıkanarak uzaklaştırılır. Biyotinin-Tiramid ilave edilir ve inkübasyonun ardından yıkama işlemi tekrarlanır. Sonrasında kuyucuklara Streptavidin-HRP eklenir ve içine HRP ile reaksiyon veren tetrametilbenzidin solüsyonu konulur. Reaksiyon fosforik asit solüsyonu ile sonlandırılarak 450 nm dalga boyundaki absorbansı ölçülür.

IL-6 düzeyi ölçümünde, eBioscience Human IL-6 High Sensitivity ELISA kiti (Katalog no: BMS213HS, Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria) kullanıldı. Kitin ölçüm aralığı 0-5 pg/mL, analitik duyarlılığı 0.03 pg/mL idi. Serum örnekleri 1:2 dilüsyon ile analiz edildiği için elde edilen sonuçlar dilüsyon faktörü (x2) ile çarpıldı ve pg/mL olarak ifade edildi. Çalışma içi ve çalışmalar arası %CV sırasıyla %4.9 ve %6.0 idi.

Sağlıklı bireylerde beklenen değerler: 1.1-14.3 pg/mL

3.2.11. IL-10 ölçümü

IL-10 düzeyleri, ELISA yöntemi ile ölçüldü. Numunedeki IL-10, anti-IL-10

antikoru ile kaplanmış olan kuyucuklara bağlanır. Ardından kuyucuklara biyotin ile konjuge anti-IL-10 antikoru eklenerek inkübe edilir ve bağlanmamış maddeler yıkanarak uzaklaştırılır. Streptavidin-HRP eklenerek inkübe edilir ve bağlanmamış maddeler yıkanarak uzaklaştırılır. Biyotininil-Tiramid ilave edilir ve inkübasyonun ardından yıkama işlemi tekrarlanır. Sonrasında kuyucuklara Streptavidin-HRP eklenir ve içine HRP ile reaksiyon veren tetrametilbenzidin solüsyonu konulur. Reaksiyon fosforik asit solüsyonu ile sonlandırılarak 450 nm dalga boyundaki absorbansı ölçülür.

IL-10 düzeyi ölçümünde, eBioscience Human IL-10 High Sensitivity ELISA kiti (Katalog no: BMS215HS, Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria) kullanıldı. Kitin ölçüm aralığı 0-25 pg/mL, analitik duyarlılığı 0.05 pg/mL idi. Serum örnekleri 1:2 dilüsyon ile analiz edildiği için elde edilen sonuçlar dilüsyon faktörü (x2) ile çarpıldı ve pg/mL olarak ifade edildi. Çalışma içi ve çalışmalar arası %CV sırasıyla %6.8 ve %7.5 idi.

Sağlıklı bireylerde beklenen değerler: 0.16-12.70 pg/mL

3.2.12. Adiponektin ölçümü

Adiponektin düzeyleri, ELISA yöntemi ile ölçüldü. Numunedeki adiponektin, anti-adiponektin antikoru ile kaplanmış olan kuyucuklara bağlanır. Ardından kuyucuklara biyotin ile konjuge anti-adiponektin antikoru eklenerek inkübe edilir ve bağlanmamış maddeler yıkanarak uzaklaştırılır. Streptavidin-HRP eklenerek inkübe edilir ve bağlanmamış maddeler yıkanarak uzaklaştırılır. HRP ile reaksiyon veren tetrametilbenzidin solüsyonu eklenir. Reaksiyon fosforik asit solüsyonu ile sonlandırılarak 450 nm dalga boyundaki absorbansı ölçülür.

Adiponektin düzeyi ölçümünde, eBioscience Human Adiponectin Platinum ELISA kiti (Katalog no: BMS2032/2, Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria) kullanıldı. Kitin analitik duyarlılığı 0.012 ng/mL, ölçüm aralığı 0-15 ng/mL olup, serum örnekleri 1:5000 dilüsyon ile analiz edildiği için elde edilen sonuçlar dilüsyon faktörü (x5000) ile çarpıldı ve µg/mL olarak ifade edildi. Çalışma içi ve çalışmalar

arası %CV sırasıyla %4.2 ve %3.1 idi.

Sağlıklı bireylerde beklenen değerler: 5.4 (1.3-13.9) ng/mL

3.2.13. Leptin ölçümü

Leptin düzeyleri, ELISA yöntemi ile ölçüldü. Numunedeki leptinin, anti-leptin antikoru ile kaplanmış olan kuyucuklara bağlanması için inkübe edilir ve bağlanmamış maddeler yıkanarak uzaklaştırılır. Ardından kuyucuklara biyotin ile konjuge anti-leptin antikoru eklenerek inkübe edilir ve bağlanmamış maddeler yıkanarak uzaklaştırılır. Streptavidin-HRP eklenerek inkübe edilir ve bağlanmamış maddeler yıkanarak uzaklaştırılır. HRP ile reaksiyon veren tetrametilbenzidin solüsyonu eklenir. Reaksiyon sülfürik asit solüsyonu ile sonlandırılarak 450 nm dalga boyundaki absorbansı ölçülür.

Leptin düzeyi ölçümünde, DRG Leptin Sandwich ELISA kiti (Katalog no: EIA-2395, DRG Instruments GmbH, Germany) kullanıldı. Kitin ölçüm aralığı 0.7-100 ng/mL, analitik duyarlılığı 0.7 ng/mL idi. Sonuçlar ng/mL olarak ifade edildi. 1.1, 3.2 ve 27.5 ng/mL’de çalışma içi %CV sırasıyla %4.2, %7.3 ve %7.1 idi. 1.4, 3.7 ve 9.7 ng/mL’de çalışmalar arası %CV ise sırasıyla %6.9, %3.7 ve %9.1 idi.

Sağlıklı bireylerde beklenen değerler: Kadın: 7.36 ± 3.73 ng/mL

Erkek: 3.84 ± 1.79 ng/mL

3.3. Antropometrik ölçümler

Hastaların boy, kilo, bel çevresi ölçüldü. VKİ, vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesi ile (kg/m^2) hesaplandı. Hastalar VKİ değerlerine göre (18.50-24.99: normal kilolu, 25.00-29.99: fazla kilolu, 30.00-34.99: 1. derece obez, 35.00-39.99: 2. derece obez, ≥ 40.00 : 3. derece obez) sınıflandırıldı. Sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) ölçümleri yapıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizleri Statistical Program for the Social Services (SPSS) (Chicago, IL, USA) 20.0 paket programında yapıldı. Gruplarda verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SD), nonparametrik veriler ise ortanca (25-75. persantil) olarak ifade edildi. Gruplar arası cinsiyet dağılımının karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Normal kilolu, fazla kilolu, 1. derece obez, 2. derece obez ve 3. derece obez gruplarının serum galektin-3, IL-6, IL-10, adiponektin, leptin ve hsCRP düzeyleri açısından istatistiksel değerlendirilmesi tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) veya Kruskal-Wallis H testi ile, normal kilolu grup ile diğer gruplar arasındaki karşılaştırmalar ise Post-Hoc testi veya Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Anlamlılık düzeyi, Bonferroni düzeltmesi ile karşılaştırma sayısı 4 olduğu için $0.05/4 = 0.0125$ olarak belirlendi. Obezite cerrahisi öncesi ile cerrahi sonrası 3. ve 6. aylardaki serum galektin-3, IL-6, IL-10, adiponektin, leptin ve hsCRP düzeyleri bağımlı örneklem t testi veya Wilcoxon testi ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi, Bonferroni düzeltmesi ile karşılaştırma sayısı 2 olduğu için $0.05/2 = 0.025$ olarak belirlendi. Galektin-3, IL-6, IL-10, adiponektin, leptin ve hsCRP düzeyleri ile insülin direnci arasındaki ilişki bağımsız örneklem t testi veya Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Serum galektin-3, IL-6, IL-10, adiponektin, leptin ve hsCRP düzeyleri ve diğer ölçümler (biyokimyasal ve antropometrik ölçümler) arasındaki ilişki Pearson veya Spearman korelasyon testi ile analiz edildi. P değerleri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen bireylerin 66'sı kadın, 34'ü erkekti ve yaş ortalaması 41 ± 9 yıl idi. Normal kilolu, fazla kilolu, 1., 2. ve 3. derece obez gruplar arasında yaş ve cinsiyetler açısından fark bulunmadı (sırasıyla; $p=0.903$ ve $p=0.415$). Çalışmaya dahil edilen bireylerin demografik ve antropometrik özellikleri Tablo 5'de gösterildi. 3. derece obez hastalarda bariatrik cerrahi sonrası antidiyabetik ve antihipertansif ilaç kullanımları sonlandırıldı.

Tablo 5. Grupların demografik ve antropometrik özellikleri

	Normal Kilolu n=20	Fazla Kilolu n=20	1.Derece Obez n=20	2.Derece Obez n=20	3.Derece Obez n=20	p değeri
Yaş (yıl)	39 ± 7	40 ± 9	41 ± 10	41 ± 9	41 ± 10	0.903*
Cinsiyet (K/E)	16 / 4	11 / 9	11 / 9	13 / 7	15 / 5	0.415**
Kilo (kg)	60 (54-66)	79 (73-84)	90 (86-97)	108 (95-114)	128 (114-148)	<0.001***
Boy (cm)	165 ± 7	168 ± 8	168 ± 8	166 ± 9	167 ± 11	0.756*
VKİ (kg/m ²)	22.23 ± 1.88	27.76 ± 1.40	32.09 ± 1.64	37.89 ± 1.49	46.47 ± 4.70	<0.001*
Bel çevresi (cm)	81 ± 9	98 ± 5	110 ± 6	118 ± 8	125 ± 17	<0.001*
SKB (mmHg)	111 (107-117)	118 (111-128)	120 (110-128)	130 (120-137)	130 (120-130)	0.012***
DKB (mmHg)	75 (70-80)	74 (70-82)	78 (70-80)	80 (79-85)	80 (60-80)	0.241***
Medikasyon	4 (%20)	4 (%20)	7 (%35)	6 (%30)	10 (%50)	-

VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı

* Normal dağılım gösteren parametreler ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi.

Gruplar arası karşılaştırmada One-Way ANOVA testi kullanıldı.

** Gruplar arası karşılaştırmada Ki-kare testi kullanıldı.

*** Normal dağılım göstermeyen parametreler ortanca (25-75p) olarak ifade edildi.

Gruplar arası karşılaştırmada Kruskal-Wallis H testi kullanıldı.

Normal kilolu grup ile diğer grupların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 6’de gösterildi. Normal kilolu grup ile diğer grupların karşılaştırılmasında, total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı. Glukoz, insülin, HOMA-IR ve HbA1c düzeyleri normal kilolu gruba göre 1., 2. ve 3. derece obez gruplarda anlamlı yüksek bulundu. Trigliserid düzeyleri 2. ve 3. derece obez grupta, HDL-kolesterol düzeyleri ise 1. ve 2. derece obez grupta normal kilolu gruba göre anlamlı yüksek gözlemlendi.



Tablo 6. Normal kilolu grup ile diğer grupların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	Normal Kilolu n=20	Fazla Kilolu n=20	1.Derece Obez n=20	2.Derece Obez n=20	3.Derece Obez n=20
Glukoz (mg/dL)					
Ortalama ± SD	85 ± 6	90 ± 7	98 ± 15	102 ± 24	115 ± 35
Ortanca (25-75p)	85 (81-90)	90 (85-97)	94 (89-99)	96 (89-102)	108 (94-127)
p değeri*	-	0.018	<0.001	<0.001	<0.001
İnsülin (µIU/mL)					
Ortalama ± SD	6.38 ± 5.68	8.82 ± 4.20	11.32 ± 4.58	14.53 ± 7.67	24.69 ± 13.74
Ortanca (25-75p)	5.05 (3.37-6.75)	8.50 (5.45-11.00)	10.70 (7.37-15.00)	12.45 (9.08-18.60)	19.60 (16.50-32.15)
p değeri*	-	0.007	<0.001	<0.001	<0.001
HOMA-IR					
Ortalama ± SD	1.34 ± 1.24	2.01 ± 1.06	2.82 ± 1.44	3.83 ± 2.54	6.82 ± 4.05
Ortanca (25-75p)	0.92 (0.76-1.40)	1.91 (1.14-2.61)	2.37 (1.71-3.69)	2.79 (2.09-4.72)	5.63 (4.14-8.85)
p değeri*	-	0.002	<0.001	<0.001	<0.001
HbA1c (%)					
Ortalama ± SD	5.25 ± 0.24	5.37 ± 0.17	5.75 ± 0.39	5.95 ± 1.02	6.25 ± 1.41
Ortanca (25-75p)	5.30 (5.02-5.40)	5.35 (5.30-5.40)	5.65 (5.52-5.90)	5.60 (5.3-6.07)	5.8 (5.52-6.52)
p değeri*	-	0.168	<0.001	0.002	<0.001
Total kolesterol (mg/dL)					
Ortalama ± SD	198 ± 35	209 ± 31	217 ± 43	190 ± 31	202 ± 44
Ortanca (25-75p)	194 (175-225)	210 (181-229)	212 (195-246)	195 (164-213)	206 (168-220)
p değeri**	-	-	-	-	-
Trigliserid (mg/dL)					
Ortalama ± SD	89 ± 41	125 ± 60	169 ± 218	139 ± 71	150 ± 76
Ortanca (25-75p)	82 (52-122)	108 (80-159)	115 (97-170)	112 (95-174)	135 (84-196)
p değeri*	-	0.072	0.022	0.010	0.005
LDL-kolesterol (mg/dL)					
Ortalama ± SD	118 ± 29	129 ± 23	133 ± 33	116 ± 23	120 ± 35
Ortanca (25-75p)	115 (98-138)	130 (108-151)	135 (116-158)	112 (95-135)	110 (103-141)
p değeri**	-	-	-	-	-
HDL-kolesterol (mg/dL)					
Ortalama ± SD	61 ± 13	54 ± 12	49 ± 10	45 ± 8	53 ± 13
Ortanca (25-75p)	59 (49-71)	51 (45-63)	47 (41-61)	44 (38-53)	47 (42-60)
p değeri*	-	0.110	0.006	<0.001	0.025

* Tüm grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis H testine göre $p < 0.05$ olduğu için normal kilolu grup ile diğer grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testine göre anlamlılık düzeyi Bonferroni düzeltilmesi ile 0.0125 olarak kabul edildi.

** Tüm grupların karşılaştırılmasında One-Way ANOVA testine göre $p > 0.05$ olduğu için normal kilolu grup ile diğer grupların karşılaştırılması Post Hoc test ile değerlendirilmedi.

Normal kilolu grup ile diğer grupların IL-6, IL-10, galektin-3, adiponektin, leptin, A/L oranı ve hsCRP düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 7’te gösterildi. Normal kilolu gruba kıyasla 3. derece obez grubun galektin-3 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek olup; normal kilolu grup ile fazla kilolu, 1. ve 2. derece obez grupların galektin-3 düzeyleri arasındaki fark anlamlı değildi. IL-6, leptin ve hsCRP düzeyleri normal kilolu gruba göre fazla kilolu, 1., 2. ve 3. derece obez gruplarda daha yüksek; IL-10, adiponektin ve A/L oranı ise daha düşük bulundu.



Tablo 7. Normal kilolu grup ile diğer grupların IL-6, IL-10, galektin-3, adiponektin, leptin, A/L oranı ve hsCRP düzeylerinin karşılaştırılması

	Normal Kilolu n=20	Fazla Kilolu n=20	1.Derece Obez n=20	2.Derece Obez n=20	3.Derece Obez n=20
IL-6 (pg/mL)					
Ortalama ± SD	0.50 ± 0.41	0.81 ± 0.40	1.51 ± 1.04	1.52 ± 0.87	3.02 ± 1.61
Ortanca (25-75p)	0.40 (0.17-0.69)	0.75 (0.60-1.27)	1.46 (0.96-1.92)	1.50 (0.71-2.06)	2.76 (1.96-3.97)
p değeri*	-	0.025	0.001	<0.001	<0.001
IL-10 (pg/mL)					
Ortalama ± SD	7.24 ± 2.32	6.14 ± 1.83	6.20 ± 1.96	5.73 ± 2.32	1.72 ± 1.05
Ortanca (25-75p)	7.57 (5.29-9.39)	6.13 (4.54-7.54)	5.91 (4.87-8.07)	5.72 (3.92-7.54)	1.57 (0.97-2.39)
p değeri*	-	0.135	0.190	0.051	<0.001
Galektin-3 (ng/mL)					
Ortalama ± SD	14.06 ± 2.96	11.37 ± 3.04	13.63 ± 2.96	13.78 ± 4.16	17.63 ± 4.21
Ortanca (25-75p)	14.60 (11.29-16.26)	12.02 (8.52-13.94)	14.11 (10.96-16.03)	13.67 (11.00-17.31)	16.92 (15.20-20.01)
p değeri**	-	0.120	0.995	0.999	0.016
Adiponektin (µg/mL)					
Ortalama ± SD	31.53 ± 18.16	18.54 ± 10.72	13.92 ± 8.45	16.91 ± 7.61	21.11 ± 10.27
Ortanca (25-75p)	32.46 (12.38-43.50)	16.20 (9.72-26.45)	11.28 (8.76-14.88)	17.43 (10.64-22.07)	21.11 (11.75-27.87)
p değeri*	-	0.020	0.002	0.011	0.079
Leptin (ng/mL)					
Ortalama ± SD	3.31 ± 2.12	8.26 ± 6.53	9.63 ± 9.12	15.73 ± 12.71	38.67 ± 18.89
Ortanca (25-75p)	3.96 (1.20-4.87)	6.34 (3.55-12.44)	4.83 (2.98-17.51)	11.61 (6.23-26.21)	32.85 (21.83-51.61)
p değeri*	-	0.006	0.025	<0.001	<0.001
A/L oranı					
Ortalama ± SD	22.72 ± 28.81	3.62 ± 4.09	2.89 ± 2.21	2.49 ± 3.50	0.71 ± 0.52
Ortanca (25-75p)	10.70 (4.14-28.45)	2.30 (1.26-4.30)	2.46 (0.95-4.20)	1.70 (0.77-2.40)	0.54 (0.37-1.04)
p değeri*	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
hsCRP (mg/L)					
Ortalama ± SD	1.09 ± 1.78	2.39 ± 1.65	2.59 ± 1.89	4.81 ± 3.31	12.54 ± 6.52
Ortanca (25-75p)	0.58 (0.33-1.72)	2.13 (0.97-3.38)	2.30 (1.15-3.57)	3.61 (2.59-6.07)	10.82 (8.05-16.50)
p değeri*	-	0.002	0.005	<0.001	<0.001

* Tüm grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis H testine göre p<0.05 olduğu için normal kilolu grup ile diğer grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testine göre anlamlılık düzeyi Bonferroni düzeltmesi ile 0.0125 olarak kabul edildi.

** Tüm grupların karşılaştırılmasında One-Way ANOVA testine göre p<0.05 olduğu için normal kilolu grup ile diğer grupların karşılaştırılması Post Hoc testi ile değerlendirildi ve anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.şekil

3.derece obez hastaların ortalama VKİ $46 \pm 5 \text{ kg/m}^2$ olup, cerrahi sonrası 3. ve 6. aylarda sırasıyla $37 \pm 4 \text{ kg/m}^2$ (-%19.5) ve $33 \pm 4 \text{ kg/m}^2$ (-%30.4)'ye azaldı. Bariatrik cerrahinin karbonhidrat ve lipid metabolizması parametreleri üzerindeki etkileri Tablo 8'te gösterildi. Cerrahi öncesi değerler ile karşılaştırıldığında 3. ve 6. aydaki glukoz, insülin, HbA1c ve HOMA-IR düzeyleri daha düşüktü. Hastaların trigliserid düzeylerinde 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ($p=0.007$). HDL-kolesterol düzeylerinde cerrahi sonrası 3. ayda anlamlı azalma olmasına rağmen, 6. ayda anlamlı değişiklik bulunmadı. LDL-kolesterol düzeylerinde 3. ve 6. aylarda anlamlı artış bulunurken (sırasıyla; $p=0.013$ ve $p=0.006$), total kolesterol düzeylerinde cerrahi sonrası anlamlı değişiklik saptanmadı.

Tablo 8. Bariatrik cerrahinin karbonhidrat ve lipid metabolizması parametreleri üzerindeki etkileri

3.derece obez hastalar n=20	Cerrahi öncesi	Cerrahi sonrası 3.ay	Cerrahi sonrası 6.ay
VKİ (kg/m²)			
Ortalama ± SD	46 ± 5	37 ± 4	33 ± 4
Ortanca (25-75p)	44 (43-49)	36 (34-39)	32 (30-35)
p değeri*	-	<0.001	<0.001
Glukoz (mg/dL)			
Ortalama ± SD	115 ± 35	98 ± 21	92 ± 14
Ortanca (25-75p)	108 (94-127)	93 (86-103)	87 (84-97)
p değeri**	-	0.018	0.001
İnsülin (µIU/mL)			
Ortalama ± SD	24.69 ± 13.74	7.04 ± 3.21	7.35 ± 5.07
Ortanca (25-75p)	19.60 (16.50-32.15)	7.05 (4.40-8.02)	5.95 (4.65-8.61)
p değeri**	-	<0.001	<0.001
HOMA-IR			
Ortalama ± SD	6.82 ± 4.05	1.67 ± 0.73	1.68 ± 1.24
Ortanca (25-75p)	5.63 (4.14-8.85)	1.72 (0.96-2.06)	1.38 (1.04-1.87)
p değeri**	-	<0.001	<0.001
HbA1c (%)			
Ortalama ± SD	6.25 ± 1.41	5.25 ± 0.40	5.49 ± 0.50
Ortanca (25-75p)	5.80 (5.52-6.52)	5.20 (5.02-5.45)	5.30 (5.10-5.80)
p değeri**	-	<0.001	0.004
Total kolesterol (mg/dL)			
Ortalama ± SD	202 ± 44	212 ± 39	206 ± 33
Ortanca (25-75p)	206 (168-220)	202 (180-246)	203 (177-229)
p değeri*	-	0.249	0.543
Trigliserid (mg/dL)			
Ortalama ± SD	150 ± 76	123 ± 39	102 ± 32
Ortanca (25-75p)	135 (84-196)	118 (94-151)	94 (78-125)
p değeri**	-	0.117	0.007
LDL-Kolesterol (mg/dL)			
Ortalama ± SD	120 ± 35	140 ± 32	137 ± 25
Ortanca (25-75p)	110 (103-141)	135 (113-167)	138 (114-156)
p değeri*	-	0.013	0.006
HDL-Kolesterol (mg/dL)			
Ortalama ± SD	53 ± 13	46 ± 8	49 ± 9
Ortanca (25-75p)	47 (42-60)	46 (40-52)	47 (42-57)
p değeri**	-	0.003	0.276

* Cerrahi öncesi ile cerrahi sonrası 3. ve 6. ayların karşılaştırılmasında bağımlı örneklem t testine göre anlamlılık düzeyi Bonferroni düzeltmesi ile 0.025 olarak kabul edildi.

** Cerrahi öncesi ile cerrahi sonrası 3. ve 6. ayların karşılaştırılmasında Wilcoxon testine göre anlamlılık düzeyi Bonferroni düzeltmesi ile 0.025 olarak kabul edildi.

SG sonrası IL-6, galektin-3 ve hsCRP düzeyleri azalma, IL-10 düzeyleri artma eğiliminde olup, sadece cerrahi sonrası 6. aydaki hsCRP düşüşü ve IL-10 artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla; $p=0.004$ ve $p<0.001$). Cerrahi öncesi değerler ile karşılaştırıldığında cerrahi sonrası 3. ve 6. aylarda leptin düzeylerinde anlamlı azalma (sırasıyla; $p<0.001$ ve $p<0.001$), adiponektin düzeylerinde ve A/L oranında ise anlamlı artma (sırasıyla; $p=0.009$, $p=0.018$; $p=0.001$, $p<0.001$) gözlemlendi (Tablo 9).



Tablo 9. Bariatrik cerrahi öncesi ve sonrası IL-6, IL-10, galektin-3, adiponektin, leptin, A/L oranı ve hsCRP belirteçlerinin karşılaştırılması

3.derece obez hastalar n=20	Cerrahi öncesi	Cerrahi sonrası 3.ay	Cerrahi sonrası 6.ay
VKİ (kg/m²)			
Ortalama ± SD	46 ± 5	37 ± 4	33 ± 4
Ortanca (25-75p)	44 (43-49)	36 (34-39)	32 (30-35)
p değeri*	-	<0.001	<0.001
IL-6 (pg/mL)			
Ortalama ± SD	3.02 ± 1.61	2.83 ± 1.48	1.94 ± 0.94
Ortanca (25-75p)	2.76 (1.96-3.97)	2.65 (1.65-3.81)	1.83 (1.13-2.56)
p değeri**	-	0.619	0.058
IL-10 (pg/mL)			
Ortalama ± SD	1.72 ± 1.05	2.18 ± 0.92	2.22 ± 1.00
Ortanca (25-75p)	1.57 (0.97-2.39)	2.03 (1.29-2.95)	2.10 (1.54-2.84)
p değeri**	-	0.248	0.004
Galektin-3 (ng/mL)			
Ortalama ± SD	17.63 ± 4.21	17.56 ± 4.19	16.86 ± 3.72
Ortanca (25-75p)	16.92 (15.20-20.01)	17.42 (14.25-20.50)	16.46 (14.94-19.74)
p değeri*	-	0.957	0.326
Adiponektin (µg/mL)			
Ortalama ± SD	21.11 ± 10.27	32.13 ± 11.55	33.12 ± 14.59
Ortanca (25-75p)	21.11 (11.75-27.87)	30.48 (25.53-41.85)	30.24 (18.90-44.47)
p değeri**	-	0.009	0.018
Leptin (ng/mL)			
Ortalama ± SD	38.67 ± 18.89	11.91 ± 8.58	5.13 ± 3.53
Ortanca (25-75p)	32.85 (21.83-51.61)	11.61 (4.73-17.12)	4.50 (2.46-7.27)
p değeri**	-	<0.001	<0.001
A/L oranı			
Ortalama ± SD	0.71 ± 0.52	4.97 ± 4.74	12.53 ± 16.83
Ortanca (25-75p)	0.54 (0.37-1.05)	2.61 (0.98-9.17)	5.86 (2.98-17.50)
p değeri**	-	0.001	<0.001
hsCRP (mg/L)			
Ortalama ± SD	12.54 ± 6.52	9.56 ± 8.33	5.29 ± 3.02
Ortanca (25-75p)	10.82 (8.05-16.50)	5.75 (3.66-13.45)	4.84 (2.71-7.39)
p değeri**	-	0.149	<0.001

* Cerrahi öncesi ile cerrahi sonrası 3. ve 6. ayların karşılaştırılmasında bağımlı örneklem t testine göre anlamlılık düzeyi Bonferroni düzeltmesi ile 0.025 olarak kabul edildi.

** Cerrahi öncesi ile cerrahi sonrası 3. ve 6. ayların karşılaştırılmasında Wilcoxon testine göre anlamlılık düzeyi Bonferroni düzeltmesi ile 0.025 olarak kabul edildi.

VKİ değerleri ile IL-6, galektin-3, leptin ve hsCRP düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon (sırasıyla; $r=0.516$, $p<0.001$; $r=0.375$, $p<0.001$; $r=0.641$, $p<0.001$; $r=0.667$, $p<0.001$), VKİ ile IL-10 düzeyleri ve A/L oranı arasında ise anlamlı negatif korelasyon (sırasıyla; $r=-0.509$, $p<0.001$; $r=-0.686$, $p<0.001$) saptandı. Galektin-3 düzeyleri ile IL-6, adiponektin, leptin ve hsCRP düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla; $r=0.431$, $p<0.001$; $r=0.301$, $p<0.001$; $r=0.263$, $p=0.002$; $r=0.351$, $p<0.001$). IL-10 düzeyleri ve A/L oranı ile galektin-3 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Tüm grupta parametreler arasındaki korelasyon

n=100	VKİ	IL-6	IL-10	Galektin-3	Adiponektin	Leptin	A/L oranı	hsCRP
VKİ								
r	1							
p								
IL-6								
r	0.516	1						
p	<0.001							
IL-10								
r	-0.509	-0.411	1					
p	<0.001	<0.001						
Galektin-3								
r	0.375	0.431	-0.124	1				
p	<0.001	<0.001	0.145					
Adiponektin								
r	-0.001	0.041	-0.068	0.301	1			
p	0.987	0.631	0.426	<0.001				
Leptin								
r	0.641	0.314	-0.341	0.263	0.085	1		
p	<0.001	<0.001	<0.001	0.002	0.319			
A/L oranı								
r	-0.686	-0.470	0.566	-0.073	0.363	-0.807	1	
p	<0.001	<0.001	<0.001	0.473	<0.001	<0.001		
hsCRP								
r	0.667	0.475	-0.485	0.351	0.183	0.460	-0.514	1
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.030	<0.001	<0.001	

HOMA-IR değerlerine göre IL-6, IL-10, galektin-3, adiponektin, leptin ve hsCRP biyobelirteçlerinin karşılaştırılması Tablo 11’de gösterildi. Tüm veriler HOMA-IR değerlerine göre gruplandırıldığında, insülin direnci olan grupta (HOMA-IR $\geq$ 2.5) IL-6, galektin-3, leptin ve hsCRP düzeyleri anlamlı yüksek, IL-10 ve adiponektin düzeyleri ile A/L oranı anlamlı düşük bulundu.

Tablo 11. HOMA-IR değerlerine göre IL-6, IL-10, galektin-3, adiponektin, leptin, A/L oranı ve hsCRP biyobelirteçlerinin karşılaştırılması

	HOMA-IR < 2.5 n=55	HOMA-IR $\geq$ 2.5 n=45	p değeri
IL-6*	0.90 (0.46-1.49)	1.96 (1.22-3.37)	<0.001
IL-10*	6.34 (4.49-8.52)	3.81 (1.73-6.37)	<0.001
Galektin-3**	13.34 $\pm$ 3.46	15.25 $\pm$ 4.63	0.042
Adiponektin*	23.64(12.20-38.23)	17.05 (8.86-26.94)	0.018
Leptin *	4.87 (2.77-12.15)	18.29 (6.32-37.55)	<0.001
A/L oranı*	3.25 (1.65-9.95)	0.97 (0.51-2.10)	<0.001
hsCRP*	2.08 (0.68-3.53)	5.43 (2.43-11.07)	<0.001

* Normal dağılım göstermeyen parametreler ortanca (25-75p) olarak ifade edildi.

Gruplar arası karşılaştırmada Mann-Whitney U testi kullanıldı.

** Normal dağılım gösteren parametreler ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi.

Gruplar arası karşılaştırmada bağımsız örneklem t testi kullanıldı.

Galektin-3 düzeyleri ile karbonhidrat metabolizması parametreleri arasındaki korelasyon Tablo 12’de gösterildi. Galektin-3 düzeyleri ile HOMA-IR arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($r=0.516$, $p<0.001$). Ancak glukoz, insülin ve HbA1c ile galektin-3 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Tablo 12. Tüm grupta galektin-3 ile karbonhidrat metabolizması parametreleri arasındaki korelasyon

n=100	Galektin-3	Glukoz	İnsülin	HOMA-IR	HbA1c
Galektin-3					
r	1				
p					
Glukoz					
R	0.163	1			
P	0.105				
İnsülin					
r	0.189	0.459	1		
p	0.060	<0.001			
HOMA-IR					
r	0.217	0.579	0.977	1	
p	0.030	<0.001	<0.001		
HbA1c					
r	0.080	0.698	0.489	0.575	1
p	0.430	<0.001	<0.001	<0.001	

5. TARTIŞMA

Obezite, adipoz dokuda düşük dereceli kronik inflamasyon ile ilişkilidir. Obezitede yağ kütlesinin vücut ağırlığının %50 kadarını oluşturabileceği ve gram yağ kütlesinin 1 milyondan fazla bağışıklık hücresi ihtiva edebileceği gerçeği, adipoz dokunun sistemik immün fonksiyonu etkileme kapasitesine sahip bir immünolojik organ olduğunu düşündürmektedir. Adipoz doku inflamasyonunun, sistemik insülin direncine ve diğer birçok metabolik bozukluğa yol açtığı ileri sürülmektedir. Hipertrofik adipositler, proinflamatuvar adipokinlerin üretimini arttırır ve aynı zamanda ekstraselüler alandaki doymuş yağ asitleri, Toll-like reseptörler gibi immün sistemle ilişkili reseptörlerin aktivasyonu yoluyla makrofajlarda inflamatuvar yanıtı direkt olarak başlatabilmektedir. Adipoz dokudaki inflamasyonun araştırılmasında ve bariatrik cerrahinin dolaşımdaki inflamatuvar belirteçler üzerindeki etkisinin gösterilmesinde çeşitli biyobelirteçlerden yararlanılmaktadır (150).

Weighert ve ark. (17)'nin çalışmasında, dolaşımdaki galektin-3 düzeyleri normal kilolu gruba kıyasla fazla kilolu grupta anlamlı yüksek olup, galektin-3 düzeyleri ile yaş, VKİ, leptin ve IL-6 arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ancak glukoz, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, CRP ve adiponektin ile galektin-3 düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır. Pang ve ark. (149)'nin çalışmasında, 1.ve 2. derece obez hastaların birlikte olduğu grupta ve 3. derece obez grupta galektin-3, IL-6 ve CRP düzeyleri obez olmayan grup ile karşılaştırıldığında anlamlı daha yüksek iken, adiponektin düzeyleri daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Galektin-3 düzeyleri ile VKİ, IL-6 ve CRP arasında anlamlı pozitif korelasyon olup, adiponektin ile galektin-3 arasında ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda galektin-3 düzeylerinde fazla kilolu, 1. ve 2. obez gruplarda normal gruba göre anlamlı bir değişiklik gözlenmemiş olup, sadece 3. derece obez grupta normal kilolu gruba kıyasla galektin-3 düzeyleri anlamlı yüksek saptandı. Galektin-3 düzeyleri ile VKİ, leptin, adiponektin, IL-6, hsCRP, HOMA-IR ve trigliserid arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu. Fakat yaş, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-

kolesterol, glukoz, insülin ve HbA1c ile galektin-3 arasında anlamlı bir ilişki görülmedi. SG sonrası 3. ve 6. aylarda galektin-3 düzeylerinde görülen azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmaması, galektin-3'ün metabolizmada hücrel lokalizasyonuna göre farklı özelliklere ve etkilere sahip olmasına, cerrahi sonrası takip süresinin galektin-3 düzeylerindeki anlamlı azalmayı belirleyecek uzunlukta olmamasına, obezite ile ilişkili veya ilişkisiz komorbid hastalıklara, kullanmakta oldukları ilaçlara, destek tedaviye ve bitkisel ürünlere bağlı olabilir.

Adipoz doku, enerji deposu olarak işlev görmesinin yanı sıra, yüzlerce adipokin salgılayan bir endokrin organ olarak kabul edilir (151). En iyi bilinen adipokin, lipid depolanması yüksek olduğunda iştahın bastırılmasında adipoz doku ve santral sinir sistemi arasındaki iletişime en önemli katkısı olan leptindir. İnsüline benzer şekilde, leptin duyarlılığı obeziteden olumsuz yönde etkilenir. Adipoz dokunun genişlemesi ile dolaşımdaki leptin düzeyleri artmasına rağmen, leptin bu enerji fazlasını beyine başarılı bir şekilde aktaramaz (152). Buna ek olarak, leptinin hem in vivo hem de in vitro olarak proinflatuar sitokinlerin sentezini arttırdığı öne sürülmüştür (153). Leptinin immün yanıt üzerindeki etkisini gösteren son çalışmalar, inflammatuar süreçlerde leptinin merkezi bir rol oynadığını desteklemektedir. Morbid obez hastalarda artmış plazma leptin konsantrasyonları, yapısal immünolojik uyaranları artırabilir, bu da kronik inflammatuar durum için karakteristik olan akut faz proteinleri ve diğer inflammatuar belirteçlerin artan konsantrasyonlarına yol açabilir (154).

İyi karakterize edilmiş bir diğer adipokin, periferik metabolik dokularda (karaciğer ve kas) etki eden adiponektindir. Leptin'den farklı olarak, adiponektinin plazma seviyeleri, yağ kütlesi genişlemesi ile artmak yerine azalır ve bu adipokinin sekresyonu, sağlıklı adiposit fonksiyonunun belirteci olarak kabul edilir (150). Adiponektin, etkilerini kas ve karaciğerde eksprese edilen reseptörler aracılığıyla ve glukoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu uyarması ile insülin duyarlılığını artırarak ortaya çıkarır (82).

Bariatrik cerrahi, obezite ve komorbiditelerinin tedavisinde en etkili tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (155,156). Bariatrik cerrahi sonrası adiposit sayısı aynı kalır, ancak adipositlerin boyutu ve lipid içeriği azalmaktadır. Adipoz dokuda bulunan inflamatuvar bağışıklık hücrelerinin miktarı da cerrahi sonrası azalmaktadır (150). Literatürlerde, morbid obezitenin sistemik inflamasyon ile ilişkili olduğu ve bariatrik cerrahi sonrasında inflamasyonda önemli ölçüde azalma görüldüğü belirtilmiştir (11,157-160).

Yapılan çalışmalarda bariatrik cerrahi sonrası yağ kütleindeki değişimle birlikte beklenildiği gibi leptin düzeylerinde azalma, adiponektin düzeylerinde ise artma gözlenmiştir (150,161-166). Shimizu ve ark. (42)'nin çalışmasında morbid obez bireylerde SG sonrası 1. ve 6. aylarda leptin düzeylerinde anlamlı azalma saptanırken, adiponektin düzeylerindeki artış sadece 6. ayda anlamlı bulunmuştur. Arismendi ve ark. (11)'nin çalışmasında, kontrol grubuna göre morbid obez grupta CRP ve leptin düzeyleri anlamlı yüksek, adiponektin düzeyleri anlamlı düşük olup, IL-10 düzeylerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Obezite grubunda bariatrik cerrahiden 6 ay sonra CRP ve leptin düzeylerinde anlamlı azalma, adiponektin düzeylerinde anlamlı artma saptanırken, IL-10 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Frühbeck ve ark. (167)'nin çalışmasında A/L oranının VKİ ve CRP ile negatif korelasyon gösterdiği ve adiponektin, leptin ve hatta HOMA-IR ile kıyaslandığında, insülin direnci ile korelasyonunun daha iyi olduğu öne sürülmüştür. López-Jaramillo ve ark (168)'nin çalışmasında A/L oranının klinik uygulamada insülin direncini tanımlamak ve antidiyabetik tedavinin etkinliğini değerlendirmek için iyi bir gösterge olabileceği belirtilmiştir.

Çalışmamızda da normal kilolu grup ile karşılaştırıldığında, obez gruplarda adiponektin düzeyleri daha düşük, leptin düzeyleri ise daha yüksek bulunmuş olup, bariatrik cerrahi sonrası 3. ve 6. aylarda adiponektin düzeylerinde artma, leptin düzeylerinde ise azalma görülmüştür. IL-10 düzeyleri ise normal kilolulara kıyasla morbid obezlerde daha düşük olup, cerrahi sonrası 6. ayda anlamlı artış gösterdi. A/L

oranı fazla kilolu ve obezite gruplarında normal kilolu gruba göre anlamlı düşüktü ve cerrahi sonrası 3. ve 6. aylarda anlamlı artış saptandı. A/L oranı ile VKİ, IL-6, hsCRP ve HOMA-IR arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu. Bu bulgular, ameliyat sonrası endokrin kapasitesini yeniden kazanmış yağ dokusunu işaret etmektedir.

Dolaşımdaki IL-6 konsantrasyonunun %15-35'inin adipoz dokudan kaynaklandığı tahmin edilirken, çalışmalarda elde edilen IL-6 düzeyleri oldukça değişkendir. Bu değişkenliğe yol açan bir faktör de IL-6 düzeylerinde görülen sirkadiyen ritimdir. IL-6'nın subkutan adipoz doku tarafından in vivo salınımı, öğlene göre akşam saatlerinde daha fazladır. Obezitede IL-6'nın sistemik dolaşıma salınımının daha fazla olması, IL-6'nın vücut ağırlığı ve lipit metabolizmasının sistemik bir düzenleyicisi olarak rol aldığını göstermektedir (89). Çalışmaların büyük çoğunluğunda IL-6'nın bariatrik cerrahi sonrası azaldığı bildirilmesine rağmen (169-173), herhangi bir değişiklik gözlenmediğine dair bulgular da mevcuttur (174). Çalışmamızda normal kilolu gruba kıyasla morbid obez grupta IL-6 anlamlı yüksek bulunmasına rağmen, bariatrik cerrahi sonrası IL-6 düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Yapılan çalışmalarda obezitede akut faz reaksiyon belirteçlerinin arttığı öne sürülmüştür (175,176). Obezitede karaciğerin oldukça etkilendiği, esas kaynağı karaciğer olan ve adipoz doku inflamasyonunun bir belirteci olarak kabul edilen CRP'nin dolaşımdaki düzeylerinin yükseldiği (150), bariatrik cerrahi sonrasında ise hızlı (177) ve büyük (178) düşüşler görüldüğü ve bu azalmanın 10 yıla kadar devam ettiği bildirilmiştir (179). Shimizu ve ark. (42) 'nın çalışmasında morbid obez bireylerde SG sonrası hsCRP düzeylerinde 6 ayda anlamlı düşüş gözlenmiştir. Çalışmamızda hsCRP düzeyleri normal kilolu gruba kıyasla fazla kilolu, 1., 2. ve 3. derece obez gruplarda anlamlı yüksek olup, SG sonrası 3. ayda hsCRP düzeylerinde azalma gözlenmesine rağmen, istatistiksel olarak 6. ayda anlamlı düşüklük saptanmıştır. van Dielen ve ark. (180), morbid obez bireylerde CRP konsantrasyonlarının normal değerlerin yaklaşık 20 katı olduğunu, CRP'nin VKİ ve

leptin ile pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda da hsCRP ile VKİ ve leptin arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmış olup, morbid obez bireylerdeki hsCRP konsantrasyonları, normal kilolu bireylerdeki değerlerin yaklaşık 19 katı bulundu.

Schauer ve ark. (181)'nin 2012 yılında yapmış oldukları çalışmada SG'den 12 ay sonra VKİ'nin %25.0 azalması ile birlikte trigliserid düzeylerinde %42.0, hsCRP düzeylerinde %80.0 ve HbA1c düzeylerinde %30.0 azalma, HDL-kolesterol düzeylerinde ise %28.0 artma gözlemlendiği bildirilmiştir. Schauer ve ark.'nın 2017 yılında yapmış oldukları çalışmada ise cerrahi sonrası 5. yılda VKİ'nde %18.6, trigliserid düzeylerinde %29.0, insülin düzeylerinde %34.0 azalma, HDL-kolesterol düzeylerinde %30.0 artma olduğu öne sürülmüştür (182). Shimizu ve ark. (42) 'nın 2017 yılında obezite ile ilişkili sitokinler üzerinde SG'nin erken dönem etkilerini araştırdıkları çalışmada VKİ'nde 1. ayda %12.5, 6. ayda %24.7 azalma saptanmıştır. HbA1c düzeylerinde 1. ve 6. aylarda cerrahi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı azalma, HDL düzeylerinde 6. ayda anlamlı artma gözlenirken; LDL düzeyleri 1. ve 6. aylarda artma, glukoz düzeyleri ise azalma eğilimindeydi, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde ise anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır. Çalışmamızda SG'den 6 ay sonra VKİ'nde %28.3, glukoz düzeylerinde %20.0, insülin düzeylerinde %70.2, HbA1c düzeylerinde %12.2, trigliserid düzeylerinde %32.0, hsCRP düzeylerinde %57.8 oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü. LDL düzeyleri cerrahi sonrası artma eğiliminde olup, cerrahi öncesine göre 3. ve 6. aylarda anlamlı artış gösterdi.

Christou ve ark. (183), çalışmamıza benzer şekilde adiponektin düzeyleri ile HDL arasında anlamlı pozitif, trigliserid arasında ise anlamlı negatif korelasyon görüldüğünü bildirmişlerdir. Freitas ve ark. (156), adiponektin ile HDL arasında anlamlı pozitif korelasyon görüldüğünü, adiponektin ile trigliserid arasında istatistiksel olarak anlamsız negatif bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Bariatrik cerrahiyi takiben adiponektin düzeylerinde gözlenen anlamlı yükselme, trigliserid

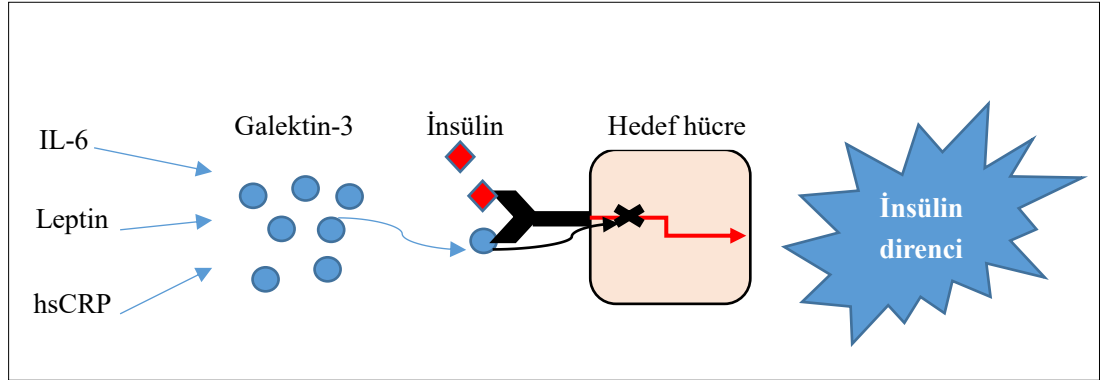
düzeylerinde ortaya çıkan azalmayı açıklayabilir.

Araştırmamız, obezitenin kronik düşük dereceli bir inflamasyon hali olduğunu ve bariatrik cerrahiden kaynaklanan kilo kaybının inflamatuvar durumu önemli ölçüde iyileştirdiğini gösterdiği için, önceki araştırmaları desteklemektedir. Birçok çalışmada obezitedeki inflamatuvar durumla ilişkili olduğu gösterilen leptin, IL-6 ve hsCRP düzeylerinin, çalışmamızda galektin-3 düzeyleri ile anlamlı pozitif korelasyon göstermesi ve normal kilolu gruba kıyasla 3. derece obez bireylerde galektin-3 düzeylerinin anlamlı yüksek olup, SG sonrası azalması, galektin-3'ün de obezite ile ilişkili inflamasyonda rol alabileceğini düşündürmektedir.

Li ve ark. (8)'nin çalışmasında obez yağ dokusundaki makrofajlar tarafından salınan galektin-3, diğer inflamatuvar hücrelerin dolaşımından yağ dokusuna geçmesine neden olurken aynı zamanda insülin sinyalizasyonunu da inhibe ettiği bildirilmektedir. Galektin-3'ün insülin direnci ile ilişkili olduğu ve farelerde galektin-3 geni çıkarıldığında insülin duyarlılığının arttığı öne sürülmektedir. İnsülin reseptörüne direkt olarak bağlanabilen galektin-3, insülin aracılı glukoz transportunu etkilemektedir. İnsülinin reseptörüne bağlanmasını engelleyerek kas ve yağ dokusunda GLUT-4'ler aracılığı ile gerçekleşen glukoz transportunu bozan galektin-3'ün, insülin direncine neden olduğu bildirilmektedir (8,184).

Çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde morbid obez grup ile insülin direnci olan grupta galektin-3 düzeylerinin anlamlı yüksek, A/L oranının anlamlı düşük olması, SG sonrası galektin-3 düzeylerinde azalma, A/L oranında artma gözlenmesi ve galektin-3 düzeylerinin HOMA-IR ile anlamlı pozitif korelasyon göstermesi insülin direncinde galektin-3'ün de rol aldığını göstermektedir. Galektin-3'ün aynı zamanda IL-6, leptin ve hsCRP gibi inflamatuvar parametrelerle de pozitif korelasyon göstermesi, inflamasyon ve insülin direnci arasındaki bağlantıyı sağlayan molekülün galektin-3 olduğunu (Şekil 18), obezite ile ilişkili inflamasyonun yol açtığı prediyabet ve diyabet başlangıcının erken tespiti için galektin-3'ün umut verici bir biyobelirteç olduğunu ve insülin direncinin galektin-3'ü hedef alan tedavilerle

önlenebileceğini düşündürmektedir.



Şekil 18. Galektin-3'ün inflamasyon ve insülin direnci ilişkisi

Çalışmamız VKİ değerlerine göre kapsamlı bir şekilde sınıflandırıldığı, çok sayıda farklı belirteçlerin ele alındığı ve eş zamanlı bariatrik cerrahinin etkisinin incelendiği şimdiye kadar bilinen ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Ayrıca literatürde obezitede Galektin-3 düzeyinin değerlendirildiği çalışmalar mevcut olmasına rağmen; obezite cerrahisinin inflamatuvar yanıtı ve insülin direncine olan etkisinin galektin-3 düzeyi ile değerlendirildiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Obezite, obeziteyle ilişkili komorbiditeler ve bariatrik cerrahi ile inflamasyon arasındaki ilişkinin aydınlatılması için eş zamanlı olarak adipoz doku ve kan örneklerinde proinflamatuvar ve antiinflamatuvar belirteçlerin analiz edilmesine, cerrahi ile indüklenen kilo kaybı sonrası sistemik sitokinlerin sentezindeki azalmada yer alan moleküler ve hücresel faktörleri tanımlamak için ek çalışmalara, vücut yağ oranı analizinin yapıldığı, hastaların 1-2 yıl gibi daha uzun bir süre boyunca takip edildiği randomize kontrollü çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Normal kilolu grup ile karşılaştırıldığında, obez gruplarda adiponektin düzeyleri daha düşük, leptin düzeyleri ise daha yüksek olup, bariatrik cerrahi sonrası 3. ve 6. aylarda adiponektin düzeylerinde artma, leptin düzeylerinde ise azalma görüldü. Bu bulgular, ameliyat sonrası endokrin kapasitesini yeniden kazanmış yağ dokusunu işaret etmektedir.
2. Normal kilolu gruba kıyasla morbid obez grupta IL-6 düzeyleri anlamlı yüksek, IL-10 düzeyleri anlamlı düşük bulundu. Bariatrik cerrahi sonrası 6. ayda IL-10 düzeylerinde anlamlı artma saptanırken, IL-6 düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu durum cerrahi sonrası takip süresinin IL-6 düzeylerindeki anlamlı azalmayı belirleyecek uzunlukta olmamasına bağlı olabilir.
3. hsCRP düzeyleri normal kilolu gruba kıyasla fazla kilolu, 1., 2. ve 3. derece obez gruplarda anlamlı yüksek olup, SG sonrası istatistiksel olarak 6. ayda anlamlı düşüklük saptandı. İnflamatuar bir belirteç olan hsCRP düzeylerinin obez gruplarda yüksek olup, SG sonrası azalması obezitenin inflammatuar bir durum olduğunu ve bariatrik cerrahi sonrası inflamasyonun azaldığını göstermektedir.
4. Galektin-3 düzeylerinin normal kilolu gruba kıyasla 3. derece obez bireylerde anlamlı yüksek olması ve leptin, IL-6, hsCRP düzeyleri ile anlamlı pozitif korelasyon göstermesi, obezite ile ilişkili inflamasyonda galektin-3'ün rol alabileceğini düşündürmektedir.
5. SG sonrası 3. ve 6. aylarda galektin-3 düzeylerinde görülen azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmaması, galektin-3'ün metabolizmada hücrel lokalizasyonuna göre farklı özelliklere ve etkilere sahip olmasına, cerrahi sonrası takip süresinin galektin-3 düzeylerindeki anlamlı azalmayı belirleyecek

uzunlukta olmamasına, obezite ile ilişkili veya ilişkisiz komorbid hastalıklara, kullanmakta oldukları ilaçlara, destek tedaviye ve bitkisel ürünlere bağlı olabilir.

6. İnsülin direnci olan grupta galektin-3 düzeylerinin anlamlı yüksek olup, HOMA-IR ile anlamlı pozitif korelasyon göstermesi insülin direncinde galektin-3'ün de rol alabileceğini düşündürmektedir.
7. Bariatrik cerrahi sonrası karbonhidrat metabolizması ve inflamasyon ile ilişkili parametreler ile birlikte galektin-3 düzeylerinin de azalması, inflamasyon ve insülin direnci arasındaki bağlantıyı sağlayan molekülün galektin-3 olduğunu, obezite ile ilişkili inflamasyonun yol açtığı prediyabet ve diyabet başlangıcının erken tespiti için galektin-3'ün umut verici bir biyobelirteç olduğunu ve insülin direncinin galektin-3'ü hedef alan tedavilerle önlenebileceğini düşündürmektedir.
8. Diyabet ve hipertansiyonu mevcut olan hastalarda SG sonrası antidiyabetik ve antihipertansif ilaç kullanımının sonlanması, komorbid hastalıkları olan ve klinik yöntemlerle yeterli kilo kaybı sağlanamayan morbid obez hastalarda metabolik durumun iyileştirilmesi için cerrahi tedaviye yönlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. http://www.tuik.gov.tr/basinOdasi/haberler/2015_58_20151008.pdf Erişim Tarihi: 05.12.2017.
2. <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24573> Erişim Tarihi: 05.12.2017.
3. Azizi, F. Bariatric surgery for obesity and diabetes. Arch Iran Med 2013;16(3):182-186.
4. Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. Nat Med 2012;18(3):363-74.
5. Liu FT, Rabinovich GA. Galectins: regulators of acute and chronic inflammation. Ann N Y Acad Sci 2010;1183:158-82.
6. Martínez-Martínez E, López-Ándres N, Jurado-López R, Rousseau E, Bartolomé MV, Fernández-Celis A, et al. Galectin-3 Participates in Cardiovascular Remodeling Associated With Obesity. Hypertension 2015 Nov;66(5):961-9.
7. Martínez-Martínez E, Calvier L, Rossignol P, Rousseau E, Fernández-Celis A, Jurado-López R, et al. Galectin-3 inhibition prevents adipose tissue remodelling in obesity. Int J Obes (Lond) 2016;40:1034-8.
8. Li P, Liu S, Lu M, Bandyopadhyay G, Oh D, Imamura T, et al. Hematopoietic-Derived Galectin. Hematopoietic-Derived Galectin-3 Causes Cellular and Systemic Insulin Resistance. Cell. 2016 Nov 3;167(4):973-984.e12.
9. Lapolla A, Traldi P, Fedele D. Importance of measuring products of non-enzymatic glycation of proteins. Clin Biochem 2005;38(2):103-15.
10. Ohkura T, Fujioka Y, Nakanishi R, Shiochi H, Sumi K, Yamamoto N, et al. Low serum galectin-3 concentrations are associated with insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetol Metab Syndr. 2014 Sep 27;6(1):106.

11. Arismendi E, Rivas E, Agustí A, Ríos J, Barreiro E, Vidal J, et al. The Systemic Inflammome of Severe Obesity before and after Bariatric Surgery. *PLoS One*, 2014;9(9):e107859.
12. Manco M, Fernandez-Real JM, Equitani F, Vendrell J, Valera Mora ME, Nanni G, et al. Effect of massive weight loss on inflammatory adipocytokines and the innate immune system in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Feb;92(2):483-90.
13. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gómez JM, Gutiérrez C, et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res* 2004;12(6):962-71.
14. 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. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007 Nov;67(5):679-86.
15. Domienik-Karłowicz J, Rymarczyk Z, Dzikowska-Diduch O, Lisik W, Chmura A, Demkow U, et al. Emerging Markers of Atherosclerosis Before and After Bariatric Surgery. *Obes Surg* 2015;25:486-493.
16. Kiwaki K, Novak CM, Hsu DK, Liu FT, Levine JA. Galectin- 3 stimulates preadipocyte proliferation and is up-regulated in growing adipose tissue. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15(1):32-39.
17. Weigert J, Neumeier M, Wanninger J, Bauer S, Farkas S, Scherer MN, et al. Serum galectin-3 is elevated in obesity and negatively correlates with glycosylated hemoglobin in in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Mar;95(3):1404-11.
18. Pejnovic NN, Pantic JM, Jovanovic IP, Radosavljevic GD, Milovanovic MZ, Nikolic IG, et al. Galectin-3 deficiency accelerates high-fat diet-induced obesity and amplifies inflammation in adipose tissue and pancreatic islets.

- Diabetes 2013 Jun;62(6):1932-44.
19. Pang J, Rhodes DH, Pini M, Akasheh RT, Castellanos KJ, Cabay RJ, et al. Increased adiposity, dysregulated glucose metabolism and systemic inflammation in Galectin-3 KO mice. PLoS One 2013;8:e57915.
20. http://www.temd.org.tr/files/OBEZITE2017_web.pdf Erişim Tarihi: 05.12.2017.
21. http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html Erişim Tarihi: 05.12.2017.
22. World Health Organisation, obesity and overweight, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Erişim Tarihi: 05.12.2017.
23. World Health Organization. Global health observatory. http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_Obesity_2016_Female.png. Erişim Tarihi: 05.12.2017.
24. World Health Organization. Global health observatory. http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_Obesity_2016_Male.png. Erişim Tarihi: 05.12.2017.
25. Herrera BM, Lindgren CM. The genetics of obesity. Current Diabetes Reports 2010;10(6):498-505.
26. Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. Clin Sci (Lond) 2016;130(12):943-86.
27. O'Rahilly S. Human genetics illuminates the paths to metabolic disease. Nature 2009;462(7271):307-314.
28. Coll AP, Farooqi IS, Challis BG, Yeo GS, O'Rahilly S. Proopiomelanocortin and energy balance: insights from human and murine genetics. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2004;89(6):2557-2562.
29. Yazdi FT, Clee SM, Meyre D. Obesity genetics in mouse and human: back and

- forth, and back again. *PeerJ* 2015 Mar 24;3:e856.
30. Mutch DM, Cle'ment K. Unraveling the Genetics of Human Obesity *PLoS Genet* 2006;2(12):e188.
31. Achike FI, To NH, Wang H, Kwan CY. Obesity, metabolic syndrome, adipocytes and vascular function: a holistic viewpoint. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2011;38(1):1-10.
32. Mart'inez JA, Moreno MJ, Marques-Lopes I, Mart'I A. Causes of obesity. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2002;25(1):17-27.
33. Satman İ. Türkiye'de Obezite Sorunu. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2016;9(2):1-11.
34. Atila K. Morbid obezitenin cerrahi tedavisi. *Archives of Clinical Toxicology* 2014;1(1):23-27.
35. Yorgancı K, Tırnaksız B. Morbid obezitenin cerrahi tedavisi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2007;38(4):218-222.
36. Sağlam F, Güven H. Obezite cerrahi tedavisi. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2014;30:60-65.
37. Martin DJ, Lee C, Rigas G, Tam CS. Predictors of weight loss 2 years after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Asian J Endosc Surg* 2015;8(3):328-332.
38. Sánchez-Santos R, Masdevall C, Baltasar A, Martínez-Blázquez C, García Ruiz de Gordejuela A, Ponsi E, et al. Short- and mid-term outcomes of sleeve gastrectomy for morbid obesity: the experience of the Spanish National Registry. *Obes Surg* 2009 Sep;19(9):1203-10.
39. Kojima M, Kangawa K. Drug insight: The functions of ghrelin and its potential as a multitherapeutic hormone. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006 Feb;2(2):80-8.
40. Menenakos E, Stamou KM, Albanopoulos K, Papailiou J, Theodorou D, Leandros E. Laparoscopic sleeve gastrectomy performed with intent to treat morbid obesity: a prospective single-center study of 261 patients with a median

- follow-up of 1 year. *Obes Surg* 2010 Mar;20(3):276-82.
41. Woelnerhanssen B, Peterli R, Steinert RE, Peters T, Borbély Y, Beglinger C. Effects of postbariatric surgery weight loss on adipokines and metabolic parameters: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy--a prospective randomized trial. *Surg Obes Relat Dis*. 2011 Sep-Oct;7(5):561-8.
 42. 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. *Obes Surg* 2017 Dec;27(12):3223-3229.
 43. Mallipedhi A, Prior SL, Barry JD, Caplin S, Baxter JN, Stephens JW. Changes in inflammatory markers after sleeve gastrectomy in patients with impaired glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Surg Obes Relat Dis* 2014 Nov-Dec;10(6):1123-8.
 44. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259(5091):87-91.
 45. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-432.
 46. Aktaş G, Şit M, Tekçe H. Yeni adipokinler: Leptin, Adiponektin ve Omentin. *Abant Med J* 2013;2:56-62.
 47. Waki H, Tontonoz P. Endocrine functions of adipose tissue. *Annual Review of Pathology* 2007;2:31-56.
 48. Fain JN. Release of inflammatory mediators by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily by the nonfat cells: a review. *Mediators Inflamm* 2010;2010:513948.
 49. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology* 2011;11(2):85-97.

50. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Molecular Medicine* 2008;14(3-4):222-231.
51. Halberg N, Wernstedt-Asterholm L, Scherer PE. The adipocyte as an endocrine cell. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2008;37(3):753-768.
52. Summers LK, Samra JS, Humphreys SM, Morris RJ, Frayn KN. Subcutaneous abdominal adipose tissue blood flow: variation within and between subjects and relationship to obesity. *Clin Sci (Lond)* 1996;91:679-683.
53. Jansson PA, Larsson A, Lonnroth PN. Relationship between blood pressure, metabolic variables and blood flow in obese subjects with or without non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1998;28:813-818.
54. Karpe F, Fielding BA, Ilic V, Macdonald IA, Summers LK, Frayn KN. Impaired postprandial adipose tissue blood flow response is related to aspects of insulin sensitivity. *Diabetes* 2002;51:2467-2473.
55. West DB, Prinz WA, Francendese AA, Greenwood MR. Adipocyte blood flow is decreased in obese Zucker rats. *Am J Physiol* 1987;253:R228-R233.
56. Bolinder J, Kerckhoffs DA, Moberg E, Hagstrom-Toft E, Arner P. Rates of skeletal muscle and adipose tissue glycerol release in nonobese and obese subjects. *Diabetes* 2000;49:797-802.
57. Kampf C, Bodin B, Kallskog O, Carlsson C, Jansson L. Marked increase in white adipose tissue blood perfusion in the type 2 diabetic GK rat. *Diabetes* 2005;54:2620-2627.
58. Ye J, McGuinness OP. Inflammation during obesity is not all bad: evidence from animal and human studies. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013 Mar 1;304(5):E466-77.
59. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition* 2004;92(3):347-355.
60. Watt MJ, Hevener A, Lancaster GI, Febbraio MA. Ciliary neurotrophic factor

- prevents acute lipid-induced insulin resistance by attenuating ceramide accumulation and phosphorylation of c-Jun N-terminal kinase in peripheral tissues. *Endocrinology* 2006;147(5):2077-85.
61. Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Abdo T, Tripathy D, Chaudhuri A, et al. Increase in intranuclear nuclear factor κ B and decrease in inhibitor κ B in mononuclear cells after a mixed meal: evidence for a proinflammatory effect. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004;79(4):682-690.
 62. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual Review of Immunology* 2011;29:415-445.
 63. Emanuela F, Grazia M, Marco de R, Maria Paola L, Giorgio F, Marco B. Inflammation as a link between obesity and metabolic syndrome. *Journal of Nutrition and Metabolism* 2012;2012:476380.
 64. Solinas G, Karin M. JNK1 and IKK β : molecular links between obesity and metabolic dysfunction. *FASEB Journal* 2010;24(8):2596-2611.
 65. Nakamura T, Furuhashi M, Li P, Cao H, Tuncman G, Sonenberg N, et al. Double-stranded RNA-dependent protein kinase links pathogen sensing with stress and metabolic homeostasis. *Cell* 2010;140(3):338-348.
 66. Stienstra R, Tack CJ, Kanneganti TD, Joosten LA, Netea MG. The inflammasome puts obesity in the danger zone. *Cell Metabolism* 2012;15:10-18.
 67. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garq R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005;111(11):1448-54.
 68. Jacobi D, Stanya KJ, Lee CH. Adipose tissue signaling by nuclear receptors in metabolic complications of obesity. *Adipocyte* 2012;1(1):4-12.
 69. Zhang F, Basinski MB, Beals JM, Briggs SL, Churgay LM, Clawson DK, et al. Crystal structure of the obese protein leptin-E100. *Nature* 1997;387(6629):206-209.

70. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(11):1407-1433.
71. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Dardeno TA, Kim SY, et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;301(4):E567-E584.
72. Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Lollmann B, Lowell BB, Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat Med* 1995;1(12):1311-1314.
73. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*. 1995;1(11):1155-1161.
74. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996;382(6588):250-252.
75. Bates SH, Myers MJ. The role of leptin receptor signaling in feeding and neuroendocrine function. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14(10):447-52.
76. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395(6704):763-770.
77. Harvey J, Ashford ML. Leptin in the CNS: much more than a satiety signal. *Neuropharmacology* 2003;44(7):845-54.
78. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J. Biol. Chem* 1995;270:26746-26749.
79. Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases. *Cell Metab* 2013 Feb 5;17(2):185-96.
80. Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T, Yago H, Miyazaki O, Ebinuma H, et al. Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is

- useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006 Jun;29(6):1357-62.
81. Meier U, Gressner AM. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Reivew of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004 Sep;50(9):1511-25.
 82. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002 Nov;8(11):1288-95.
 83. Okada-Iwabu M, Iwabu M, Ueki K, Yamauchi T, Kadowaki T. Perspective of Small-Molecule AdipoR Agonist for Type 2 Diabetes and Short Life in Obesity. *Diabetes Metab J* 2015 Oct;39(5):363-72.
 84. Vázquez-Vela ME, Torres N, Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Arch Med Res* 2008 Nov;39(8):715-28.
 85. Liu M, Liu F. Transcriptional and post-translational regulation of adiponectin. *Biochemical Journal* 2009 Dec 14;425(1):41-52.
 86. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K.. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006 Jul;116(7):1784-92.
 87. Inoue M, Yano M, Yamakado M, Maehata E, Suzuki S. Relationship between the adiponectin-leptin ratio and parameters of insulin resistance in subjects without hyperglycemia. *Metabolism* 2006;55(9):1248-54.
 88. Robinson K, Prins J, Venkatesh B. Clinical review: adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness. *Crit Care* 2011 Apr 20;15(2):221.
 89. Eder K, Baffy N, Falus A, Fulop AK. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflammation Research* 2009 Nov;58(11):727-36.
 90. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003 Dec;112(12):1796-808.

91. Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z, Lopez R, Zein NN, Feldstein AE. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008 Jun;103(6):1372-9.
92. Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obesity Research* 2001;9(7):414-17.
93. Kraakman MJ, Allen TL, Whitham M, Iliades P, Kammoun HL, Estevez E, Lancaster GI, Febbraio MA. Targeting gp130 to prevent inflammation and promote insulin action. *Diabetes Obes Metab* 2013 Sep;15 Suppl 3:170-5.
94. Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio M, Pedersen BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- α production in humans. *The FASEB Journal* 2003;17(8):884-6.
95. Gray S, Kim JK. New insights into insulin resistance in the diabetic heart. *Trends Endocrinol Metab* 2011 Oct;22(10):394-403.
96. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Zimmers TA, Koniaris LG, Furlanetto RW, et al. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6- dependent insulin resistance in hepatocytes. *J Biol Chem* 2003 Apr 18;278(16):13740-6.
97. Ellingsgaard H, Hauselmann I, Schuler B, Habib AM, Baggio LL, Meier DT, et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nat Med* 2011 Oct 30;17(11):1481-9.
98. Rose-John S. IL-6 Trans-Signaling via the Soluble IL-6 Receptor: Importance for the Pro-Inflammatory Activities of IL-6. *Int J Biol Sci* 2012;8(9):1237-1247.
99. Dagdeviren S, Jung DY, Lee E, Friedline RH, Noh HL, Kim JH, et al. Altered Interleukin-10 Signaling in Skeletal Muscle Regulates Obesity- Mediated Inflammation and Insulin Resistance. *Mol Cell Biol.* 2016 Nov

14;36(23):2956-2966.

100. Esposito K, Pontillo A, Giugliano F, Giugliano G, Marfella R, Nicoletti G, et al. Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Mar;88(3):1055-8.
101. Pestka S, Krause CD, Sarkar D, Walter MR, Shi Y, Fisher PB. Interleukin-10 and related cytokines and receptors. *Annu Rev Immunol* 2004;22:929-979.
102. Scarpelli D, Cardellini M, Andreozzi F, Laratta E, Hribal ML, Marini MA, et al. Variants of the interleukin-10 promoter gene are associated with obesity and insulin resistance but not type 2 diabetes in caucasian italian subjects. *Diabetes*. 2006 May;55(5):1529-33.
103. Blüher M, Fasshauer M, Tönjes A, Kratzsch J, Schön MR, Paschke R. Association of interleukin-6, C-reactive protein, interleukin-10 and adiponectin plasma concentrations with measures of obesity, insulin sensitivity and glucose metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005;113(9):534-7.
104. Tillett WS, Francis T Jr. Serological Reactions in Pneumonia with a Non-Protein Somatic Fraction of Pneumococcus. *J Exp Med*. 1930;52(4):561-571.
105. Salazar J, Martinez MS, Mervin Chavez M, Toledo A, Anez R, Yaquelín Torres Y, et al. C-reactive protein: clinical and epidemiological perspectives. *Cardiol Res Pract* 2014;2014:605810.
106. Yousuf O, Bibhu D, Mohanty BD, Martin SS, Joshi PH, Blaha MJ, et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease. A resolute belief or an elusive link? *JACC* 2013;62(5):397-408.
107. Silva D, Pais de Lacerda A. High-sensitivity C-reactive protein as a biomarker of risk in coronary artery disease. *Rev Port Cardiol* 2012;31(11):733-45.
108. Calabro P, Golia E, Yeh ET. Role of C-reactive protein in acute myocardial infarction and stroke: possible therapeutic approaches. *Curr Pharm Biotechnol* 2012;13:4-16.
109. Chandrashekara S. C-reactive protein: An inflammatory marker with specific

- role in physiology, pathology, and diagnosis. *Internet J Rheumatol Clin Immunol*. 2014;2:1-23.
110. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001;38:189.
 111. Vanderschueren S, Deeren D, Knockaert DC, Bobbaers H, Bossuyt X, Peetermans W.. Extremely elevated C-reactive protein. *Eur J Intern Med* 2006 Oct;17(6):430-3.
 112. Kono T, Otsuka M. Negative C-reactive protein in children with bacterial infection. *Pediatr Int* 1999;41:496-9.
 113. Müller G, Ertl J, Gerl M, Preibisch G. Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. *J Biol Chem* 1997 Apr 18;272(16):10585-93.
 114. Das UN. Is obesity inflammatory condition? *Nutrition* 2001 Nov-Dec;17(11-12):953-66.
 115. Mendall MA, Patel P, Ballam M, Strachan D, Nortfield TC. C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ* 1996 Apr 27;312(7038):1061-5.
 116. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE, et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2000;149(1):139-150.
 117. Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S-Adults. *Diabetes Care* 1999 Dec;22(12):1971-7.
 118. Hirabayashi J, Kasai K. The family of metazoan metal-independent beta-galactoside-binding lectins: Structure, function and molecular evolution. *Glycobiology*. 1993;3(4):297-304.
 119. Ho MK, Springer TA. Mac-2, a novel 32,000 Mr mouse macrophage subpopulation-specific antigen defined by monoclonal antibodies. *J Immunol*. 1982;128:1221-1228.
 120. Liu FT. S-type mammalian lectins in allergic inflammation. *Immunol Today*.

1993;14:486-490.

121. Barondes SH, Cooper DN, Gitt MA, Leffler H. Galectins. Structure and function of a large family of animal lectins. *J Biol Chem.* 1994 Aug 19;269(33):20807-10.
122. Pugliese G, Iacobini C, Ricci C, Blasetti Fantauzzi C, Menini S. Galectin-3 in diabetic patients. *Clin Chem Lab Med.* 2014 Oct;52(10):1413-23.
123. Liu FT, Patterson RJ, Wang JL. Intracellular functions of galectins. *Biochim Biophys Acta.* 2002;1572:263-273.
124. Demetriou M, Granovsky M, Quaggin S, Dennis JW. Negative regulation of T-cell activation and autoimmunity by Mgat5 N-glycosylation. *Nature.* 2001;409:733-739.
125. Ahmad N, Gabius HJ, Andre S, Kaltner H, Sabesan S, Roy R, et al. Galectin-3 precipitates as a pentamer with synthetic multivalent carbohydrates and forms heterogeneous crosslinked complexes. *J Biol Chem.* 2004;279:10841-10847.
126. Pugliese G, Iacobini C, Pesce CM, Menini S. Galectin-3: an emerging all-out player in metabolic disorders and their complications. *Glycobiology* 2015 Feb;25(2):136-50.
127. Iacobini C, Amadio L, Oddi G, Ricci C, Barsotti P, Missori S, et al. Role of galectin-3 in diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 2003 Aug;14(8 Suppl 3):S264-70.
128. Dumic J, Dabelic S, Flögel M. Galectin-3: An open-ended story. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1760:616-635.
129. Mey A, Leffler H, Hmama Z, Normier G, Revillard JP. The animal lectin galectin-3 interacts with bacterial lipopolysaccharides via two independent sites. *J Immunol.* 1996;156:1572-1577.
130. Sano H, Hsu DK, Yu L, Apgar JR, Kuwabara I, Yamanaka T, et al. Human galectin-3 is a novel chemoattractant for monocytes and macrophages. *J Immunol.* 2000;165:2156-2164.

131. John CM, Jarvis GA, Swanson KV, Leffler H, Cooper MD, Huflejt ME, et al. Galectin-3 binds lactosaminylated lipooligosaccharides from *Neisseria gonorrhoeae* and is selectively expressed by mucosal epithelial cells that are infected. *Cell Microbiol.* 2002 Oct;4(10):649-62.
132. Yamaoka A, Kuwabara I, Frigeri LG, Liu FT. A human lectin, galectin-3 (epsilon bp/Mac-2), stimulates superoxide production by neutrophils. *J Immunol.* 1995;154:3479-3487.
133. Karlsson A, Follin P, Leffler H, Dahlgren C. Galectin-3 activates the NADPH-oxidase in exudated but not peripheral blood neutrophils. *Blood.* 1998;91:3430-3438.
134. Sano H, Hsu DK, Apgar JR, Yu L, Sharma BB, Kuwabara I, et al. Critical role of galectin-3 in phagocytosis by macrophages. *J Clin Invest.* 2003;112:389-397.
135. Farnworth SL, Henderson NC, Mackinnon AC, Atkinson KM, Wilkinson T, Dhaliwal K, et al. Galectin-3 reduces the severity of pneumococcal pneumonia by augmenting neutrophil function. *Am J Pathol.* 2008;172:395-405.
136. Hsu DK, Liu FT. Regulation of cellular homeostasis by galectins. *Glycoconj J.* 2004;19:507-515.
137. Frigeri LG, Zuberi RI, Liu FT. Epsilon BP, a beta-galactoside-binding animal lectin, recognizes IgE receptor (Fc epsilon RI) and activates mast cells. *Biochemistry* 1993;32:7644-7649.
138. Fukumori T, Takenaka Y, Yoshii T, Kim HR, Hogan V, Inohara H, et al. CD29 and CD7 mediate galectin-3-induced type II T-cell apoptosis. *Cancer Research.* 2003 Dec 1;63(23):8302-11.
139. Morgan R, Gao G, Pawling J, Dennis JW, Demetriou M, Li B. N-acetylglucosaminyltransferase V (Mgat5)-mediated N-glycosylation negatively regulates T1 cytokine production by T cells. *Journal of Immunology* 2004;173(12):7200-7208.

140. Li Y, Komai-Koma M, Gilchrist DS, Hsu DK, Liu FT, Springall T, et al. Galectin-3 is a negative regulator of lipopolysaccharide-mediated inflammation. *J Immunol.* 2008;181:2781-2789.
141. MacKinnon AC, Farnworth SL, Hodgkinson PS, Henderson NC, Atkinson KM, Leffler H, et al. Regulation of alternative macrophage activation by galectin-3. *Journal of Immunology* 2008;180(4):2650-2658.
142. Karlsson A, Christenson K, Matlak M, Björstad A, Brown KL, Telemo E, et al. Galectin-3 functions as an opsonin and enhances the macrophage clearance of apoptotic neutrophils. *Glycobiology* 2009;19(1):16-20.
143. Pugliese G. Do advanced glycation end products contribute to the development of long-term diabetic complications? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008;18:457-460.
144. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: A new perspective on an old paradigm. *Diabetes.* 1999;48:1-9.
145. Negre-Salvayre A, Coatrieux C, Ingueneau C, Salvayre R. Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors. *Br J Pharmacol.* 2008;153:6-20.
146. Pejnovic NN, Pantic JM, Jovanovic IP, Radosavljevic GD, Djukic ALj, Arsenijevic NN, et al. Galectin-3 is a regulator of metaflammation in adipose tissue and pancreatic islets, *Adipocyte* 2013;2(4):266-271.
147. Weber M, Sporrer D, Weigert J, Wanninger J, Neumeier M, Wurm S, et al. Adiponectin downregulates galectin-3 whose cellular form is elevated whereas its soluble form is reduced in type 2 diabetic monocytes. *FEBS Lett.* 2009 Nov 19;583(22):3718-24.
148. Rhodes DH, Pini M, Castellanos KJ, Montero-Melendez T, Cooper D, Perretti M, et al. Adipose tissue-specific modulation of galectin expression in lean and obese mice: evidence for regulatory function. *Obesity (Silver Spring)*

2013;21(2):310-319.

149. Pang J, Nguyen VT, Rhodes DH, Sullivan ME, Braunschweig C, Fantuzzi G. Relationship of galectin-3 with obesity, IL-6, and CRP in women. *J Endocrinol Invest.* 2016 Dec;39(12):1435-1443.
150. Frikke-Schmidt H, O'Rourke RW, Lumeng CN, Sandoval DA, Seeley RJ. Does bariatric surgery improve adipose tissue function? *Obes Rev.* 2016 Sep;17(9):795-809.
151. Lehr S, Hartwig S, Sell H. Adipokines: a treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders. *Proteomics Clin Appl.* 2012;6:91-101.
152. Sainz N, Barrenetxe J, Moreno-Aliaga MJ, Martinez JA. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. *Metabolism.* 2015;64:35-46.
153. La Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med.* 2004;82:4-11.
154. van Dielen FM, van't Veer C, Schols AM, Soeters PB, Buurman WA, Greve JW. Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001 Dec;25(12):1759-66.
155. De Luca M, Angrisani L, Himpens J, Busetto L, Scopinaro N, Weiner R, et al. Indications for surgery for obesity and weight-related diseases: position statements from the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). *Obes Surg.* 2016 Aug;26(8):1659-96.
156. Freitas WR Jr., Oliveira LVF, Perez EA, Ilias EJ, Lottenberg CP, Silva AS, et al. Systemic Inflammation in Severe Obese Patients Undergoing Surgery for Obesity and Weight-Related Diseases. *Obes Surg.* 2018 Mar 1.
157. Jimenez A, Casamitjana R, Flores L, Viaplana J, Corcelles R, Lacy A, et al. Longterm effects of sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass surgery on type 2 diabetes mellitus in morbidly obese subjects. *Ann Surg*

2012;256:1023-9.

158. Morinigo R, Casamitjana R, Delgado S, Lacy A, Deulofeu R, Conget I, et al. Insulin resistance, inflammation, and the metabolic syndrome following Roux-Y gastric bypass surgery in severely obese subjects. *Diabetes Care* 2007;30:1906-8.
159. Moy J, Pomp A, Dakin G, Parikh M, Gagner M, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Am J Surg*. 2008;196(5):e56-9.
160. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007;357(8):741-52.
161. Umemura A, Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, Suto T, Wakabayashi G. Effects of changes in adipocyte hormones and visceral adipose tissue and the reduction of obesity-related comorbidities after laparoscopic sleeve gastrectomy in Japanese patients with severe. *Endocr J*. 2014;61(4):381-91.
162. Kashyap SR, Bhatt DL, Wolski K, Watanabe RM, Abdul-Ghani M, Abood B, et al. Metabolic effects of bariatric surgery in patients with moderate obesity and type 2 diabetes: analysis of a randomized control trial comparing surgery with intensive medical treatment. *Diabetes Care*. 2013;36:2175-82.
163. Haluzikova D, Lacinova Z, Kavalkova P, Drápalová J, Křížová J, Bártlová M, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy differentially affects serum concentrations of FGF-19 and FGF-21 in morbidly obese subjects. *Obesity (SilverSpring)*. 2013;21:1335-42.
164. Urbanova M, Dostalova I, Trachta P, Drápalová J, Kaválová P, Haluzíková D, et al. Serum concentrations and subcutaneous adipose tissue mRNA expression of omentin in morbid obesity and type 2 diabetes mellitus: the effect of very-low-calorie diet, physical activity and laparoscopic sleeve gastrectomy. *Physiol Res*. 2014;63(2):207-18.
165. Bruna M, Gumbau V, Guaita M, Canelles E, Mulas C, Basés C, et al.

Prospective study of glucolipidic hormone and peptide levels in morbidly obese patients after sleeve gastrectomy. *Cir Esp*. 2014;92:175-81.

166. Trachta P, Dostalova I, Haluzikova D, Kasalický M, Kaválková P, Drápalová J, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy ameliorates mRNA expression of inflammation-related genes in subcutaneous adipose tissue but not in peripheral monocytes of obese patients. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;383:96-102.
167. Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J. Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk. *Adipocyte*. 2018 Jan 2;7(1):57-62.
168. López-Jaramillo P, Gómez-Arbeláez D, López-López J, López-López C, Martínez-Ortega J, Gómez-Rodríguez A, et al. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2014 Apr;18(1):37-45.
169. Sdralis E, Argentou M, Mead N, Kehagias I, Alexandridis T, Kalfarentzos F. A prospective randomized study comparing patients with morbid obesity submitted to sleeve gastrectomy with or without omentectomy. *Obes Surg*. 2013;23:965-71.
170. Aghamohammadzadeh R, Greenstein AS, Yadav R, Jeziorska M, Hama S, Soltani F, et al. Effects of bariatric surgery on human small artery function: evidence for reduction in perivascular adipocyte inflammation, and the restoration of normal anticontractile activity despite persistent obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 9;62(2):128-135.
171. Carvalho BM, Oliveira AG, Ueno M, Araújo TG, Guadagnini D, Carvalho-Filho MA, et al. Modulation of double-stranded RNA-activated protein kinase in insulin sensitive tissues of obese humans. *Obesity (SilverSpring)*. 2013;21:2452-57.
172. Kim MJ, Marchand P, Henegar C, Antignac JP, Alili R, Poitou C, et al. Fate

and complex pathogenic effects of dioxins and polychlorinated biphenyls in obese subjects before and after drastic weight loss. *Environ Health Perspect.* 2011;119:377-83.

173. Viana EC, Araujo-Dasilio KL, Miguel GP, Bressan J, Lemos EM, Moyses MR, et al. Gastric bypass and sleeve gastrectomy: the same impact on IL-6 and TNF-alpha. Prospective clinical trial. *Obes Surg.* 2013;23:1252-61.
174. Abdenmour M, Reggio S, Le NG, Liu Y, Poitou C, Aron-Wisnewsky J, et al. Association of adipose tissue and liver fibrosis with tissue stiffness in morbid obesity: links with diabetes and BMI loss after gastric bypass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:898-907.
175. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1313-1316.
176. Guven S, El BA, Sonnenberg GE, Wilson CR, Hoffmann RG, Krakower GR, et al. Plasma leptin and insulin levels in weight-reduced obese women with normal body mass index: relationships with body composition and insulin. *Diabetes* 1999;48:347-352.
177. Lima MM, Pareja JC, Alegre SM, Geloneze SR, Kahn SE, Astiarraga BD, et al. Visceral fat resection in humans: effect on insulin sensitivity, beta-cell function, adipokines, and inflammatory markers. *Obesity (SilverSpring)* 2013;21:E182-E89.
178. Iannelli A, Anty R, Schneck AS, Tran A, Hebuterne X, Gugenheim J. Evolution of low-grade systemic inflammation, insulin resistance, anthropometrics, resting energy expenditure and metabolic syndrome after bariatric surgery: a comparative study between gastric bypass and sleeve gastrectomy. *J Visc Surg.* 2013 Sep;150(4):269-75.
179. Kardassis D, Schonander M, Sjostrom L, Karason K. Carotid artery

remodelling in relation to body fat distribution, inflammation and sustained weight loss in obesity. *J Intern Med.* 2014;275:534-43.

180. van Dielen FM, van't Veer C, Schols AM, Soeters PB, Buurman WA, Greve JW. Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001 Dec;25(12):1759-66.
181. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012 Apr 26;366(17):1567-76.
182. 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. *N Engl J Med* 2017;376:641-651.
183. Christou GA, Kiortsis DN. Adiponectin and lipoprotein metabolism. *Obes Rev.* 2013;14(12):939-49.
184. Siwicki M, Engblom C, Pittet MJ. Gal3 Links Inflammation and Insulin Resistance. *Cell Metab.* 2016 Nov 8;24(5):655-656.

8. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Merve ZEYTİNLİ AKŞİT

Doğum yeri ve tarihi: Vezirköprü/Samsun- 08.05.1988

Medeni Durumu: Evli

İletişim bilgileri: mervezeyt@gmail.com

Yabancı dili: İngilizce

II. Eğitim:

2007-2013 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

2002-2006 Vezirköprü Anadolu Lisesi

III. Ünvanlar:

2014-2018 Asistan Hekim

2013-2014 Pratisyen Hekim

IV. Mesleki deneyimi

2014-2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi
Tıbbi Biyokimya Bölümü

2013-2014 Rize Çamlıhemşin İlçe Devlet Hastanesi

V. Üye olduğu bilimsel kuruluşlar:

Klinik Biyokimya Uzmanları Derneği

Türk Klinik Biyokimya Derneği

Türk Biyokimya Derneği

9. EKLER



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İzmir Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Toplantı No : 29
Tarih : 18/08/2016
Karar No : 11

Hastanemiz Tıbbi Biyokimya Uzmanı Dr. Fatma Demet ARSLAN tarafından yapılması planlanan "Obezite Cerrahisinde İnflamatuvar Yanıt ile Serum Galektin-3 Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi" konulu çalışmaya ait dosya görüşülmüş araştırmanın gerekçe, yöntem ve etik açıdan uygun olduğuna, Uzman. Dr. Fatma Demet ARSLAN sorumluluğunda yürütülmesine oy birliği ile karar verilmiştir.

BAŞKAN : Doç. Dr. Şükran KÖSE

ÜYELER : Doç. Dr. Ahmet KAYA

Doç. Dr. Süheyla SERİN SENER

Doç. Dr. Cüneyt Eftal TANER

Doç. Dr. Figen TOKUÇOĞLU

Doç. Dr. Tolga KANDOĞAN

Doç. Dr. Özgür ÖZTEKİN

Doç. Dr. Emel Ebru PALA

Uzm. Dr. Ahenk PAKSOY (İzinli)

Emekli Albay. Atıf Can ÖKTEN

Avukat Murat BAŞKIRT

İzmir Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu
Yenişehir / İZMİR

Telefon : 0 232 4696969 / 6143 - 6043 Fax: 0232 4330756

ASLI GİRİLİR

