



**T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANTALYA
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**OBEZ HASTALARDA BARIATRİK CERRAHİ SONRASI
AFAMİN DÜZEYİNDEKİ DEĞİşİKLİKLER**

Dr. Hilmi DEMİRCİOĞLU

ANTALYA, 2021



**T.C SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANTALYA
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**OBEZ HASTALARDA BARIATRİK CERRAHİ SONRASI
AFAMİN DÜZEYİNDEKİ DEğİşİKLİKLER**

Dr. Hilmi DEMİRCİOğLU

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Uğur DOğAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANTALYA 2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. OBEZİTE.....	3
2.1.1. Tanı ve Patogenez	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	6
2.1.3. Etyopatogenez.....	12
2.1.4. Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar	18
2.1.4.1. Kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve inme	19
2.1.4.2. Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS)	21
2.1.4.3. Tip 2 diabetes ve insülin direnci.....	21
2.1.4.4. Dislipidemi	23
2.1.4.5. Metabolik Sendrom	25
2.1.4.6. PCOS, erkek hipogonadizmi ve infertilite	30
2.1.4.7. NAYKH	31
2.1.4.8. Safra Taşı ve pankreatit.....	32
2.1.4.9. Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH)	32
2.1.4.10. Osteoartrit (OA)	32
2.1.4.11. Obezite ve kanser	33
2.1.4.12. Duygudurum bozuklukları	33
2.1.5. Obezitenin medikal tedavisi.....	34
2.1.6. Obezitenin Cerrahi Tedavisi	37
2.1.6.1. Bariatrik cerrahi yöntemler	39
2.1.6.1.1. Ayarlanabilir gastrik band	41
2.1.6.1.2. Sleeve gastrektomi (SG).....	41
2.1.6.1.3. Roux-en-Y gastrik bypass	42
2.1.6.1.4. Biliopankreatik diversiyon ve duodenal switch (BPD-DS).....	44

2.1.6.1.5. Mini gastrik bypass (MGB).....	45
2.2. AFAMİN.....	46
2.2.1. Afaminin Tarihi ve Genetik Yapısı.....	46
2.2.2. Afaminin biyokimyası ve fonksiyonları	48
2.2.3. İnsan Vücut Sıvılarında Afaminin Oluşumu ve Salınımı	49
2.2.4. Afaminin Saklanması ve Referans Değerleri.....	50
2.2.5. Afamin Ölçümünün Klinik Uygulamaları	51
2.2.6. Afaminden Gelecekteki Beklentiler.....	54
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	55
3.1. HASTA SEÇİMİ.....	55
3.2. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	56
4. BULGULAR	58
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇLAR	70
7. KAYNAKLAR.....	72
8. EKLER	81
EK 1: ETİK KURUL ONAY.....	81
EK 2: BİLGİLENDİRİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU	82
EK 3: ÖZGEÇMİŞ.....	84

TEŞEKKÜR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim boyunca her konuda desteğini gördüğüm, hayatımda çok özel bir yere sahip olan değerli hocalarım sayın Doç. Dr. Tuğrul ÇAKIR, Doç. Dr. Osman Zekai ÖNER ve Doç Dr. Barış Rafet KARAKAŞ'a, tezimin tasarlanması ve yapılması aşamalarında bana yardımcı olan tez danışmanım Doç. Dr. Uğur DOĞAN'a, KİT temininden çalışmadaki birçok konudaki desteğinden dolayı Doç. Dr. Hamit Yaşar ELLİDAĞ'a, benden bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen bölümümüzün değerli tüm öğretim üyelerine, istatistiksel analizleri yapan Sayın Öğr. Gör. Dr. Ebru KAYA BAŞAR'a, sevgili anneme ve eşime tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

KISALTMALAR

ABD: Birleşik Amerika

ADMA: Asimetrik dimetil arjinin

ADP: Adenozin difosfat

ADRB3: Adrenoreceptor B3

AGRP: Agouti related peptid

AKŞ: Açlık kan şekeri

ATP: Adenozin trifosfat

ATP: Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı

BBO: Bel çevresinin boya oranı

BÇ: Bel Çevresi

BDNF: beyin kaynaklı nörotrofik faktör

BKO: Bel-kalça oranı

BMI: Body mass index

BPD DS: Biliopankreatik diversiyon ve duodenal switch

BT: Bilgisayarlı tomografi

CART: Cocaine-amphetamine regulated transcript

CETP: Kolesterol ester protein

CCK: Kolesistokinin

COSI-TUR: Türkiye Çocukluk Çağı Obezite Araştırması

CRP: C-reaktif protein

CVO: Serebrovasküler olay

DPP-4: Dipeptidyl peptidase-4

DEXA: Dual enerji x-ray absorpsiyometri

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

D2O: Döteryum Oksit

EGF: Epidermal büyüme faktörü

ENPP1: Ekonükleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz 1

EWL: Extra weight loss

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

FGFR1: Fibroblast büyüme faktörü reseptör 1

GBD: Global Burden of Disease

GLP1: Glukagon like peptid-1

GÖRH: Gastro-özefageal reflü hastalığı

GWAS: Genom-Wide Association Studies

HDL: High-density lipoprotein

HgbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin A1c

HL: Hiperlipidemi

HT: Hipertansiyon

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IGFBP: Insulin-like growth factor binding protein

IGF-1: Insulin-like growth factor 1

IL: interlökin

IUGR: İntrauterin gelişme geriliği

KAH: Koroner arter hastalığı

KV: Kardiyovasküler

LBKP: Laparoskopik büyük kurvatur plikasyonu

LCT: Laktaz

LEP/LEPR: leptin/leptin reseptörü

LDL: Low-density lipoprotein

MC4R: melanokortin-4 reseptör

MGB: Mini Gastrik By-pass

MÖ: Milattan önce

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MS-MET S: Metabolik Sendrom

MTNR1B: Melatonin reseptör 1 B

NAYKH: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

NCD-RisC: Non Communicable Diseases Risk Factor Collaboration

NHANES III: National Health and Nutrition Examination Survey III

NIH: ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü

NPY: Nöropeptid Y

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

OECD: Ekonomik İş birliği ve Kalkınma Örgütü

OSAS: Obstrüktif uyku apne sendromu

PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör-1

PCOS: Polikistik over Sendromu

PCSK1: Proprotein konvertaz subtilisin kexin 1

POMC: Proopiomelanokortin hücreleri

PPAR-γ: Peroxisome proliferator-activated receptor

ROC: Receiver operator characteristics

SG: Sleeve Gastrektomi

SHBG: Seks hormon bağlayıcı globülin

SIM-1: Single-minded homolog 1

SYA: Serbest yağ asitleri

TBSA: Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması

TEMD: Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği

TEKHARF: Türkiye Erişkin Kalp Hastalıkları Risk Faktörleri

TEMED: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TFT: Tiroid Fonksiyon Testleri

TG: Trigliserid

TGF- β : Transforming büyüme faktör beta

TLR4: Toll like receptor 4

TNF- α : Tumor necrosing faktor- α

TOHTA: Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması

TURDEP: Türkiye diyabet epidemiyoloji

TURDEP 1-2 Çalışması: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması 1-2

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

T3: Triiyodotironin

T4: Tiroksin

VAI: Viseral adipozite indeksi

VBG: Vertikal bant gastroplastisi

VLDL: Very low-density protein

VKİ: Vücut kitle indeksi

VYO: Vücut Yağ Oranı

UCP 1: Uncoupling protein 1

α -MSH: α -melanosit stimüle edici hormon

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Vücut kitle indeksi değerlerine göre normal, kilolu ve obez tanımlaması....	1
Tablo 2. Yaş gruplarına göre vücut yağ oranları dağılımı.....	3
Tablo 3. Popülasyona özgü bel çevresi değerleri	4
Tablo 4. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) vücut kitle indeksine göre obezite sınıflaması	7
Tablo 5. Erişkin yaştaki Türk toplumundaki VKİ değişimi	9
Tablo 6. TURDEP çalışmasına göre Türkiye’ye özgü bel çevresi değerleri	10
Tablo 7. Türkiye’deki yetişkin toplumunda VKİ grupları dağılımı	11
Tablo 8. Obezite için aday genler.....	13
Tablo 9. Obezite ile ilgili genetik sendromlar	13
Tablo 10. Obeziteye eşlik eden hastalıklar ve komplikasyonları	19
Tablo 11. MetS tanı kriterleri arasındaki farklar	27
Tablo 12. Mayo klinik obezite ilaç tedavisi için endikasyonları.....	34
Tablo 13. Bariatrik cerrahi endikasyonları.....	38
Tablo 14. Bariatrik cerrahi yöntemlerinin karşılaştırılması	40
Tablo 15. Tanımlayıcı istatistikler.....	58
Tablo 16. Hastalara ait yaş, boy, vücut ağırlığı ve VKİ değerleri.....	59
Tablo 17. Kan parametrelerinin preoperatif ve postoperatif 6. ay karşılaştırılması..	60
Tablo 18. Preoperatif ve postoperatif 6. Ay vücut ağırlığı ve VKİ değerlerinin karşılaştırılması	61
Tablo 19. Kilo kaybı ve VKİ ile afamin düzeyi arasındaki ilişki.....	62
Tablo 20. VKİ, vücut ağırlığı (kg) ve afamin farkı değerlerinin cinsiyet ve ek hastalık olup olmama durumuna göre karşılaştırılması	63

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Ayarlanabilir gastrik band	41
Şekil 2. Sleeve gastrektomi.....	42
Şekil 3. Roux-en-Y gastrik bypass	43
Şekil 4. BPD-DS	44
Şekil 5. Mini Gastrik Bypass	45



ÖZET

Obez hastalarda bariatrik cerrahi sonrası afamin düzeyindeki değişiklikler ve kilo kaybı ile afamin düzeyi değişiklikleri arasındaki ilişkinin gösterilmesi.
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi, Antalya 2021

Amaç: Afamin karaciğerden salınan, E vitamin bağlayıcı bir glikoproteindir. Albümine benzer hareket ederek E vitaminini kan beyin bariyerinden taşıyarak kuvvetli antioksidan görevi görmektedir. Over foliküler ve beyin omurilik sıvısında bol miktarda bulunması doğurganlık ve nöroproteksiyonda önemli roller üstlendiğini düşündürmektedir. Günümüzde afaminin metabolik sendrom ve morbid obezite gelişim patogenezinde nasıl bir rol oynadığı insan ve hayvan modellerinde araştırılmaktadır. Aynı zamanda IUGR (intrauterin gelişme geriliği), metabolik sendrom, PCOS (polikistik over sendromu) ve insülin direnci gibi birçok hastalıkta rol oynayabileceği ve hasta takiplerinde marker olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada kilo kaybı ile afamin düzeyi, TSH, T4, T3, LDL, VLDL, total kolesterol, HDL, insülin ve HgbA1c değişiklikleri arasındaki ilişkinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca afaminin gelecekte potansiyel bir metabolik sendrom belirtici olarak kullanılabileceğini ve obezitenin medikal tedavisinde gelişmelere neden olabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle afamin molekülünün obez hastalardaki düzeyini ve bariatrik cerrahi sonrası kilo kaybı ile afamin düzeyi arasındaki korelasyonu araştırmaktayız.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada, morbid obez (VKİ'i 40 ve üzeri bireyler) olan veya VKİ'i 35 üzerinde olup ek hastalığı olan bariatrik cerrahi yapılan hastaların preoperatif ve post operatif 6. Ay VKİ, TG, T. Kolesterol, VLDL, HDL, insülin, HgbA1c, TSH, T3, T4 ve afamin düzeyleri karşılaştırıldı. Ekim 2020 ile Mart 2021 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde ameliyat olan 43 hasta çalışmaya dahil edildi. Olguların tümünden preoperatif ve post operatif 6. Ay venöz kan örnekleri alındı. Afamin ELISA yöntemiyle çalışıldı. Sonuçların değerlendirilmesinde Paired t ve Wilcoxon Signed Ranked istatistiksel

testleri kullanıldı. İstatistiksel analizler SPSS 23 programı kullanılarak gerçekleştirildi, p değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamızda; Bariatrik cerrahi planlanan obez hastaların preoperatif serum afamin değerleriyle, postoperatif 6. Ay serum afamin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). Preoperatif ve postoperatif serum afamin değerleri sırasıyla $74,4 \pm 30,14$ ng/ml ve $66,65 \pm 30,33$ ng/ml idi. Aynı süreçte hastaların VKİ, TG, T. Kolesterol, VLDL, insülin, HgbA1c, TSH değerleri anlamlı ölçüde azalırken HDL, T3 ve T4 değerlerinde anlamlı yükseliş görüldü. LDL değerindeki azalma ise istatistiksel olarak anlamsızdı.

Sonuç: Obez hastalardaki serum afamin düzeyleri postoperatif 6. ayda azalmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir. Aynı süreçte hastaların VKİ, HDL, VLDL, TG, T. Kolesterol, TSH, T4, T3, HgbA1c ve insülin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişimler görülmüştür. HDL, T3 ve T4 değerlerinde anlamlı yükselme mevcuttur. VKİ, Total kolesterol, TG, VLDL, TSH, HgbA1c ve insülin değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı azalmıştır. LDL değerindeki değişim istatistiksel olarak anlamsız bulundu.

Afamin kana karaciğerden salınan ve E vitamini taşınmasında görevli, metabolik reaksiyonlarda fonksiyonu olduğu düşünülen bir glikoproteindir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarla serum değerinin obez hastalarda normal bireylere göre yüksek seyrettiği kanıtlanmıştır. Bu durum afamin ile obezite hastalığı arasında bir neden sonuç ilişkisi olabileceğini akla getirmektedir. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz serum afamin değeri ile bariatrik cerrahi ve kilo kaybı kolerasyonu istatistiksel açıdan anlamsız olarak bulunmuştur. Yine de bu konuda daha uzun ve daha geniş hasta popülasyonu içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Afamin, bariatrik cerrahi, metabolik sendrom.

ABSTRACT

Demonstration of changes in afamin level after bariatric surgery in obese patients and the relationship between weight loss and changes in afamin level.

**Sağlık Bilimleri University Faculty of Medicine, General Surgery Expertness
Thesis, Antalya, 2021**

Objective: Afamin is a vitamin E-binding glycoprotein released from the liver, acting like albumin, transporting vitamin E across the blood-brain barrier and acting as a powerful antioxidant. Its abundance in ovarian follicular and cerebrospinal fluid suggests that it plays important roles in fertility and neuroprotection. Today, the role of afamin in the pathogenesis of metabolic syndrome and morbid obesity is being investigated in human and animal models. It is also thought to be a factor in many diseases such as IUGR (intrauterine growth retardation), metabolic syndrome, PCOS (polycystic ovary syndrome) and insulin resistance, or it can be used as a marker in patient follow-ups. In this study, it was aimed to show the relationship between weight loss and changes in aphamine level, TSH, T4, T3, LDL, VLDL, total cholesterol, HDL, insulin and HgbA1c. In addition, we think that afamin may be used as a potential marker of metabolic syndrome in the future and may lead to improvements in the medical treatment of obesity. Therefore, we are investigating the level of afamin molecule in obese patients and the correlation between weight loss after bariatric surgery and afamin level.

Materials And Methods: In the study, patients who were morbidly obese (individuals with a body mass index of 40 and above) or had a BMI over 35 and had additional disease who underwent surgery, preoperative and postoperative 6th month BMI, TG, T. cholesterol, VLDL, LDL, HDL, insulin, TSH, T3, T4 and afamin levels were compared. 43 patients who underwent surgery in Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi General Surgery Clinic between October 2020 and March 2021 were included in the study. Preoperative and postoperative 6th month venous blood samples were obtained from all cases. Afamin was studied with the ELISA method. Paired t and Wilcoxon Signed Ranked statistical tests were used to evaluate the results. Statistical analyzes were performed using the SPSS 23 program, p value <0.05 was considered statistically significant.

Results: In our study; There was no statistically significant difference between preoperative serum afamin levels and postoperative 6 month serum afamin levels in obese patients who were scheduled for bariatric surgery ($p > 0.05$). Preoperative and postoperative serum afamin values were 74.4 ± 30.14 ng/ml and 66.65 ± 30.33 ng/ml, respectively. In the same period, BMI, TG, T. Cholesterol, VLDL, insulin, HgbA1c, TSH values of the patients decreased significantly, while HDL, T3 and T4 values were significantly increased. The decrease in LDL value was statistically insignificant.

Conclusion: Although serum afamin levels in obese patients decreased at 6 months postoperatively, they did not decrease statistically significantly. In the same period, statistically significant changes were observed in the BMI, VLDL, TG, T. Cholesterol, TSH, T4, T3, HgbA1c and insulin values of the patients. There is a significant increase in HDL, T3 and T4 values. BMI, Total cholesterol, TG, VLDL, TSH, HgbA1c and insulin values were decreased statistically. LDL value was found to be statistically insignificant. Afamin is a glycoprotein that is released from the liver to the blood and is responsible for the transport of vitamin E, which is thought to have a function in metabolic reactions. Recent studies have proven that the serum value is higher in obese patients than in normal individuals. This suggests that there may be a cause-effect relationship between aphamin and obesity. The correlation between serum aphamine value and bariatric surgery and weight loss, which we evaluated in our study, was found to be statistically insignificant. However, studies with longer and larger patient populations are needed on this subject.

Key words: Afamin, bariatric surgery, metabolic syndrome.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Morbid obezite son yüz yılda epidemik sorun haline gelmiş olup, ölüme neden olan önlenebilir hastalıklar arasında sigara bağımlılığından sonra ikinci sıradadır. Dünyada erişkin obez sayısı 2015 yılında 700 milyon'a yaklaşmıştır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) nüfusunun %67'si fazla kilolu veya obez grubuna girmekteyken birçok Avrupa ülkesinde bu oran %40-50'dir. TÜİK (Türkiye İstatistik Kurumu) 2019 verilerine göre ülkemizde ise 15 yaş üstü obez oranı yüzde 21,1 olarak hesaplanmıştır (VKİ 30 üzeri). Obezite; düşük gelirli, kırsal kesimde yaşayanlarda ve kadınlarda daha sık görülür. Obezitenin dereceleri yaygın olarak vücut kitle indeksi (VKİ=vücut ağırlığı/boyun metrekaresi) ile tanımlanır. Hastalar; zayıf, normal kilo, fazla kilolu, obez, morbid obez ve süper obez olarak sınıflandırılırlar (Tablo 1).

Tablo 1. Vücut kitle indeksi değerlerine göre normal, kilolu ve obez tanımlaması

Ağırlık Kategorisi	Vücut kitle indeksi(kg/m ²)
Zayıf	< 18,5
Normal	18,5-24,9
Kilolu	25-29,9
Obez	> 30
1. Derece	30-34,9
2. Derece	35-39,9
3. Derece(morbid)	> 40

Veriler Schwartz'tan alınmıştır.

Vücut kitle indeksinin artmasıyla “Metabolik Sendrom” daha sık görülürken bu durumda kardiovasküler hastalık riski üç kat artar. Obezitenin etkilerine bağlı olarak birçok yandaş hastalık ortaya çıkar. Hipertansiyon, dislipidemi, kardiovasküler hastalıklar, dejeneratif eklem hastalıkları, tip 2 diyabet, gastro-özegageal reflü hastalığı (GÖRH), kolelitiazis, hipoventilasyon sendromu, bazı kanser türleri, psödotümör serebri, migren türü baş ağrısı ve artmış mortalite riski bunlara örnek verilebilir. Hastaların %85'inde karaciğer yağlanması ve %25'inde de non-alkolik steatohepatitis mevcuttur. Kilo kaybıyla birlikte bu hastalıkların çoğu iyileşir veya ortadan kalkar. Yirmi bir yaşında morbid obez erkek bir hastanın ömrü normal kişiye göre 12 yıl daha az tahmin edilirken bu süre kadında 9 yıl olarak tahmin edilmektedir.

Obezite tedavisinde non-operatif yöntemlerle kilo kaybı sağlansa da ortalama 2 yıl içerisinde hastaların yarısından fazlası tekrar kilo alır. Ek hastalıklar nedeniyle erken ölümlere neden olması ve epidemik hale gelmesiyle obezite tedavisinde cerrahi seçenek öne çıkmıştır. Obezitenin cerrahi tedavisi bariatrik cerrahi olarak adlandırılır. Bariatrik cerrahi ile uzun süreli kalıcı kilo kaybı sağlanmakta, obezitenin metabolik etkileri azaltılarak birçok yandaş hastalık önlenmekte ve sağ kalım artırılmaktadır. Sürdürülebilir kilo kaybı istenilene yakın ölçüde günümüzde yalnızca bariatrik cerrahi ile sağlanabilmektedir. Bariatrik cerrahi obez hastaların vermesi gereken kilolarında %50'den fazla azalma sağlayabilmektedir.

Afamin karaciğerden eksprese edilen, albümin gen ailesinden E vitamin bağlayıcı bir glikoproteindir. Albümine benzer hareket ederek hidrofobik molekülleri taşıyan bir transport proteinidir. Antiapoptotik ve antioksidan süreçlerde rol oynadığı düşünülmektedir. Asıl karaciğerden salgılanmakla birlikte beyin, böbrek, testisler ve overlerden de salgılanabilir. Yapılan in-vitro çalışmalarda vitamin E ve afamin arasındaki özgün bağlanma şekilleri ortaya konmuştur. Over foliküler ve beyin omurilik sıvısında bol miktarda bulunması doğurganlık ve nöroproteksiyonda önemli roller üstlendiğini düşündürmektedir. Günümüzde afaminin metabolik sendrom ve obezite gelişim patogenezinde nasıl bir rol oynadığı, iştah hormonları ile ilişkisi insan ve hayvan modellerinde araştırılmaktadır. Midenin anatomik olarak küçülmesi ve meydana gelen hormonal değişiklikler ve afamin ilişkisi obezite üzerine etkili olabilir. Yapılan bir çalışmada gestasyonel diabetes mellitus hastalarının vücut kitle indeksi arttıkça afamin değerlerinin de korele arttığı bulunmuştur (1). Başka bir çalışmada ise serum afamin değerlerinin tüm metabolik sendrom bileşenleri ile ilişkili olduğu görülmüştür (2).

Çalışmamızda afaminin obezite hastalığının tedavisi için bariatrik cerrahi uygulanan hastalarda kilo kaybı ile ilişkisinin gösterilmesi ve kilo kaybının TSH, T4, T3, LDL, VLDL, total kolesterol HDL, insülin ve HgbA1c düzeylerindeki değişimler ile korelasyonunun araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca afaminin gelecekte potansiyel bir metabolik sendrom belirtici olarak kullanılabileceğini ve obezitenin medikal tedavisinde gelişmelere neden olabileceğini düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTE

2.1.1. Tanı ve Patogenez

Tarihsel süreç içerisinde obezite hatta gut hastalığı hemen tüm toplumlarda sağlık ve zenginlik belirtisi olarak algılanmış ve gelmiştir. Günümüzde ise tersine sağlıklı olumsuz etkileyen kompleks ve multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilen obezite, en basit tanımıyla, vücutta aşırı yağ birikimidir. Obezite, başta tip 2 diyabet ve prediyabet olmak üzere kalp-damar hastalıkları, hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), serebrovasküler hastalık, çeşitli kanserler, obstrüktif uyku-apne sendromu (OSAS), non-alkolik karaciğer yağlanması (NAYKH), gastroözofageal reflü (GÖRH), safra yolları hastalığı, polikistik over sendromu (PCOS), infertilite, osteoartröz ve depresyon gibi birçok sağlık sorununa neden olarak sağlık harcamalarını arttırmaktadır ve önlenemez ölümlerin sigaradan sonra gelen ikinci en önemli nedenidir.

Ortalama vücut ağırlığına sahip erkeklerde vücut yağı %15-20, kadınlarda ise %25-30 arasındadır. Obezite tanısını koymak için birden fazla yol düşünülmüştür. Vücut yağ yüzdesi, vücut kitlesi, yaş ve cinsiyet değişkenleri üzerine geliştirilen bir formül ile Vücut Yağ Oranı (VYO) yaklaşık olarak belirlenebilir: $VYO = 1,2 (\text{Vücut kitle indeksi}) + 0,23 (\text{Yaş}) - 10,8$ (Kadın için 0/Erkek için 1) – 5,4. Bu oran ortalama kadınlarda %20-30, erkeklerde %12-20 olarak belirlenmiştir. Beyaz ırk için yaş gruplarına göre belirlenen normal vücut yağ oranları ve obezite sınırları Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2. Yaş gruplarına göre vücut yağ oranları dağılımı

Yaş grubu	20-40	40-60	60-80
Kadın normal	%21-33	%23-34	%24-36
Kadın obezite	>%39	>%40	>%42
Erkek normal	%8-20	%11-22	%13-25
Erkek obezite	>%25	>%28	>%30

Veriler DSÖ’den alınmıştır.

Pratik olarak obezite vücut yağ oranının ortalama olarak erkekte %25, kadında ise %35'in üzerinde olmasıdır. Obezite tanı ve tedavi kurumu 2018 grubunun verilerine göre bel çevresinin erkeklerde ≥ 100 cm, kadınlarda ≥ 90 cm olması abdominal obezite kriteri olarak önerilmiştir. Bel çevresi ölçümü superior iliak kristalar hizasından yapılmalıdır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2005 yılında obezite tanımında popülasyona özgü bel çevresinin kullanılmasını önermiştir. Avrupa'da santral obezite için belirlenmiş bel çevresi rakamları erkekler için ≥ 94 cm ve hamile olmayan kadınlar için ≥ 80 cm olarak kabul edilmektedir. Amerikan toplumu için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) değerleri bel çevresinin erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm kabul edilmiştir. Türk toplumu için yapılan iki ayrı çalışmadan yayınlanmış TURDEP (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması) verilerine göre bel çevresinin erkeklerde ≥ 96 cm, kadınlarda ≥ 90 cm; yayınlanmış TEMD (Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği) obezite, lipid metabolizması, hipertansiyon çalışma grubunun verilerine göre erkeklerde ≥ 100 cm, kadınlarda ≥ 90 cm olması abdominal obezite kriteri olarak önerilmiştir. (Tablo 3).

Tablo 3. Popülasyona özgü bel çevresi değerleri

Toplum/etnik grup	Erkek	Kadın
ABD	≥ 102	≥ 88
Avrupa	≥ 94	≥ 80
Güney Asya ve Çin	≥ 90	≥ 80
Japon	≥ 85	≥ 90
Türk	$\geq 90^*(\geq 96^{**})$	$\geq 80^*(\geq 91^{**})$
Orta ve Güney Amerika	Topluma özgü veriler yoksa Güney Asya kesim noktaları önerilir.	
Sahra Afrikası	Topluma özgü veriler yoksa Avrupa kesim noktaları önerilir.	
Doğu Akdeniz ve Orta Doğu (Araplar)	Topluma özgü veriler yoksa Avrupa kesim noktaları önerilir.	

*TEMED Obezite Lipid ve Hipertansiyon grubu çalışma sonuçları (Int J Endocrinol. 2013; 2013:767202.

** TURDEP-II çalışması yayınlanmamış verileri

Yetişkinlerde obezite değerlendirmesinde bel çevresi ölçümü $VKİ > 35$ kg/m² olanlarda güvenilir bir ölçüm değildir. Obezite değerlendirilirken $VKİ$ dışında farklı antropometrik ölçümler farklı çalışmalarda kullanılmış ve obezite değerlendirme güçleri aralarındaki ilişki ortaya konmaya çalışılmıştır. Örneğin 2017 yılında Endonezya'da gerçekleştirilen bir çalışmada $VKİ$, bel-boy oranı ve bel çevresi

arasında vücut yağ oranını en iyi predikte eden antropometrik parametrelerin bel çevresi ve bel-boy oranı olduğu ortaya çıkmıştır. Bel-boy oranının $\geq 1/2$ olması karın tipi yağlanma olarak değerlendirilir. Bir çalışmada bel çevresi ve bel-boy oranının kalp hastalıkları riskini VKİ ve bel-kalça oranından daha iyi belirlediği gösterilmiştir (3). Boyun çevresi, el bileği çevresi ve deri kalınlığı ölçümlerini de obezitenin korele olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. 2017 yılında Çin’de yapılan bir çalışmada boyun çevresinin metabolik bozukluklar hakkında bel çevresi ile neredeyse aynı yanılma payı ile gösterdiği anlaşılmıştır (2).

Visseral adipozite indeksi (VAİ), obezite ile kardiyometabolik komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi gösteren başka bir antropometrik göstergedir. VAI, cinsiyete göre değişen, trigliserid (TG), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL kolesterol) konsantrasyonları gibi biyokimyasal parametreler ve VKİ ile bel çevresi gibi antropometrik ölçümlere dayanan matematiksel bir modeldir. Modelin amacı, metabolik sendrom tanısı olmadan bile bu riskin değerlendirilmesine olanak tanımadır. VAI, adipoz doku disfonksiyonunun bir belirtisi olarak düşünülebilir. Tip 2 diyabet, hepatit C, non-alkolik yağlı karaciğer hastalıkları ve polikistik over sendromu olan hastalarda güvenilir olduğu gösterilmiştir.

Vücut toplam yağ miktarını belirlemek için, antropometrik ölçümler dışında, daha net ölçümlere dayalı, birçok farklı teknik de mevcuttur. Bunlardan bazıları arasında manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT), döteryum oksit (D₂O), dual enerji x-ray absorpsiyometri (DEXA) ve biyoelektriksel empedans sayılabilir. Ama bu teknikleri klinik pratikte her zaman uygulamak mümkün değildir. Uygulaması zor, zaman alıcı ve pahalı olabilir. DEXA; düşük maliyet, minimal radyasyon maruziyeti, yüksek duyarlılık ve özgüllük, tekrarlanabilirlik gibi BT ve MRG’ye göre avantajlar sunduğu için hem toplam hem bölgesel yağ kütlesi tahmininde tercih edilebilir bir yöntemdir. Farklı dokuların farklı absorpsiyon güçlerine dayanılarak yapılan ölçümler kemik, kas, yağ kitlesini hesaplamak için kullanılır. Pahalı olması, standardizasyonun güçlüğü ve 150 kg üzeri olan kişilerde kullanılamaması yöntemin dezavantajlarıdır. Biyoimpedans cihazları klinik kullanımı giderek artmakta olup bu cihazlar vücut yağ oranı hakkında nicel ve nitel bilgiler vermektedirler. Bu cihazlar algoritma oluşturmada ve hastanın yağ,

iskelet kası, kemik kütlesi gibi değişkenler hakkında prediksyon yapabilmektedir. Dezavantajı hesaplanan yağ miktarının visseral mi, subkutan mı olduğunu ayırt edememesidir. Yine de biyoimpedans cihazı ile ölçüm yapılması kişileri herhangi bir radyasyona maruz bırakmayan, kalifiye eleman gerektirmeyen, non-invaziv, basit, ucuz ve hızlı bir yöntemdir. Biyoelektriksel Empedans yöntemi elektrolit içeren (tüm) vücut sıvılarının elektrik akımı iletim farkı ölçümüne dayanan bir sistemdir. Dokudan geçirilen elektrik akımı ile dokulardaki empedans ölçülür. Yağ dokusunun ancak %10'u sudan oluşurken, kas dokusunun %73'ü sudan oluşur. Kişinin hidrasyon durumundan çok az etkilenmekte olan tekniğin hata payı %2'dir. Tüm ekstremitelerden, sadece eller veya ayaklardan ölçüm yapan cihazlar mevcuttur. Yöntemin dezavantajı tüm vücudun yağ miktarını ölçerken lokal yağ miktarını ölçmedeki yetersizliktir. Potasyum izotopu ile ölçümde vücut hücre kitlesi değerlendirilir. Potasyumun %95'ten fazlası hücre içinde olduğu için potasyum izotopu ile yapılan ölçümler vücut hücre kitlesi açısından bilgi vermektedir. Pahalı ve uygulaması zor olsa da yağ doku hakkında dolaylı bilgi verir. Hidrodansitometre yönteminde yağ dokuda az su bulunmasına dayanılır. Toplam vücut suyu bilgisi ile yağ ve yağ dışı kitle hesaplanabilir. Yöntemde Deuterium oksid, trityum oksid ve oksijenle işaretlenmiş su kullanılır. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme maliyet nedeni ile pratikte kullanılmamaktadır.

2.1.2. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1998 yılında obezitenin 21. yüzyılın en önemli sağlık sorunu olacağını bildirmiştir. Güncel veriler, 2016 yılında 650 milyon obez ve 2 milyar fazla kilolu yetişkin olduğunu ortaya koymuştur. Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Risk Faktörleri İş birliği (Non Communicable Diseases Risk Factor Collaboration: NCD-RisC) Grubu'nun yaptığı tahminlere göre dünya çapında yetişkin (18 yaş ve üzeri) nüfusta obezite prevalansı, 1975 yılında erkeklerde %3,2 ve kadınlarda %6,4 iken; 2014 yılında %10,8 ve %14,8'e yükselmiştir. Buna göre yetişkin erkeklerin %2,3'ü ve kadınların %5'inde obezitenin ciddi boyutta ($VKİ \geq 35$ kg/m²) bulunduğu, erkeklerin %0,6'sı ve kadınların %1,6'sının morbid obez olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde de obezite sıklığı tüm yaş gruplarında artmaktadır. DSÖ, obezite tanımını beden kitle indeksine [$VKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)}$] dayanarak yapmaktadır (tablo 4).

Tablo 4. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) vücut kitle indeksine göre obezite sınıflaması

SINIFLAMA	VKİ(KG/M ²)	
	TEMEL AYRIM NOKTALARI	ASYALILAR İÇİN AYRIM NOKTALARI
Normal aralık	18,5-24,9	18,5-22,9 23-24,9
Pre-obez	25-29,9	25-27,4 27,5-29,9
Obez sınıf 1	30-34,9	30-32,4 32,5-34,9
Obez sınıf 2	35-39,9	35-37,4 37,5-39,9
Obez sınıf 3	≥40	≥40

Asyalı popülasyonlar için sınıflama uluslararası sınıflama ile aynıdır ancak müdahale için halk sağlığı eylem noktalarının 23, 27,5, 32,5 ve 37,5 kg/m²'ye ayarlandığı not düşülmelidir.

Obezite, tüm toplumlarda çok yaygın görülen bir sağlık sorunudur ve artık küresel bir epidemi olarak kabul edilmektedir. Gelişmiş toplumların %25'i obez, %25'i fazla kilolu, %25'i de normal kilolu ancak genetik olarak obeziteye yatkın olarak kabul edilmektedir (4). Genetik yatkın grup, diyet ve egzersiz ile kilo almayan, dikkat etmediği takdirde kolaylıkla kilo alan ve fazla kilolu veya obez sınıfına geçen bireyleri kapsamaktadır. Bu kişilerde genetiğe bağlı olarak metabolizmaları birçok obezdeki gibi yavaş çalışmakta olup bu kişilere “metabolik obez” tanımı kullanılmaktadır. Tam tersi araştırmacılar kilolu veya hafif obez olan fakat metabolik açıdan normal bir grup olduğunu, bunlar için de” sağlıklı obez” tanımının uygun olduğunu göstermektedirler. Küresel Hastalık Yüğü (Global Burden of Disease: GBD) Obezite İş Birliği Grubu'nun 2015 yılı raporunda, dünyada obez sayısı 711,4 milyona (107,7 milyon çocuk ve 603,7 milyon yetişkin) ulaşmıştır. DSÖ verileri 2016 yılında dünyada yetişkinlerin %39'unun fazla kilolu ve %13'ünün obez olduğunu belirtmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (National Health and Nutrition Examination Survey III; NHANES III)'nın 2011-2012 yılındaki çalışmasına göre; ABD'de 20 yaş ve üzeri bireylerin %34,9'u ve 2-19 yaş grubunun %16,9'u obezdir. ABD'de, 1991'den 1999'a kadar obezite prevalansı %50-70 oranında artmıştır. ABD'de için yapılan tahminler, toplam nüfusun %30'unun obez olduğunu ve 2030 yılında pek çok eyalette obez birey sayısının %50'ye varacağını göstermektedir. Avrupa ülkelerinde benzer obezite prevalans artışı görülmektedir. Örneğin İngiltere'de 1980 yılından

1991'e tüm popülasyonda fazla kiloluluk prevalansı %25, obezite prevalansı ise %100 artmıştır. Avrupa'ya ait prevalans oranlarında en düşük değerler görülen İsveç'te sırasıyla erkeklerde ve kadınlarda %7 ve %9, en yüksek değerler görülen Litvanya'da erkeklerde ve kadınlarda %22 ve %45 civarında olduğunu göstermektedir. Avrupa'da ortalamalar erkeklerde %15 kadınlarda %20'dir.

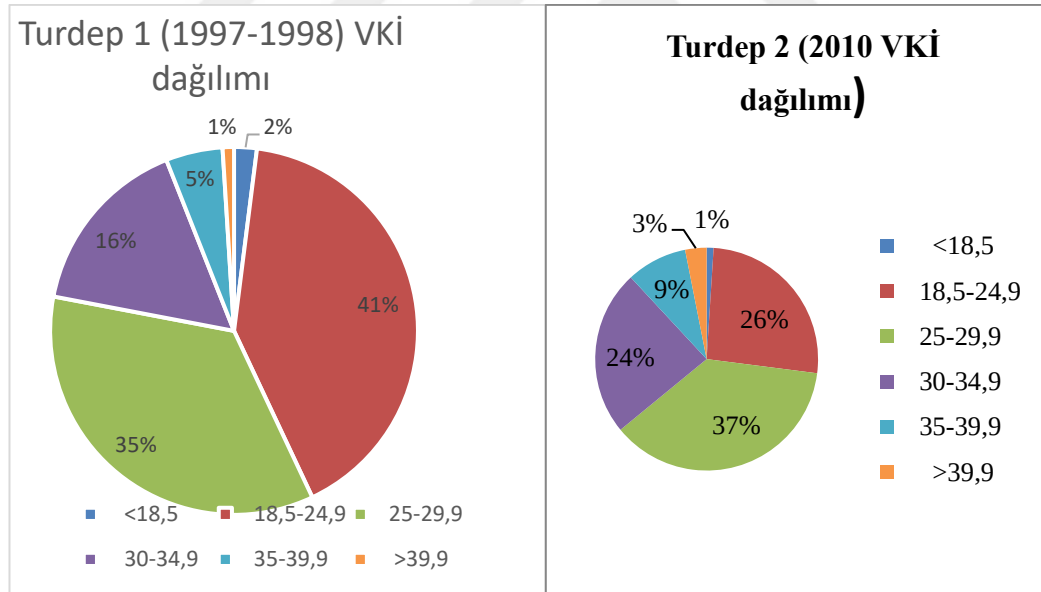
Yetişkinlere benzer şekilde çocukluk ve adolesan çağında obezite prevalansı artmaktadır. Çocukluk döneminde başlayan obezite yetişkin dönem obeziteye hiperplaziye sayesinde öncülük ettiğinden, hekimlerin bir hedefi de çocukluk ve adolesan dönemindeki obezitenin önlenmesi olmalıdır. DSÖ verilerine göre, 1975 yılında 5-19 yaş grubunun %1'den azı obez iken, 2016 yılındaki verilere göre kızların %6'sı, erkeklerin %8'i obezdir.

Türkiye'de obezite; Türkiye'de obezite prevalansı gelişmiş ülkelerden az değildir. Hatta son çalışmalar bize Ortadoğu rakamlarına yaklaştığını göstermektedir. Toplumumuzda obezite prevalansı, %30'luk kritik oranı aşmıştır. Türkiye'deki obezite prevalansının, 1997-98 yıllarında 540 merkezde gerçekleştirilen, 20 yaş ve üstü 24788 kişinin incelendiği ve bu konudaki ilk çalışma olan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) Çalışması'nda, %22,3 (kadın %30, erkek %13) olduğu saptanmıştır. Yine yaklaşık 24 bin kişiyle yapılan TOHTA (Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması) araştırmasında obezite prevalansı %25 (kadın %36, erkek %21,5) olarak bulunmuştur. TEKHARF (Türkiye Erişkin Kalp Hastalıkları Risk Faktörleri) çalışmasında 2000 yılı obezite prevalansının, yetişkin kadınlarda %43 ve erkeklerde %21,1 olduğu; 2003 yılında ise kadınlarda %44,2 ve erkeklerde %25,2 olduğu bulunmuştur.

TURDEP-I Çalışması'ndan 12 yıl sonra, 26500 erişkinin katılımı ile yapılan yapılan TURDEP-II Çalışması'nda obezite sıklığı, genel toplumda %35 (kadın %44, erkek %27) bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları, TURDEP-I ile karşılaştırıldığında, Türk toplumunda obezite prevalansının 1998'den 2010'a %22,3'ten %40 artarak %31,2'ye ulaştığını göstermiştir. Yaş dağılımı incelendiğinde obezitenin 30'lu yaşlarda arttığı, 45-65 yaş aralığında ise pik yaptığı görülmüştür. Obezite prevalansı sedanter yaşama ve beslenmeye bağlı olarak kentsel alanda %23,8 iken kırsal alanda %19,6 olarak bulunmuştur. TEKHARF çalışmasında 1990'dan

2000'e obezite prevalansının kadınlarda %36, erkeklerde %75 oranında arttığı ve 2000 yılındaki obezite prevalansının kadınlarda %43, erkeklerde ise %21,1 olduğu bildirilmiştir. TURDEP 1 – 2 çalışmalarına göre 12 yılda kadınlarda obezitenin %34, erkeklerde ise %107 oranında artmış olduğu görülmektedir. Obezite, 20-54 yaş aralığında progresif artmakta, ardından ileri yaşlara kadar azalmaktadır. Çalışmanın yapıldığı iller arasında en az obezite Erzurum'da görülürken en yüksek görüldüğü il %43,5 ile Adana'dır. İki çalışma karşılaştırıldığında; kadın ve erkek boyunun 1'er cm artmış olduğu görülmüş; kadınlarda 6 kg kilo artışı, 1,7 kg/m² VKİ artışı, bel çevresinde 6 ve kalça çevresinde 3 cm artış olmuştur. Erkeklerde 8 kg artış, 2 kg/m² VKİ artışı, bel çevresinde 7 cm ve kalça çevresinde 3 cm artış olduğu görülmüştür. Çalışma 12 yıl gibi kısa bir sürede normal VKİ değerine sahip birey oranının %41'den %26'ya düştüğünü, pre-obez oranı sabit kalmakla birlikte, morbid obezite oranının ise %1'den %3,1'e yükseldiğini göstermiştir (tablo 5).

Tablo 5. Erişkin yaştaki Türk toplumundaki VKİ değişimi



2010 yılında yapılan 'Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA)'nda da TURDEP-II ile benzer sonuçlar gözlemlenmiştir. DSÖ 2016 yılında, Türkiye'de 16.092.644 obez hasta bulunduğunu ve %29,5 oran ile Türkiye'nin, Avrupa'da en yüksek obez oranına sahip ülke olduğunu bildirmektedir. Ekonomik İş Birliği ve Kalkınma Örgütü (OECD)'nün 2017 yılında yayınladığı raporda, 2015 yılında 20-79

yaş arası bireylerde 34 ülkenin ortalama obezite prevalansı %19,4 ve pre-obez oranı %34,5, Türkiye için bu oranlar sırası ile %22,3 ve %33,1'dir.

Santral obezite, kalp-damar sağlığını tehdit eden ciddi bir risk faktörüdür ve bel çevresi bu riski göstermesi için iyi bir göstergedir. DSÖ'ye göre kadınlarda bel çevresinin 88 cm ve üzerinde olması, erkeklerde ise 102 cm veya üzerinde olması santral obezite anlamına gelmektedir. TURDEP-I çalışmasına göre kadınlarda santral obezite prevalansı %49 iken erkeklerde %17 ve tüm toplumda %34 olarak bulunmuştur. TURDEP-II'ye göre genel toplumda obezite %53 olup kadınların %64'ü, erkeklerin %35'i santral obezidir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2005 yılında metabolik sendrom (MS)'u tekrar tanımlarken, daha önce MS'nin sadece komponentlerinden biri olan santral obeziteyi MS tanısının olmazsa olmazı olarak konumlandırmıştır. Ek olarak santral obezite tanısı için popülasyona özgü bel çevresi değerlerinin kullanılmasını önermiştir (Tablo 6).

Tablo 6. TURDEP çalışmasına göre Türkiye'ye özgü bel çevresi değerleri

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

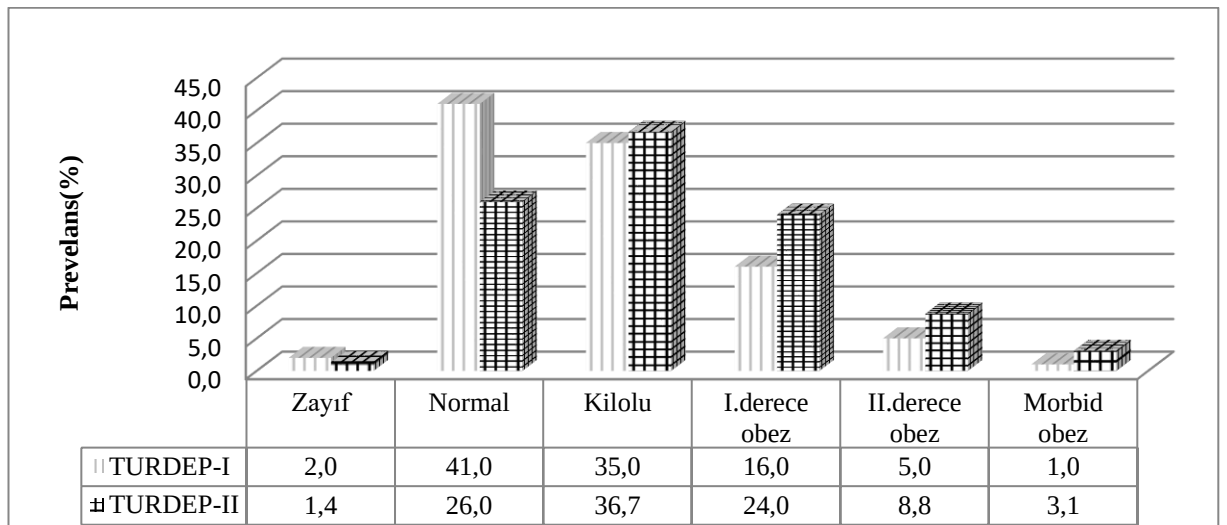
Bu amaçla TURDEP-I ve TURDEP-II çalışmalarında Türk toplumunda bel çevresi için duyarlılık ve özgüllüğü en iyi olan kesim noktaları araştırılmıştır. Buna göre TURDEP-I'de bel çevresi kesim noktası, kadınlarda 91 erkeklerde 93 cm olarak belirlenmiştir. TURDEP-II'de ise (TURDEP-I'e ek lipid profili de hesaplanmıştır) kadınlarda 90,5 erkeklerde ise 95,5 cm olarak hesaplanmıştır. TEMD Obezite Lipid ve Hipertansiyon Çalışma Grubu ise metabolik sendrom tanısında kullanılacak bel çevresi kesim noktalarını kadınlarda 80, erkeklerde ise 90 cm olarak belirlemiştir. Aynı çalışma grubu Türkiye'deki metabolik sendrom prevalansını da araştırmış ve

İDF kriterlerine göre %44 olarak hesaplamıştır. Aynı zamanda kadınlarda erkeklerin 1,6 kat fazla görüldüğünü belirtmiştir.

Yetişkin obez prevalansındaki artışa paralel bir artış da çocukluk ve adolesan dönemi obezitesinde yaşanmaktadır. ABD’ de son 30 yılda çocuk obezite sıklığı ikiye katlanmıştır. DSÖ’nün 2011 yılı verilerine göre dünyada 5 yaş altında 40 milyondan fazla çocuğun obez olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalar çocuk ve adolesanlarda obezite sıklığının %10’u geçtiğini göstermektedir.

Avrupa’da yedi ülkeden (Türkiye, Bulgaristan, Romanya, Litvanya, Almanya, İtalya ve Hollanda) 5206 (ortalama yaş $8,6 \pm 1,2$, %50,2 erkek) okul çocuğu ile yapılan çalışmada, Türk çocuklarında obezite sıklığının %7,7 ile Romanya’nın ardından ikinci sırada olduğu bildirilmiştir. Türkiye Çocukluk Çağı Obezite Araştırma Girişimi Çalışması 2016 verilerine göre Türkiye’de ilköğretim 2. sınıf öğrencileri ile yapılan çalışmada %14,6’sı fazla kilolu ve %9,9’u obez olarak bulunmuştur (kızlarda %15,7 pre-obez ve %8,5 obez; erkeklerde %13,6 ve %11,3). Çalışmaya göre ülkemizde 7-8 yaş her 4 çocuktan biri fazla kilolu veya obezdir (5). COSI-TUR 2013 çalışması ile bu veriler kıyaslandığında, çocuklarda obezitenin sadece üç yılda %19,3 oranında arttığı (kız %28,8, erkek %13) ve kız çocuklarındaki artışın ciddi düzeyde olduğu görülmektedir. Türkiye’de TBSA ve COSI-TUR dışında, çocuk ve adolesanlarda obezite sıklığını ile ilgili ne yazık ki yeterli çalışma bulunmamaktadır (Tablo 7).

Tablo 7. Türkiye’deki yetişkin toplumunda VKİ grupları dağılımı



2.1.3. Etyopatogenez

Obezite genetik, davranışsal, fizyolojik ve sosyokültürel pek çok fizyopatolojik etmen ile kalori alımı harcanması arasındaki dengenin alım lehine bozulması sonucuyla oluşan insidansı yüksek bir hastalıktır. Psikiyatrik bozukluklar obezite için en önemli sebep olabilir.

Adipoz dokunun hipertrofisi ve-veya hiperplazi ile başlayan ve inflamasyon ile devam eden süreç adipoz dokudan adipokinlerin sekresyonunda birçok değişikliğe yol açar. Yapılan son çalışmalarda obezitenin %20-80 oranında genetik nedenlerle ortaya çıktığı gösterilmiştir. Birçok genin obezite ile birlikteliği görülmüş ve obezitenin poligenik olduğu sonucuna varılmıştır. Nadir olarak tek gen mutasyonuna bağlı obezite saptanmıştır. Bu genler; LEP/LEPR (leptin/leptin reseptörü) geni, melanokortin-4 reseptör geni (MC4R),pro-opiomelanokortin geni, prohormon konvertaz-1 geni, SIM-1 geni, PPAR- γ reseptör geni ve TNF- α , BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör), ADRB3 (β 3-adrenerjik reseptör), PCSK1 (proprotein konvertaz subtilisin kexin 1), LCT (laktaz), MTNR1B (melatonin reseptör 1 B), TLR4 (toll like reseptör 4), ENPP1 (ekonükleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz 1), FGFR1 (fibroblast büyüme faktörü reseptör 1) ve vb birçok genin bulunduğu genlerin obezite gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir (Genom-Wide Association Studies: GWAS)(Tablo 8-9).

Tablo 8. Obezite için aday genler

Lokus	İlişki (İ) veya Bağlantı (B)	Çalışılan Fenotip
B3-adrenerjik reseptör	İ	İnsülin direnci, visceral yağ,
Lipoprotein Lipaz	İ	Obezitede hipertrigliseritemi
Apolipoprotein D	İ	Obezite, hiperinsülinemi,
Apolipoprotein B	İ	Viseral yağ, BKİ
LDL reseptörü	İ	Hipertansiflerde obezite
Dopamin D ₂ reseptörü	İ	Obezite
İnsülin geni hVT	İ	Hiperinsülinemi, visceral yağ
Tümör nekroz faktör	B	Obezite
Glukokortikoid reseptörü	İ	Hiperinsülinemi
Uncoupling protein 1	İ	Ağırlık artışı
Uncoupling protein 2	B	Dinlenme sırasındaki
Acyl taşıyıcı protein-1	B	Obezite
Hücre kan grubu	B	Vücut yağı
Adenozin deaminaz geni	B	Obezite
Ob geni	B	Ekstrem obezite
İnsülin reseptörü substrat-1	İ	Obezitede insülin direnci

Tablo 9. Obezite ile ilgili genetik sendromlar**Sendrom**

Prader-Willi
 Bardet-Biedl
 Laurence-Moon
 Biemond sendromu II
 Alstrom
 Schinzel
 Stem-Leventhal
 Karbonhidrat eksikliği olan glikoprotein sendromu Tip I
 Cohen
 Kısa boylu obezite
 Albright herediter osteodistrofi
 Borjeson
 Saf Sertoli hücreli germlinal hücre aplazisi sendromu
 Jinekoma ve obezite ile seyreden mental retardasyon, X-linked,
 Simpson dismorfisi

Obezogenik (yüksek yağlı) diyet, toksin(çevresel) maruziyeti obezite ile ilişkili genlerde metilasyon/asetilasyon gibi mutasyonlara neden olmaktadır. Bu durum kalori dengesinin bozulmasını artırır. Sonuçta adipoz dokuda inflamasyon

daha da artarak kısır döngü oluşur. Beyaz, kahverengi ve bej olmak üzere üç çeşit yağ dokusu vardır. Özetle beyaz yağ dokusu vücudun enerji deposu iken, kahverengi yağ dokusu termojenik etkisi ile enerji harcanmasından sorumludur. Kahverengi yağ dokusunun adipositlerindeki mitokondriler üretilen enerjinin tamamının ısıya dönüşmesini sağlayarak aynı zamanda ısı dengesinde primer rol oynar ve çocuklarda en çok sırt bölgesinde bulunur. Kahverengi yağ dokusu, başlıca toraksta; perikard çevresi ve sinoatrial düğümde, interskapular ve aksiller bölgede, derin servikal ve perirenal bölgelerde, sempatik zincirlerin çevresinde lokalizedir ve termogenezden sorumludur. Vücut ağırlığının %1'den azını oluşturur. Soğuğa adaptasyonu sağlar. Yoğun mitokondri, vasküler yapı, sitokrom ve diğer oksidatif pigment içeriği nedeniyle koyu renklidir. Bu dokuda enerji üretimi iç mitokondriyal membranda gerçekleşmektedir. Kabaca bahsedecek olursak burada bir proton gradiyenti yaratılarak ADP, ATP'ye dönüştürülür. Protonlar geri sızarsa bu gradiyent kaybolur ve enerji yerine ısı üretimi gerçekleşir. Gıda yıkımı ile enerji yapımı arasında bu ilişkinin kaybolması “uncoupling” olarak adlandırılır. Bu işlem için gereken “uncoupling proteinler” sadece kahverengi yağ dokuda sentezlenmektedir. Kahverengi yağ dokusu zengin bir vasküler ağa ve sempatik inervasyona sahiptir. Üzerinde beta-3 adrenerjik reseptörler bulunmaktadır. Kahverengi yağ dokusu obezitenin gerek diyet gerekse genetik olarak ortaya çıkan tiplerinde önemli rol oynar. Postprandiyal durumda metabolik hız artar ve bu sürede enerji tüketimi de artar. Gıdalara termojenik cevabın artması esmer yağ dokusu aktivitesinin artışı ile olur. Normal kişilerde alınan gıdalardan oluşan enerji aktivitelerde, ısı oluşumunda ve enerji depolanmasında kullanılır ve az bir kısmı yağ olarak depolanır. Obezlerde bu denge de bozularak depolanan kalori miktarı artmıştır. Bej ise kahverengi kadar olmasa da bir miktar termojenik etkisi olan bir yağ dokusudur. Beyaz (ve bej) adipoz doku, en çok cilt altında bulunsa da iç organlar, kalp, karaciğer, pankreas ve iskelet kaslarında ektopik olarak birikebilir. Ektopik dokularda çoğalan adipositler minimal inflamasyona, insülin rezistansına ve metabolik komplikasyonlara neden olur. Adipositler inflamasyon oluştuğunda adiponektin, adipsin, östrojen, leptin, rezistin, retinol, insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve bağlayıcı proteini (IGF-1 ve IGFBP), asimetrik dimetil arjinin (ADMA), serbest yağ asitleri (SYA etkisiyle; lizofosfolipidler, laktat, adenosin, prostaglandinler ve glutamin), plazminojen

aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), interlökin (IL)-6 ve IL-8, transforming büyüme faktör beta (TGF- β), fibroblast büyüme faktörü (FGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), C-reaktif protein (CRP), anjiotensinojen, anjiotensin-II ve kolesterol ester protein (CETP) gibi faktörleri salgılar. Kahverengi yağ dokusu ise servikal ve supraklaviküler bölgelerde artış gösterir. Uncoupling protein 1 (UCP 1) kahverengi yağ dokuda eksprese olur ve enerji harcanmasını sağlar. Bu reaksiyon kilo kaybını sağlamak ve obeziteyi tedavi etmek için kahverengi yağ dokuda enerji harcanmasını devreye sokar ve yeni tedavi stratejilerin hedefidir. İnfant dönemde en yaygın doku iken yaşlanma ile birlikte kahverengi yağ dokusu azalır, beyaz yağ dokusu artar ve kas dokusu azalır. Geriatrik popülasyonda fiziksel aktivitenin azalması, besin alımının da azalmasına rağmen, oksidatif stres, hormonal değişiklikler ve düzenleyici mekanizmaların da bozulması ile “sarkopenik obezite” meydana gelir.

İntestinal hormonlar, gastrointestinal sistemdeki bilgiyi, merkezi sinir sistemindeki iştah düzenleyici merkezlere iletir. Hızlı kilo kaybıyla, bir yandan yağ oksidasyonu azalırken, mezolimbik yolak aktivitesinin artması sonucunda enerji harcanması azalır. Ardından kortizol artar. Öte yandan oreksijenik (ghrelin) hormonların artışı ve anoreksijenik hormonların (leptin, peptid YY, kolesistokinin, glukagon benzeri peptid-1, insülin, amilin) azalması sonucunda vücut kilo kaybına reaksiyon gösterir ve enerji alımı artarak tekrar hızla kilo alınır. Obezite, intestinal floradaki değişikliklerle de ilişkilidir. İnce bağırsak florası hormon düzenleyici mekanizmaları harekete geçirerek kalori harcanmasını artırır. Normal kilolu grubun içinde yer alan bir alt grubun genetik olarak obeziteye eğilimli olduğu kabul edilmektedir. Bu alt grup, sürekli diyet ve egzersiz çabaları ile kilosunu koruyabilen, ancak dikkat etmediği takdirde, kolaylıkla kilo alarak fazla kilolu veya obez sınıfına geçiş gösterebilen bireyleri kapsamaktadır. Bu bireylerde genetik alt yapıya bağlı olarak metabolik mekanizmalar obezlerdeki benzer biçimde çalışmakta ve bu grup için son yıllarda “metabolik obez” tanımı kullanılmaktadır. Öte yandan araştırmacılar kilolu, hatta hafif obez sınıfına giren fakat metabolik açıdan tamamen normal olan diğer bir altgrup olduğunu, bunlar için de “sağlıklı obez” tanımının kullanılması gerektiğini bildirmektedir.

Nöroendokrin nedenler obezite etiyolojileri içinde en az rastlanılan nedenler olmakla birlikte altta yatan bozukluğun tedavisi obezitenin de düzelmesine yol açtığı için önem taşır. Nöroendokrin nedenler dışlanmadan yapılacak bir cerrahi korkunç sonuçlar doğurabilir. Hayvan çalışmalarında hipotalamusun ventromedial bölgesindeki lezyonların hiperinsülinizm, hiperfaji ve obeziteye neden olduğu gösterilmiştir. Hipotalamusun ventromedial, paraventriküler ve arkuat nükleuslarından yeme davranışından sorumlu bazı peptidler salgılanmaktadır. Açlık merkezi lateral hipotalamusta iken tokluk merkezi ventromedial nükleusta bulunur. Yeme merkezi, tokluk merkezi tarafından kontrol altında tutulur ve bu baskılama mekanizmasında bir defekt halinde (tümör, travma, cerrahi, radyasyon, enfeksiyon) tokluk hissi ortadan kalkarak devamlı yemek yeme durumu ve “hipotalamik obezite” gelişebilir. Nöropeptid Y (NPY) nucleus arcuata’dan sentezlenir ve etkisini paraventriküler nükleustaki NPY reseptörleri üzerinden gösterir. Sempatik aktiviteyi inhibe eder, parasempatik aktiviteyi stimule eder, iştahı uyarır. Yine NPY kahverengi yağ dokusunun sempatik uyarılmasını azaltarak termogenezi baskılar ve enerji harcanmasını azaltır. İştahı uyarıcı diğer hormonlar arasında adrenalin, noradrenalin, aldosteron, endorfin, opioidler, büyüme hormonu salgılatıcı hormon, galanin, insülin, melanin yoğunlaştırıcı hormon, agouti ve agouti related peptid (AGRP) ve oreksin A ve B sayılabilir. Serotonin, anorektin, kalsitonin, enterostatin, vazopressin, oksitosin, somatostatin, TRH, dopamin, CRH, MSH, ürokortin, nörotensin, cocaine-amphetamine regulated transcript (CART) ve bombesin ise tersi etki göstererek iştahı azaltan faktörler arasındadır. Postprandiyal olarak gastrointestinal sistemden yeme isteğini azaltan hormonlar salgılanmaktadır. Glukagon like peptid-1 (GLP1) barsak mukozasından salgılanan, vagus yoluyla hipotalamusa etki ederek açlık hissini ve enerji alımını azaltan bir hormondur. Kolesistokinin (CCK) mide boşalmasını yavaşlatır aynı zamanda CCK-B reseptörler aracılığı ile gıda alımını azaltır ve sempatik aktiviteyi artırır. Mideden salgılanan ghrelin, hipofizer büyüme hormonu salgılatan reseptörü uyarır. Açken yüksek olan ghrelin seviyeleri gıda alımı ile baskılanır. Bu etkiden bağımsız olarak hipotalamusta besin alımını ve yağ depolanmasını artıran mekanizmayı uyarır. Obezlerde ghrelin düzeyleri, yüksek insülin ve leptin düzeyleri nedeniyle düşüktür. Bu nedenle kısır döngü oluşarak obeziteye yatkınlık artar. Leptin, ob geni tarafından kodlanan, adipoz doku ve

plasentada sentezlenen bir polipeptiddir. Vücutta yağ doku miktarı arttığı zaman adipositlerden leptin salınarak hipotalamustaki merkezler inhibe edilir, gıda alımı azaltılır ve enerji tüketimi arttırılır (6). Keza Cushing sendromunda santral tipte bir obezite söz konusudur. Hiperinsülinizm durumunda insülinin adipotropik etkisinin yanı sıra iştah artışına bağlı gıda alımının artması obeziteye neden olmaktadır. Hipotiroidide katabolik ve anabolik aktivitenin azalması ve miksödem gelişimi kilo artışına neden olur.

Hastaların yeme alışkanlıkları ve fiziksel aktiviteleri enerji dengesini etkilemektedir. Etnik ve sosyal kimliğe bağlı pişirme ve yeme şekilleri ve gıdalarla ilişkili olarak obezite gelişimine katkıda bulunabilir (sosyokültürel etmenler). Yaş, cinsiyet, evlilik, multiparite, sigarayı bırakma, alkol tüketimi, sedanter yaşam, fast food tarzı hızlı ve yüksek kalorili gıdaların tüketiminin yaygınlaşması fabrika üretimi yağlar obezite gelişimini etkileyen çevresel faktörler arasında sayılabilir. Bazı ilaçlar özellikle psikiyatri hastalarının kullandığı ve bazı hormon replasman tedavileri kilo aldırırlar. Bu ilaçlar içinde; Antipsikotikler (Fenotiazin grubu ilaçlar ve Butirofenonlar), antidepresanlar (Trisiklik anti-depresanlar, Lityum), antiepileptikler, glukokortikoidler, adrenerjik reseptör antagonistleri, seratonin antagonistleri ve antidiyabetikler (sülfanilüreler, glitazonlar, insülin) sayılabilir.

Obezitenin diğer komponenti enerji tüketiminin azalmasıdır. İnsanlarda enerji tüketimi başlıca üç yolla gerçekleşir. Bazal metabolizma hızı tüm enerji tüketiminin %65-75'ni, gıdaların termik etkisi %15'ni, egzersiz ise %8-15 kadarını oluşturmaktadır. Metabolizma hızının azalması, fizik aktivite azlığı ve diyetle alınan yağ içeriği yüksek gıdalara bağlı olarak yağ oksidasyonunun azalması adipositlerin hipertrofisi ve hiperplazisi sonrasında obeziteye neden olmaktadır. Olgun adipositler kalori fazlasına büyüme (hipertrofi) ile cevap verirler. Aşırı enerji alımı ve çeşitli endojen faktörlerin varlığında adipositler önce preadiposit haline geçer daha sonrada çoğalırlar (hiperplazi). Çoğu erişkin obezite formları hipertrofik adiposit ve artmış lipoliz ile birliktedir. Bu hastalarda genellikle santral tipte obezite ve insülin direnci temelinde metabolik hastalıklar birlikte bulunmaktadır. Çocuklarda görülen obezitede gene de total yağ hücrelerinin sayısı artmıştır (hipersellüler obezite). Bu tablo periferik şişmanlıkla birliktedir ve VKİ genellikle 35 kg/m² üzerindedir.

2.1.4. Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar

Tarihçeye bir göz atacak olursak; MÖ dönemden son dekata kadar obezite ve beraberindeki hastalıklar (2. Ramses ve Maya Kralı Bakal'da aterosklerotik damar değişimleri saptanmıştır) yaşam standardı yüksek olan kişilerin hastalığı olagelmıştır. 250 yıl önce bir hekim yaptığı anatomik diseksiyonlar sonucunda batın içi yağ toplanmasının hipertansiyon ve ateroskleroz ile birlikteliğini fark etmiş ve kitabında belirtmiştir (Joannes Baptista Morgagni, De Sedibus et.). 1922 ve 36'da metabolik sendromun günümüze yakın tanımlamaları yapılmış, 64-70 arasında Almanya, Fransa ve İtalya'dan hekimler birbirinden bağımsız metabolik sendrom konusunda araştırmalar yapmışlardır. 1965'te hiperlipidemik obezlere sıklıkla hipertansiyonun eşlik ettiği bildirilmiş, 66'da gut, diyabet ve hiperlipideminin birlikteliği ayrı bir hastalık olarak bildirilmiş, 68'de non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının obezite, diyabet ve ateroskleroza ilave olarak metabolik sendromun bir parçası olduğu öne sürülmüş, 79'da insülin direncinin en doğru ölçümü olan 'öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği' geliştirilmiş, 88'de de Reaven G, 'MS'nin merkezindeki patolojinin insülin direnci olduğunu savunup tabloyu 'Sendrom X' olarak adlandırmıştır.

Obez olgularda kardiyak, metabolik ve endokrin hastalık riski önemli oranda artar. Obez hastada karbonhidrat metabolizması normal olsa dahi, insülin direnci ve adipokinlerin artışına bağlı endotelial disfonksiyon, hipertansiyon (HT), dislipidemi ve vasküler inflamasyon gelişebilir. Tüm bu etmenler ateroskleroz gelişmesine katkıda bulunur. Obezitenin derecesine ve süresine bağlı olarak bazı kardiyometabolik ve sistemik problemler oluşma riski artar. Bu hastalıkların obeziteye eşlik etmesi hem komplikasyon riskini artırır hem de tedaviyi zorlaştırır. Obeziteye eşlik etmesi yüksek ihtimal olan hastalıklar (Tablo 10);

Tablo 10. Obeziteye eşlik eden hastalıklar ve komplikasyonları

Kardiyovasküler Sistem	Koroner kalp hastalığı Hipertansiyon ve inme Derin ven trombozu Primer alveoler hipoventilasyon
Solunum Sistemi	Obstrüktif uyku apnesi, Dispne
Metabolik-Endokrin	Tip 2 diabetes mellitus Dislipidemi İnsüline direnç Polikistik over sendromu
Gastrointestinal Sistem	Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı Safra taşları Pankreatit Hiatus hernisi ve reflü hastalığı Kolonorektal kanser Hemoroid
Nörolojik	Siyatalji
Artropatiler	Osteoartritis Düz tabanlık
Genitoüriner	Stress inkontinansı Fertilite azalması Cinsel ilişkide mekanik güçlük Gebelik komplikasyonları Üriner taşlar
Meme ile ilgili	Meme kanseri Jinekomasti
Psikososyal	Kendinden memnuniyetsizlik Depresyon Anksiyete
Diğer	İş bulma güçlüğü Yüksek hayat sigortası primleri Ameliyat riskinde artış Horlama Kronik iltihabi reaksiyon (CRP yüksekliği)

Veriler Schwartz'tan alınmıştır.

2.1.4.1. Kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve inme: Obezitenin koroner arter hastalığı (KAH) ateroskleroz, kalp yetmezliği (KY), atriyal fibrilasyon ve hipertansiyon gelişimi üzerinde etkili olduğu çalışmalarla ortaya konmuştur. Vücut ağırlığında ve VKİ'nde artış tansiyon artışı ile birliktedir. Framingham kalp çalışmasında hipertansif erkeklerin %70, kadınların %60'ından fazlasının obez olduğunu bildirmektedir (9). Yapılan birçok çalışmada VKİ'nin 25 üstü olduğu

kişilerde 10 kg'lık artışının KAH riskinde %10-15'lik bir artışa sebep olduğu gösterilmiştir (2). Yapılan başka bir çalışmada ise VKİ 25 üstü kişilerde aynı artış ortalama sistolik kan basıncında 3 mmHg, diyastolik kan basıncında ise 2,3 mmHg artışa yol açmaktadır. HT ve obezite birlikteliğinde bu durum koroner arter hastalığı (KAH) riskini %12, serebrovasküler olay (CVO) riskini ise %24 arttırmaktadır (10). Hipertansiyon ve VKİ arasında hem sıklık hem şiddet açısından doğru orantı mevcuttur. Obezite kan volümünde ve sistemik vasküler dirençte artışla HT etiyolojisinde yer almaktadır. 1988-2004 yılları arasında yapılan NHANES-3 çalışmasında hipertansiyon sıklığı, VKİ<25 kg/m² olan erkek ve kadınlarda %15 iken VKİ>30 kg/m² olan kadınlarda %38'e erkeklerde ise %42'ye olduğu gösterilmiştir.

Dislipidemi, ateroskleroz ve obeziteye eşlik eden ikisinin de patofizyolojisinin temel taşıdır. Obezlerde LDL, VLDL ve serbest yağ asitleri inflamasyonu tetikler. İnflamasyon vasküler endotelde yayılım gösterir ve ateroskleroza hızlandırır. LDL, yağ asitleri hiperkoagülabiteye sebep olarak ateroskleroza katkıda bulunur. İnflamasyonun yaygınlaşması ile T hücrelerden CRP, IL-6 ve IL-18 gibi belirteçler salgılanıp progresyona katkıda bulunurlar. Aynı zamanda hastalığın takibinde de bu marker'lar kullanılabilirler. VKİ ile kompleks koroner arter lezyonları (yağlı çizgilenmelerde artış, yüksek seviyeli kompleks lezyonlar) arasında doğru orantı bulunmaktadır. Ek olarak kişinin obez olarak geçirdiği süre de önemlidir. Yani yeni şişmanlayan birisi ile 3 yaşından beri obez olan bireyin riski arasında ciddi farklar bulunmaktadır. Bazı çalışmalar yağlı çizgilenmelerden başlayan süreç için en az iki dekat geçirmek gerektiğini göstermektedir.

Obezlerde genelde hiperisülinizm bulunmakta ve insülinin vazodilatatör etkileri olmasına rağmen insülin direnci sempatik sistem aktivasyonunda artışa, Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin çalışmasını artırarak ve su ve tuz tutulumuna ve dolayısıyla volüm artışına, dolaylı yoldan endotel disfonksiyonuna ve damarlarda musküler hipertrofiye ve kalsifikasyona neden olarak toplamda hipertansiyon gelişimine katkıda bulunmaktadır. Ters önerme olarak da fazla kilonun

verilmesinin kan basıncını düşürmektedir. Yapılan bir çalışmada ortalama on kg verilmesi sistolik KB’nda 6,3 mmHg, diyastolik KB’nda ise 3,4 mmHg düşüşe yol açmıştır (11). Bariatrik cerrahi sonrası kilo kaybının HT üzerine etkisinin diyetle kilo kaybından farklı bir etkisi saptanmamıştır. Antihipertansif medikasyon tedavisinin obezite üzerine herhangi bir etkisi gözlemlenmemiştir.

VKİ artışı ile beraber viseral yağ dokunun artışı kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin daha yüksek olmasına sebep olmaktadır. 100,000 kişinin dahil edildiği bir çalışmada, ST elevasyonu olmayan akut koroner sendromlu (NSTEMI) için en önemli risk faktörünün obezite ikincisin ise tütün olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada VKİ’nin her 3 birim artışın iskemik inme ihtimalini yüzde 4 hemorajik inme ihtimalini yüzde 6 artırdığı gösterilmiştir (2).

2.1.4.2. Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS): Uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolundaki obstrüksiyonlar veya tıkanmalar nedeniyle soluk almada kesilmelerle kendini gösteren bir hastalıktır. Boğulma hissi ile uyanma, şiddetli horlama, hep uyku açlığı hissetme, gündüz olmadık yerlerde uyuyakalma, geçmeyen baş ağrıları, konsantrasyon güçlüğü ile seyreder. OSAS, kardiyovasküler hastalık riskini ciddi arttırır. Tanısında altın standart yöntem Polisomnografi’dir. Obezite OSAS için en önemli risk faktörlerinden birisidir. VKİ >29 kg/m² üstü bir bireyin OSAS riski normal bireye göre 10 kat artmıştır. Tip 2 diyabet ise OSAS insidansını daha da artırmaktadır. Obezite, hava yolunda yağ depolanması yüzünden hava yolu obstrüksiyonunu kolaylaştırır. Diğer taraftan OSAS, leptin düzeyinin azalıp ghrelin düzeyinin artmasına sebep olarak obeziteyi artırmaktadır. Obezite OSAS’a, OSAS obeziteye neden olarak kısır döngü oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmaya göre VKİ 25’in üstünde olan bireylerde kiloda %10 artış olması, apne/hipopne indeksinde %30’luk bir artışa sebep olmaktadır. Kilo kaybı ise dramatik fayda sağlamaktadır.

2.1.4.3. Tip 2 diyabet ve insülin direnci: Obezite tip 2 diyabet için en önemli risk faktörlerinden birisidir ve bazı araştırmalara göre tip 2 diyabet vakalarının yüzde 80’inden fazlasında etiyolojide obezite mevcuttur. Özellikle abdominal obezitede risk artışı fazladır. Obezite ve tip 2 diyabet arasındaki ilişki obezite ve insülin direnci ile başlar. Obezitede karbonhidrat metabolizması bozulmadan önce

hiperinsülinemi gelişir. Hiperinsülinemi ise insülin direncine bağlı olarak ortaya çıkar. Karbonhidrat metabolizması bozularak süreç tip 2 diyabete doğru ilerler. İlk aşamada kasta glukoz yıkımı azalır, postprandiyal hiperglisemiler artar, ardından insülin direnci gelişmeye başlar ve karaciğerden glukoz çıkışı artar. Sonuçta gelişen obezite daha fazla insülin direnci ve hiperinsülinzme sebep olarak bir kısır döngü oluşturur. Enerji alımı parabolik biçimde arttıkça adipositlerde hipertrofi ve hiperplazi gelişmeye başlar. Adiposit hiperplazisi daha çok çocuk ve adölesan dönemde görülür. Hipertrofi arttıkça adipoz dokuda fonksiyonel disfonksiyon gelişir ve insülin direnci giderek artar. Vücuda ihtiyaç halinde kullanılmak üzere depolanan trigliserid, disfonksiyon nedeni ile lipolizle mobilize olur ve enerji kaynağı olarak kullanılmak üzere serbest yağ asitleri olarak kana salınarak dokulara taşınır. Kana geçen serbest yağ asitleri insülin direnci başta olmak üzere obezite ve eşlik eden hastalıklarda kritik role sahiptir. Bu yağ asitleri portal ven aracılığı ile karaciğere taşınarak glukoneogenezi artırır. Sonuçta karaciğer yağlanmasına sebep olur ve insülin direnci artar. Aynı zamanda kanda artan yağ asitleri obesity-receptor 4 (TLR4) kompleks için ligand gibi davranarak inflamasyonu da artırmaktadır. Ek olarak plazmada lipoprotein lipaz aktivitesi obez hastalarda azalarak plazma trigliserid düzeyini artırmakta, diğer taraftan da karaciğerde artan yağ doku ile lipoprotein lipaz aktivitesi artarak HDL yıkımını hızlandırmakta ve dislipidemi gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Sonuçta insülin direncinde artış, pankreatit tablosu, tip 2 diyabet ve diyabete bağlı organ komplikasyonlarının gelişme ihtimali artmaktadır. Nitekim kısır döngüyü kırmak adına glisemik indeksi düşük bir beslenme diyet ve egzersiz kandaki insülin seviyesinin düşmesine ve insülin direncinin azalmasına neden olur. Obez olan tip 2 diyabet hastalarında %5-15 ağırlık kaybı ile glisemik parametrelerde belirgin düzelme görülür (7).

Yapılan çalışmalar bize obezite ile insülin direnci arasında kesin korelasyon olmadığını gösterdikten sonra yani her obez insülin direncine sahip olmadıktan ve her tip 2 diyabet obez olmadıktan sonra genetik çalışmalar önem kazanmıştır. Örnek olarak Pima yerlilerinde ortalamaya göre insülin direnci ve obezite çok daha sık görülmekteyken, Tip 2 DM oranı çok yüksek iken, hipertansiyon ve hiperlipidemi bu hastalığa sahip dünya ortalamasına göre daha az görülmektedir (thrifty genotype

hypothesis). Bu durum bize insülin direncinden MetS'e gelişecek patolojilerde genetiğin önemli bir rolünün olduğunu göstermektedir.

Tip 2 DM tedavisinde obezite ile beraber ise kullanılan anti-diyabetik ajanların mümkünse kilo kaybı da sağlaması tercih edilir. Zira birçok kez üzerinde durduğumuz gibi ortalama yüzde onluk bir kilo kaybının insülin direnci üzerine olumlu etkilerinden dolayı glisemik kontrolü iyileştirdiği gösterilmiştir. Çoklu ajan kullanan olgularda ise kilo kaybı ile bu ilaç sayısı azaltılabilir. Obez ve tip 2 diyabeti olan hastalarda yeterli kilo kaybı ile remisyona bile görülebilir.

İnsülin sekretuar ajanlar (sülfanilüreler ve glinidler), tiyazolidinedionlar, insülin ve bu ajanların kombinasyonları hiperinsülinizm'i artıracak için obez olguların daha da fazla kilo almasına neden olabilir. Bu nedenle kontrendikasyon yoksa metformin, DPP-4 inhibitörleri ve alfa glukozidazlar tercih edilir. Kilo kaybettirici etkileri daha belirgin olan ajanlardan GLP-1 reseptör agonist ya da analogları ve SGLT-2 inhibitörleri tercih edilebilir. Diyabetik obez olgulardan vücut kitle indeksi ≥ 35 kg/m² olan olgularda, diyabet yerine metabolik başka hastalıklar da mevcut ise bariatrik cerrahi düşünülebilir.

2.1.4.4. Dislipidemi: HDL harici bilinen kolesterol tipleri ve trigliseridin kanda ortalama değerden fazla miktarda bulunması ve-veya HDL'nin ortalamadan az miktarda bulunması olarak tanımlanabilir. Obez gençlerde ortaya çıkan ilk kardiyovasküler risk faktörüdür. Yani kilo alan genç hastalarda ortaya çıkan ilk kardiyovasküler risk faktörü dislipidemi. Obezite ile ilişkili dislipidemi temel olarak artmış miktarda plazma serbest yağ asitleri ve trigliserid düzeyleri, azalmış HDL ve anormal LDL kompozisyonu olarak tanımlanır. Patofizyolojisinde inflamasyona bağlı olarak lipoliz ile yağ dokudan kontrolsüz serbest yağ asidi salınması olarak görülmektedir. Kandaki yüksek miktar serbest yağ asitleri özellikle yağ ve çizgili kasta bulunan lipoprotein lipazın aktivitesini azaltarak VLDL sentezini artırmaktadır. Artmış VLDL konsantrasyonu karaciğerde şilomikronların lipolizini inhibe etmektedir. Bu ise hipertrigliseridemi artırmakta, bunun sonucunda trigliseridden zengin kolesterol esterlerinin sentezi artmakta, HDL kolesterol konsantrasyonu düşmektedir. Ek olarak hipertrigliseridemi hepatik lipaz'ın hidrolize ettiği yüksek trigliserid içerikli LDL miktarını artırmakta ve sonuçta küçük yoğun

LDL partiküllerin oluşumu artmaktadır. Gelişen inflamasyona sekonder adipoz dokudan üretilen TNF- α , IL-6, IL-1, serum amyloid -A ve adiponektin gibi moleküller ve makrofajlar hiperlipidemide önemli rol oynamaktadırlar.

Hiperlipidemi obezite ile en sık birlikte görülen problemlerden biridir ve VKİ arttıkça görülme sıklığı artar. (VKİ<25 kg/m²: %38, 25-26,9 kg/m²: %53, 27-29,9 kg/m²: %62, 30-34,9 kg/m²: %68, 35-39,9 kg/m²: %68 ve $\geq$ 40 kg/m²: %60) (2). Öte yandan dislipidemisi olanların %25,5'i VKİ 20-25 arası, %37,4'ünün VKİ 25-30 arası, %36,1'i obezdir. Bu nedenle on altı yaş üstü fazla kilolu/obez olan tüm bireylerin lipid profilinin takibi önerilmektedir. Lipid profili tarama paneli TG, HDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol ve non-HDL kolesterolden oluşmalıdır. Obezlerde genelde TG, total kolesterol ve LDL kolesterol yüksek, HDL kolesterol ise düşüktür. Obezitedeki hipertrigliseridemi yüksek alkol alımına da bağlı olabilir.

Yüksek TG ve LDL kolesterol, düşük HDL kolesterol ve Total kolesterol/HDL kolesterol oranının >5 olması, kardiyovasküler hastalık riskinde artış ile ilişkilidir. Trigliseridin >150 mg/dL olması ise hastanın insülin direnci olduğuna ve artmış KV riske işaret eder. LDL kolesterol düzeyleri normale yakın bile olsa daha aterojenik olan, daha küçük ve daha yoğun LDL partikül düzeyleri artar. Bu nedenle tüm bireylerde lipid profil takibi yapılmalı, yüksek riskli olan obezlerde hiperlipidemi düşürülmelidir. Medikasyon dışında yapılan çalışmalara göre verilen her 3 kg TG seviyesinde ortalama 15 mg/dL azalma, verilen her 5-8 kg ile LDL kolesterol seviyesinde yaklaşık 5 mg/dL azalma ve HDL kolesterolde 2-3 mg/dL artış olduğu gözlenmiştir. 3 kg altında kilo kaybında ise lipid profilinde kayda değer düzelme görülmemiştir (2). Diyetle rafine karbonhidratların tüketimi minimuma indirilmeli, işlenmiş ve trans yağ tüketimi önlenmeli ve lif tüketimi artırılmalıdır. Ek olarak egzersiz ile VLDL'de azalma, HDL'de artma ve LDL'de bir miktar düşüş görülür. Egzersiz en az ayda 22 gün ve günde 30 dakika orta yoğunlukta olmalı ve en az 200 kcal enerji harcatmalıdır. Direnç egzersizleri ise haftada en az 2 gün yapılmalıdır (8).

Medikasyonda; Orlistat: Kilo fazlası bulunan hiperlipidemik bireylerde LDL'de ortalama 10mg/dl azalma ve HDL'de 1 mg/dl artma gözlenmiştir. Ayrıca kilo kaybettirici etkisi olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.

Rimonabant: LDL konusunda başarısız olsa da TG düşüşü HDL'de yükselme ve kilo ve bel çevresinde azalma sağladığı görülmüştür.

Lorkaserin: BLOOM çalışmasında kilo kaybı, LDL, total kolesterol ve trigliseridde azalma sağladığı ama HDL'de değişime sebep olmadığı gözlenmiştir.

Fentermin/topiramet (FEN/TPM): EQUIP çalışmasında LDL, total kolesterol, TG değerlerinde düşüş, kilo kaybı ve HDL'de yükselme sağladığı görülmüştür. Kilo kaybı yüzde 5'ten fazla olanlarda ise TG parabolik düşmüştür.

Naltrekson SR/bupropion SR: LDL kolesterol ve trigliserid düşüşü ve HDL kolesterol yükselişi sağladığı görülmüştür.

Preoperatif prevalansı %40 olan VKİ 35 üstü hastalarda dislipideminin, bariatrik cerrahiden 2 yıl sonraki remisyon oranı %85 olarak raporlanmıştır. "Swedish Obese Subjects" (SOS) çalışmasında, bariatrik cerrahi uygulanan hastalarda TG düzeyindeki azalma ve HDL kolesterol düzeyindeki artış görüldüğü, total kolesterol düzeylerinin postoperatif 2. yılda daha düşük, ancak 10.yılda non-operatif takip edilenlerle aynı düzeye geldiği görülmüştür. Yapılmış pek çok metaanalizde ise, malabsorptif cerrahilerin (biliopankreatik diversiyon ve gastrik bypass) lipid profilindeki iyileşmenin, restriktif cerrahilere göre (gastrik band, vertikal bantlı gastropласти, sleeve gastrektomi) daha iyi sonuç verdiği gösterilmiştir. En ağır malabsorptif cerrahi biliopankreatik diversiyonda hem enterohepatik dolaşımın kesintiye uğraması ile safra asidi "de novo" sentezinin artması hem de yağ emiliminin abartılı olarak azalması nedeni ile kolesteroldeki azalma beklenenden daha belirgin ve uzun sürelidir. "American Collage of Surgeons" 2011 raporunda ise 1 yıl sonraki dislipidemi remisyon oranı gastrik bypass'da %66, sleeve gastrektomide %35 ve gastrik bant uygulamasında %33 olarak kaydedilmiştir.

2.1.4.5. Metabolik Sendrom: Metabolik sendrom (MetS) artmış başlıca artmış diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişim riski ile karakterize metabolik bir bozukluktur. Reaven bu sendromun 5 bileşenini tanımlamıştır, ki bu şimdilerde 7 grup içine bölünen 80 bileşene çıkmıştır. Amerikan Ulusal Kolesterol

Eğitim Programı (ATPI-II) tarafından tanımlanmış olan metabolik sendrom abdominal obeziteyi de içeren 3 temel özelliğin bulunmasını gerektirir. 2001 yılında oluşturulan ATP III kılavuzunun kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı için mikroalbuminüri, plazma insülin düzeyleri ve insülin direncinin tespitine ve glukoz tolerans testine gerek yoktur. Açlık kan şekerinin >110 mg/dl olması yeterli bir kriterdir. Bu tanımlamada eksik olabilecek tek durum insülin rezistansı olduğu halde açlık kan şekeri normal olan az sayıda vakanın gözden kaçması yani “underdiagnose” durumu olabilir. 2005 ATP III’e göre aşağıda tanımlanan 5 kriterden 3’ünün varlığında metabolik sendromdan bahsedilebilmektedir.

Açlık plazma glukozu: >110 mg/dl, Abdominal obezite: Bel çevresi erkekte:>102 cm (45 inç), kadında:>88 cm (35 inç), Hipertansiyon:>130/85 mmHg, artmış trigliserid düzeyleri: >150 mg/dl, Azalmış HDL-kolesterol: Erkekte <40 mg/dl kadında <50 mg/dl.

İnsülin direnci sendromu olarak da adlandırılan bu sendromda genetik ve çevresel etmenlerin ortak etkisi mevcuttur. İntrauterin beslenme ve düşük doğum ağırlığı (Barker hipotezi), fiziksel aktivite yokluğu ve aşırı gıda alımı çevresel etmenlerdir. Tanı için en çok NCEP-ATP III kriterleri kullanılır. Buna göre tanı kriterleri içinde bel çevresi (BÇ) ölçüsünde artış, hipertansiyon, açlık kan şekeri (AKŞ) ve trigliserid (TG) yüksekliği ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL kolesterol) düşüklüğü düzeyi bulunur. Bir olguda MetS var demek için, sayılan bu kriterlerden en az üç tanesinin varlığı şarttır. Başka çalışma gruplarının farklı MetS kriterleri vardır (Tablo 11).

Tablo 11. MetS tanı kriterleri arasındaki farklar

	NCEP ATP III (2005revision)	WHO (1998)	EGIR (1999)	IDF (2005)
Absolutely required	None	Insulin resistance* (IGT, IFG, T2D or other evidence of IR)	Hyperinsulinemia* ** (plasma insulin >75 th percentile)	Central obesity (waist circumference****): ≥94 cm (M), ≥80 cm (F)
Criteria	Any three of the five criteria below	İnsulin resistance or diabetes, plus two of the five criteria below	Hyperinsulinemia, plus two of the four criteria below	Obesity, plus two of the four criteria below
Obesity	Waist circumferenc e: >40 inches (M), >35 inches (F)	Waist/hip ratio: >0.90 (M), >0.85 (F); or BMI >30 kg/m ²	Waist circumference: ≥94 cm (M), ≥80cm (F)	Central obesity already required
Hyperglycemi a	Fasting glucose ≥100 mg/dl or Rx	İnsulin resistance already required	İnsulin resistance already required	Fasting glucose ≥100 mg/dl
Dyslipidemia	TG≥150 mg/dl or Rx	TG >150 mg/dl or HDL-C: <35 mg/dl (M), <39 mg/dl (F)	TG ≥177 mg/dl or HDL-C <39 mg/dl	TG ≥150 mg/dl or Rx
Dyslipidemia (second, separate criteria)	HDL cholesterol: <40 mg/dl (M), <50 mg/dl (F); or Rx			HDL cholesterol: <40 mg/dl (M <50 mg/dl (F); or Rx
Hypertension	> 130 mmHg systolic or >85 mmHg diastolic or Rx	>140/90 mmHg	≥140/90 mmHg or Rx	>130 mmHg systolic or >85 mmHg diastolic or Rx
Other criteria		Microalbuminuria **		

*IGT, impaired glucose tolerance; IFG, impaired fasting glucose; T2D, type 2 diabetes; IR, insulin resistance; other evidence includes euglycemic clamp studies.

**Urinary albumin excretion of >20 µg/min or albumin-to-creatinine ratio of ≥30 mg/g.

***Reliable only in patients without T2D.

****Criteria for central obesity (waist circumference) are specific for each population; values given are for European men and women.

Rx. pharmacologic treatment.

IDF ve NCEP-ATP III kriterlerinin kardiyovasküler riski öngörme ve prognozu belirleme açısından yakın başarıda oldukları gösterilmiştir. Obez olgularda kardiyometabolik risk faktörleri ile vücut kitle indeksi (VKİ), bel-kalça oranı (BKO), BÇ, bel çevresinin boya oranı (BBO) gibi parametreler arasındaki ilişki pek çok

metaanalizde değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarının geneline göre obezite sınıflamasında kullanılan VKİ ile karşılaştırıldığında santral obezite ölçütlerinden BÇ ve BBO kardiyometabolik risk artışı ile daha iyi bağlantı göstermektedir (2). Bu nedenle obezitenin tanı ve sınıflamasında VKİ yaygın olarak kullanılıyor ise de, olguların risk derecelendirmesinde VKİ yanında BÇ ve BBO kullanılması da önerilir. Metabolik sendromun görülme sıklığı VKİ artışı ile doğru orantılı olarak artar. Bir çalışmada, normal vücut ağırlığı olan bireylerle karşılaştırıldığında obez olgularda MetS sıklığının neredeyse beş kat fazla olduğu gösterilmiştir. Vücut ağırlığı dışında MetS risk faktörleri arasında ileri yaş, menopozal dönem genetik, , sigara kullanımı, düşük sosyokültürel düzey, yüksek karbonhidratlı diyet ve fiziksel inaktivite sayılabilir. Obezitede insülin direnci ile başlayan süreç, MetS ve prediyabete ilerler. Takiben kardiyovasküler hastalık (KVH) ve tip 2 diabetes mellitus (Tip 2 DM) gelişme ihtimali ortalama 5 kat artar. Obez olguların bu hastalıklar açısından düzenli olarak taranması ve takibi gerekir. Taramaların amacı, diyabete ilerlemeyi durdurmak ve komplikasyon gelişmesini engelleyecek önlemleri almak gereklilik halinde cerrahi önermektir. Bir kısım çalışmalarda obez olguların küçük bir kısmında insülin direnci de dahil olmak üzere herhangi bir patoloji (hipertansiyon, dislipidemi, glukoz intoleransı vs) izlenmediğini göstermiş, bu obezler “metabolik olarak sağlıklı obez” şeklinde tanımlamıştır. Şimdilik bu olgularda obeziteye bağlı mortalite artışının izlenmediğini iddia edilse de yeterli çalışma mevcut değildir. Bu tanımlamanın şimdilik noksan kısmı çalışmalarda ya metabolik hastalıkları belirleme yöntemlerinin yetersiz olması, uygun olmaması ya da mortalite oranlarını değerlendiren takip sürelerinin kısalığıdır. Yeni yapılacak çalışmalarda laboratuvar bulguları normal olan obez olgularında, diğerleri kadar ciddi bir şekilde izlenmesi gerekir. Pre-obez ve obezlerin takibinde periyodik olarak BÇ ve kan basıncı ölçümü, AKŞ, glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) ve lipid panelinin değerlendirilmesi önerilir. Diyabet ve prediyabet taraması için ilk aşamada AKŞ ve HbA1c bakılması yeterlidir. Değerlendirmede AKŞ ≥ 200 mg/dl ya da tekrarlayan iki ölçümde ≥ 126 mg/dl ise Tip 2 DM tanısı konulabilir. Laboratuvar incelemesinde AKŞ ve/veya HbA1c prediyabet ile uyumlu ise (sırasıyla 100-125 mg/dl, %5,7-6,4) diyabet açısından 2 saatlik, 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması önerilir. İnsülin direnci ve MetS’de yükselen ve yüksekliği kardiyovasküler hastalık ve

diyabet risk artışı ile ilişkili olan C-reaktif protein (CRP), IL-6 ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) gibi göstergelerin, obez olguların tanı ve takiplerinde rutin olarak kullanılması önerilmemektedir. AKŞ ve/veya tokluk kan şekerinin diyabetik sınırlar içinde olmayan yüksekliği prediyabet olarak tanımlanır diyabet gelişimi için en önemli risk faktörüdür. AKŞ'nin 100-125 mg/dl olması bozulmuş açlık glukozu, tokluk kan şekerinin 140-199 mg/dl arasında olması ise bozulmuş glukoz toleransı olarak adlandırılır. Günümüzde prediyabet tanımlamasında HbA1c de kullanılmaktadır. Prediyabet tanısı için HbA1c değerinin %5,7-6,4 olması gerekir. Prediyabeti olan olguların yıllık takibi önerilir. Ayrıca yeni çalışmalar kilo kaybı ve metforminin faydalı olduğunu göstermektedir. Prediyabet eşlik etsin ya da etmesin MetS olgularında yaşam tarzı değişikliklerini yapılmalı ve HT, hiperlipidemi tedavisi uygulanmalıdır. En kesin çözüm altta yatan asıl sebebin, yani fiziksel inaktivite ve obezitenin çözülmesi ve buna rağmen kardiyovasküler risk faktörlerinde yeterli azalma olmuyorsa, bunların tedavisi önerilir. En az maliyetli ve en sağlıklı çözüm öncelikli yaklaşım beslenmenin düzeltilmesi ve fizik aktivitenin artırılmasıdır. Obezite tedavisinde denenen farmakolojik ajanlar da mevcuttur. Diyet üstüne yapılan çalışmalar fast food'tan uzak durulması, tuzun ve kalorinin kısıtlanması, düşük glisemik indeksi olan besinlerin seçilmesinin, beslenmede yüksek lifli besinlere yer vermenin ve akdeniz tipi beslenme tarzının kilo kontrolü, lipid profili, kan basıncı yüksekliği açısından olumlu sonuçlar verdiğini göstermektedir. Obezite ile mücadelede bir diğer önemli nokta fiziksel inaktivite ile mücadele etmektir. Obezite ile mücadelede egzersizin yararı kanıtlanmıştır. Bunun için genel öneri günde 30 dakika tempolu yürüyüş gibi orta şiddette düzenli bir egzersiz yapılmasıdır. Egzersiz arttıkça obezite ile mücadelede kolaylaşmaktadır. Gerek MetS gerekse prediyabet olan olgularda en az %10 kilo kaybı ile diyabet riski azalmaktadır. Obez olup prediyabeti olan olgularda ileride diyabet gelişme riski normal bireylere göre 5 kat yüksektir. Burada en önemli nokta pankreas beta hücre rezervinin korunmasıdır. Prediyabetik olgularda metformin tedavisi artık birçok ülkede tercih edilmektedir. Yapılan çalışmalar yaşı 60'ın altında olan ve obezitesi daha şiddetli olan (VKİ >35 kg/m²) olgularda diyabeti önlemede daha etkin olduğu bildirmiştir. Diyabeti önleme anlamında tiyazolidinedionlar, alfa glukozidaz inhibitörleri, liraglutid ve orlistat ile yarar bildirilmişse de bu ilaçlarla gözlenen yan etkiler kullanımlarını sınırlamaktadır.

2.1.4.6. PCOS, erkek hipogonadizmi ve infertilite: PCOS (Polikistik Over Sendromu) üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur ve olgularının %38-88'i (ortalama %60) aşırı kilolu ya da obezdir. NIH kriterlerine göre PCOS tanısı hiperandrojenizm, oligomenore/oligoanovulasyon ve polikistik overler olması ile konur. Rotterdam kriterlerine göre ise oligoanovulasyon, hiperandrojenizm, polikistik over görünümünden en az ikisinin olması PCOS tanısı için yeterlidir. Aşırı kilolu ve obez kadınların %28'i PCOS tanısı alır. VKİ normal PCOS'lu kadınlarda da abdominal obezite insidansının daha yüksek olduğu görülmüştür. PCOS olgularında metabolik sendrom insidansı normal kadınlardan çok daha yüksektir ve insülin rezistansı ve hiperandrojenemi obez PCOS'lularda non obezlere göre daha fazla görülmektedir. Dislipidemi zayıf ve PCOS tanısı almış hastalarda normal kadınlara göre daha sık görülmektedir. Yapılan son çalışmalara göre hem PCOS hem de obezite dislipidemi ve endotelial disfonksiyon için risk faktörüdür ve obez PCOS olgularında kardiyovasküler inflamatuvar belirteçler (CRP, IL-6, TNF alfa) daha yüksektir (low grade kronik inflamasyon). Obezite ve hiperinsülinemi gonadotropin benzeri etki gösterir ve direkt gonadotropin sekresyonunda bozukluklara sebep olur. Obezitede artan inflamasyon faktörleri ovaryan androjen üretimini uyarmaktadır. Karaciğerden seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) üretimi azalmakta ve artan serbest androjenler hiperandrojenizm ve hirsutizme sebep olmaktadır. Hiperandrojenizm menstürel bozukluklara sebep olmaktadır. Obeziteden ayrı olarak PCOS'lu hastalarda artmış visseral adiposite ve abdominal obezitenin hiperandrojenemi, hirsutizm, infertilite ve gebelik komplikasyonlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada obezite ve PCOS birlikte olgularda karaciğerde yağlanma oranının %40 olduğu gösterilmiştir (12-13). PCOS olgularında anovulasyon ve karşılanmamış östrojen etkisi ile zaten sıklığı artan endometrium Ca obezite eklendiğinde daha da sık görülmektedir (14). Obez PCOS olgularında non obez olanlara göre oligomenore ve infertilite de daha sıktır (12). Birçok çalışmaya göre obezite ile infertilite koreledir. 3000 kişilik fertilizasyon problemi olan kadın ile yapılan bir çalışmada VKİ 29 kg/m²'den itibaren her 1 kg/m²'lik artış gebelik ihtimalini yüzde beş azaltmaktadır. Yine yapılan bir çalışmada VKİ 21-29 kg/m² olanlara göre ≥ 35 kg/m² VKİ olanların spontan fertilitesi %26, VKİ ≥ 40 kg/m² olanların ise %43 daha düşük bulunmuştur

(15). Yine obez PCOS'lularda gestasyonel diabetes ve preeklampsia gelişme riskinde artış bildiren çalışmalar var (16). PCOS olgularında obezite ile semptomların şiddeti korele görünmektedir keza PCOS olgularında hafif/orta düzeyde kilo kaybı (%5) ile menstrüel düzensizlikler, fertilite ve hiperandrojenik bozukluklarda belirgin düzelme olduğu görülmüştür (17). PCOS'lu VKİ> 35 ise gebelik oranı %30 azalmaktadır. Obezite gonadotropin rezistansı yaparak gonadotropin üretimi ve tüketimini artırmakta o da spontan abortusu tetiklemektedir. PCOS da insulin sensitize edici ajanların kullanımı ile metabolik ve endokrin parametrelerde, ovulatuvar fonksiyonda, menstrüel siklisitede ve fertilite oranlarında belirgin iyileşme görülmektedir. Yapılan çalışmalarda insülin duyarlılığını artıran metforminin PCOS'lu hastalarda tansiyonu düşürdüğü ve SHBG seviyesini artırıp serbest androjen seviyesini azalttığı seviyelerini ve kardiyovasküler koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Üstelik bu etkilerin kilo kaybı olmadan da ortaya çıktığı bilinmektedir. Metformin kullananlarda gebelik oranlarında da artış saptanmıştır. Benzer etkiler diğer insülin sensitize edici grup olan tiazolidinedionlarla da gösterilmiştir. Dezavantajı ise hafif kilo alımına sebep olmasıdır. GLP-1 analogları ile metforminin birlikte medikasyonunun sinerjik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Obezite ve PCOS'lu hastaların bariatrik cerrahi ile tedavi sonuçları için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Erkek hipogonadizmi; en az iki ölçümde testosteron düzeyi düşüklüğü ve semptom varlığı ile tanı koyulan bir hastalıktır. Obezite varlığında testosteron düzeyi azalmakta ve kilo kaybı ile remisyon sağlanmaktadır. Hipogonadizm seksüel disfonksiyon ve depresyona sebep olmakta ve depresyon ise obeziteye sebep olarak kısır döngü oluşturmaktadır.

Preobeziteden itibaren VKİ arttıkça testosteron düzeyi azalmaktadır. Obezlerde insülin direncine bağlı olarak azalan SHBG testosteronunda azalmasına sebep olmaktadır. Diğer yoldan ise artan yağ dokusundaki aromataz etkisi ile testosteronun östrojene dönüşümü artmaktadır. Aynı zamanda negatif feedback LH salınımını azaltmaktadır. Testosteron azaldıkça kas dokusu azalır yağ dokusu artar. Erkek infertilitesi tedavisinde kilo kaybının remisyona ciddi katkısı bulunmaktadır.

2.1.4.7. NAYKH: NAYKH (Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı) basit steatoz, farklı grade'lerde steatohepatitis'e ve hatta siroza kadar geniş bir

hastalık grubunu tanımlar. Obezite ile yağlı karaciğer arasında korelasyon vardır. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) gelişmiş ülkelerde en sık görülen kronik karaciğer hastalığıdır ve siroza en sık sebebiyet veren hastalıklardan birisidir. Obezite ile insidansı artsa da NAYKH bulunan hastaların sadece 2/3'ü obezdir. Etiyolojide obezlerdeki kronik inflamasyon varlığı ve karaciğere lipid gelişimin artışı NAYKH ile sonuçlanır. Salınan inflamatuvar sitokinler ve biriken lipid karaciğerde fibrozise sebep olur. Yeni çalışmalar dalağın da immünmodülatör bir organ olarak NAYKH gelişmesinde etkisi olduğunu gösterse de patofizyolojisi tam anlaşılamamıştır. Tanı için laboratuvar ultrasonografi korelasyonu ve diğer nedenlerin dışlanması gerekir. Gereklik halinde biyopsi yapılması önerilir. Biyopsi tanı için altın standart yöntemdir.

2.1.4.8. Safra Taşı ve pankreatit: Artmış kolesterol sentezi ve sirkülasyonu safra kesesinde kolesterol taş oluşumunu ciddi artırır. Kadınlar, morbid obezlerde risk artmaktadır. Yağ mobilizasyonundan dolayı hızlı kilo veren bireylerde de risk artar. Hızlı kilo kaybedecek bireylere birçok klinisyen tarafından ursadeoksikolik asid tedavisi önleyici tedavi olarak önerilmektedir. Obezite hem kolelithyazis riskini artırarak bilier pankreatit hem de non biliyer pankreatit riskini artırmaktadır. VKİ 30'un üstünde olan bireylerde pankreatit insidansı artmıştır. Biliyer pankreatit safra kesesi taşı artışına bağlı olarak artmışken non biliyer pankreatit hem dislipidemi hem inflamasyona bağlı olarak daha yüksek insidansa sahiptir. Ek olarak obez bireylerin endokrin ve ekzokrin tüm pankreas fonksiyonlarının normal bireye göre daha fazla çalıştığı söylenebilir. Diyabet tedavisinde kullanılan gliburid ve inkretinlere ve obezite tedavisinde kullanılan orlistat'a bağlı pankreatit vakaları bildirilmiştir.

2.1.4.9. Gastroözofageyal reflü hastalığı (GÖRH): Mide asidinin özofagusa kaçarak hastayı rahatsız eden semptomlara ve komplikasyonlara yol açtığı durumdur. Retrosternal yanma regürjitasyon kronik öksürük ile seyreder. Obez bireylerde GÖRH normal bireylere göre daha sık görülür. Obezlerde artmış intragastrik basınç normal özefagus sfinkterin aşırı tüketime bağlı fonksiyonunun bozulması GÖRH insidansını ve şiddetini artıran durumlardır.

2.1.4.10. Osteoartrit (OA): En sık görülen artrit tipidir. Eklem kıkırdığında erozyonla seyreden, ilerleyici ve geri dönüşümsüz bir dejeneratif eklem

hastalığıdır. Genellikle vücudun yükünü taşıyan eklemler ve el eklemleri tutulur. Yaşlı popülasyonda kadınlarda yaklaşık %20 ve erkeklerde %10 olarak görülür. Obezite, OA için değiştirilebilir bir risk faktörüdür. Hem obezite hem de OA, hastalarda hareket yeteneğini kısıtlar. Hareketlilik azaldıkça enerji tüketimi de azalır ve vücut ağırlığı artar. Obezite, OA semptomlarını kötüleştirir ve hareketlilik giderek azalır. Bu kısır döngü, OA'lı obez hastaların tedavisinde temel sorundur.

2.1.4.11. Obezite ve kanser: Yapılan son çalışmalar obezite ile bazı kanser çeşitlerinin ilişkisini göstermektedir. En çok etkisi olduğu düşünülen kanserler yüzde 39 ile endometrium ve yüzde 37 ile özefagustur. Endometrium için insülin rezistansı ile gelişen PCOS ve karşılanmamış östrojen özefagus içinse GÖRH en çok etkileyen patolojiler olarak değerlendirilmektedir. Yine karşılanmamış östrojen meme kanseri için risk faktörüdür ve yapılan çalışmalara yüzde 11 risk artışı görülmüştür (18). Yapılan bazı çalışmalarda böbrek, karaciğer, Non hodgkin lenfoma ve myeloma kanser türlerinin de obez bireylerde daha sık görüldüğünü göstermiştir. VKİ arttıkça riskin arttığını belirten çalışmalar da mevcuttur. VKİ 25-29,9 kg/m² olan kadınlarda %8, VKİ'yi 30-34,9 kg/m² olanlarda %18, 35-39,9 kg/m² olanlarda %32, ≥ 40 kg/m² olanlarda ise %62 arttığı bulunurken erkeklerde ise kanser riski VKİ'yi 30-34,9 kg/m² olanlarda %9, 35-39,9 kg/m² olanlarda %20, ≥ 40 kg/m² olanlarda ise %52 artmış bulunmuştur (66).

Obez bireylerde artan insülin IGF-1 anabolik olduğu için kanser hücrelerinin artışına sebep olmaktadır. Kolon, prostat ve meme kanseri insidansı leptin düzeyleri ile pozitif korelasyon bulunurken, adiponektin düzeyleri ile endometriyal, meme, kolon ve prostat kanseri arasında negatif korelasyon olduğu bulunmuştur.

2.1.4.12. Duygudurum bozuklukları: “Bireyin bilişsel ve işlevsel kapasitesini önemli ölçüde gerileten, boş veya sinir bozucu bir ruh halinin varlığı ile karakterizedir. DSM 5 depresyonun 9 kriterini tanımlamış ve 5 tanesinin bulunması ve anhedoni ya da depresif duygudurum iki kriterinden birinin bulunması tanı koydurucu olarak belirlenmiştir. Yapılan çalışmalar obezite ve depresyon arasında ciddi ilişki olduğu göstermiştir. Zaten depresyon kriterlerinden birisi de iştah azalması veya artmasıdır. NHANES çalışmasına göre en az minör depresyon tanısı alan erişkinlerin %43'ü obezdir. Kesin bir çalışma olmamakla birlikte obezite ve

depresyon arasında korelasyon olduğu görüşü baskındır. Elli dokuz bin kişiyi içeren bir meta-analizde, obezite ve depresyonun diğerinin gelişme ihtimalini arttırdığı gözlemlenmiştir (19). Gastrik bantlama işleminden sonra takip edilen hastalarda depresyon skorlarında belirgin düşüş olduğu ve en çok kilo kaybedenlerin en iyi progresyon gösteren hastalar olduğu gösterilmiştir. Obezite sistemik inflamasyon ile birlikte hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın düzensizliğidir ve bu faktörler depresyon patogenezinde rol oynar. Öte yandan, obez kadınların güzellik algısının tam tersi olarak algılandığı gelişmiş toplumlarda obez olmak başlı başına depresyona yol açabilir.

2.1.5. Obezitenin medikal tedavisi

Diyet, egzersiz ve yaşam tarzı değişikliğine ilave olarak fazla kilolu ve obez hastaların tedavisinde farmakoterapi kullanılır. Ancak ilaçların etkinliğini kısıtlayan en önemli durum kilo kaybının plato yapmasıdır. Hastanın ilaca psikolojik bağımlılık duyması ve bırakınca kilo alacağına inanması tedavi kısıtlayıcı diğer bir etkidir. İlaç tedavisi için endikasyonlar; VKİ ≥ 30 kg/m² olup, diyet, egzersiz ve davranış değişikliği uygulamaları denendiği halde kilo kaybı istenen düzeyde olmayanlar ve VKİ 27-29,9 kg/m² düzeyinde olup, komorbiditeleri (Tip 2 DM, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, dislipidemi vb.) bulunan hastalar (Tablo 12).

Tablo 12. Mayo klinik obezite ilaç tedavisi için endikasyonları

- Beden kitle indeksi 30 kg/m² veya 27 kg/m² ve birlikte bir veya daha fazla ve kilo vermekle gerilemeyeceği düşünülen komplikasyon varsa,
- Daha önceki diyet ve egzersizden oluşan konservatif tedaviye cevapsızlık,
- Hasta farmakoterapiye başlamadan önce 2-4 haftalık diyet ve egzersizdeki ilk değişiklikler denemesini uygulamayı kabul etmeli,
- Hasta farmakolojik tedavi altında iken diyet, egzersiz ve davranış değişikliği tedavilerini sürdürmeyi kabul etmeli,
- Hasta takip için periyodik kontrolleri kabul etmeli,
- Premenapozal kadınlar (çocuk doğurabilecek olanlar) bir gebelik önleme yöntemi seçip kullanmalı,
- Tedaviye başlarken gebelik ihtimali varsa gebelik testi yapılmalı,
- Farmakolojik tedavide verilecek ilaç için bir kontrendikasyon olmamalı.

*Farmakolojik tedaviye başlamak için yukarıdaki koşulların tümü yerine gelmiş olmalıdır.

FDA 3-6 ayda ortalama %5 ve daha fazla kilo kaybı sağlayan ilaçları etkin kabul etmiştir. İdeal bir obezite ilaçlarının özellikleri şunlardır; Doz arttıkça kilo kaybını artırması, hedef kilonun devamlılığını sağlaması, yan etkisinin az olması, tolerans gelişmemesi ve bağımlılık yapmamasıdır. Ülkemizde sadece orlistat ve liraglutid mevcuttur.

Sibutramine: Norepinefrin ve serotoninin re-uptake inhibitörüdür. MSS'de bu hormonların artışına yol açar ve tokluk hissini artırır. Dopamin re-uptake'ini de bir miktar azaltmaktadır.

Orlistat: Yemekle beraber alınan preparatları olup gastrik ve pankreatik lipazları inhibe eder. Uzun zincirli trigliserit emilimini önler. Sistemik dolaşıma geçmediği için yan etkisi sadece GİS'te görülür. Yağlı dışkılama hafif diyare hafif karın ağrısı yapabilir. Yağda özünen vitamin emilimini azaltır.

Topiramate: Epilepside kullanılan bir antikonvülsif ilaçtır. İştah azaltıcı etkisi mevcuttur. Deneme aşamasındadır.

Recombinant Leptin (rh-leptin): Leptin noksanlığı obeziteye yol açar. Endikasyonu leptin yokluğudur. Parenteral kullanılır.

Rimonabant: Cannabinoid CB1 reseptör antagonistidir. Özellikle yağdan zengin diyetle tiksinti yarattığı gözlemlenmiştir. Deneme aşamasındadır.

PPAR-δ Agonistleri: PPAR-δ gen transkripsiyonunun artırıldığı farelerin aldığı kalori artmasına rağmen kilo verdiği gözlemlenmiştir. Deneme aşamasındadır.

Nöropeptid Y Antagonistleri: Nöropeptid Y gıda alımını uyaran güçlü bir peptiddir. NY5 reseptörleri üzerinden etki göstermektedir. İştahı kapatmak üzere NY antagonisti ilaçlar aşatırılmaktadır.

Kolesistokinin: İştah azaltıcı etkisi nedeni ile peptik analoglar geliştirilmiştir. Klinik kullanıma henüz girmemiştir.

Sempatomimetik İlaçlar; Fentermin, dietilpropion, fendimetrazin, benzfetamin; Merkezi sinir sisteminde noradrenerjik etki gösteren ve FDA tarafından kısa süreli (≤12 hafta) kullanım için onayı olan ilaçlardır. Adrenerjik ve

dopaminerjik reseptörleri aktive ederek iştahı azaltırlar. Yan etkileri ve bağımlılık riski nedeni ile sıkı kontrol altında reçete edilmeleri gerekir. İlaç kesildiğinde kilonun geri gelmesi sık nedeniyle kayıt dışı olarak uzun süreli kullanılabilir. Fentermin, dünyada yaygın kullanımı olan ama 6 aydan uzun süreli kullanım çalışması olmayan bir ilaçtır.

Dietilpropion: Fentermin'e benzeyen fakat daha az kullanılan bir ilaçtır. Norepinefrin ve dopamin salgısını artırıp re-uptake'ini inhibe ederek etki gösteren ve iştahı baskılayan bir semptomimetik amindir.

Benzfetamin ve fendimetrazin ciddi yan etkileri nedeni ile daha az tercih edilen ilaçlardır.

Liraglutid: Dipeptidil peptidaz (DPP)-IV enzimi tarafından yıkılamayan uzun etkili bir GLP-1 reseptör agonistidir. İnsülin salınımını uyarır, glukagon yanıtını azaltır ve gastrik boşalmayı yavaşlatarak iştahı azaltır. Tip 2 DM tedavisinde kullanılmaktadır.

Lorkaserin: Selektif serotonin tip 2C reseptör agonistidir. İştah azalmasına neden olarak etki gösterir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2013 yılından bu yana kullanılmaktadır. Günde iki doz halinde kullanılması önerilir. Öfori etkisinden dolayı bağımlılık potansiyeli olduğundan bağımlılığa yatkın kişilerde kullanılması önerilmez.

Fentermine/topiramate: Beraber kullanımda sinerjistik etki yaptığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

Naltrekson/ bupropion: Hipotalamusun arkuat nükleusundaki proopiomelanokortin hücreleri (POMC), α -melanosit stimüle edici hormon (α -MSH) üretimini artırarak kalori kaybının artmasına ve vücut ağırlığının azalmasına yol açarlar. Naltrekson, alkol ve afyon bağımlılığını tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan bir ajan olup β -endorfinin μ -opioid reseptör üzerine etkilerini antagonize etmektedir. Bupropion ise dopamin ve norepinefrin transporterlarının non-selektif bir inhibitörüdür. Depresyon ve sigara bırakma tedavisinde kullanılmaktadır. Bu iki ilacın kombinasyonu beslenme ve ödül yollarında davranışsal değişikliklere yol açarak ve beslenme zevkini azaltarak anoreksijenik yolağın aktivasyonunu sağlar.

Henüz FDA onayı almamış Cetilistat, Amilin analogları, Leptin analogları, Methionin aminopeptidaz inhibitörleri, Resvevatrol, Velneperit, PF-04620110 gibi ilaçların çalışmaları devam etmektedir (20).

2.1.6. Obezitenin Cerrahi Tedavisi

Eski Yunancada ‘Baros’ ağır, ‘İatros’ ise hekim demektir. Bariatrik sözcüğü eski yunancadan türetilmiştir. Obezite tedavisinde cerrahi dışı yöntemlerle kilo kaybı sağlansa da ortalama 24 ay içerisinde hastaların yarısından fazlası tekrar kilo almaktadır. Bu sebeple özellikle morbid obezite tedavisinde bariatrik cerrahi öne çıkmaktadır. Bariatrik cerrahi sonrası da hastanın diyetle uyması gerekeceğinden cerrahi kararı alınırken medikal tedavi sırasında hastanın diyetle göstereceği uyumluluk post operatif hastanın uyumluluğu hakkında bir kanaat oluşturabilir. İlk bariatrik cerrahi girişimi 1954 yılında Kremen ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiş olan jejunoileal bypass operasyonudur. Bariatrik cerrahi ile obezitenin çözülmesine ek olarak kısır döngüye girmiş T2DM, Hipertansiyon, dislipidemi, uyku apnesi, PCOS, infertilite gibi obezite ilişkili metabolik hastalıklar önemli ölçüde çözülür. Söz konusu metabolik hastalıkların düzelmesi o kadar hızlı ve dramatiktir ki sadece kilo kaybı ile kıyaslandığında cerrahi geçirmiş hastalar daha iyi progresyon göstermektedir. Bu nedenle bariatrik cerrahi yerine metabolik cerrahi ifadesi daha sık tercih edilmektedir. Bariatrik cerrahi ile kalıcı kilo kaybı sağlanmakta, birçok yandaş hastalık önlenmekte ve sağkalım artırılmaktadır. Kalıcı kilo kaybında şu anda tek tedavi bariatrik cerrahi gibi görünmektedir. Bariatrik cerrahi ile fazla kilolarda % 50-80 arası azalma sağlanır. Cerrahi tedavi uzun süreli takip ve tedavi gerektirir. Bariatrik cerrahi endikasyonları ABD Ulusal Sağlık Enstitüsünün (NIH) 1991 yılındaki konsensüs kararlarında belirlenmiştir. VKİ>40 kg/m² veya VKİ>35 kg/m² birlikte ek hastalık (tip 2 diyabet, hipertansiyon, uyku apnesi, hiperlipidemi) olması, ameliyat riskinin kabul edilir olması, cerrahi dışı tedavilerin başarısız olması, psikiyatrik olarak stabil, alkol ve ilaç bağımlılığının olmaması, cerrahinin getireceği yaşamı engelleyecek medikal problemlerin olmaması kontrolsüz psikotik ve depresif bozukluğun olmaması ameliyat endikasyonlarıdır (Tablo 13).

Tablo 13. Bariatrik cerrahi endikasyonları

- BMI >40 kg/m² veya BMI>35 kg/m² birlikte ek hastalık (tip 2 diyabet, hipertansiyon, uyku apnesi, hiperlipidemi) olması
- Ameliyat riskinin kabul edilir olması
- Cerrahi dışı tedavilerin başarısız olması
- Psikiyatrik olarak stabil, alkol ve ilaç bağımlılığının olmaması
- Hastanın iyi motivasyonlu, ameliyatı ve sekellerini biliyor olması
- Cerrahinin getireceği yaşamı engelleyecek medikal problemlerin olmaması
- Kontrolsüz psikotik ve depresif bozukluğun olmaması
- Aile ve sosyal çevre desteğinin tam olması

Veriler Schwartz'tan alınmıştır.

Kontrendikasyonlar ise; 18 yaşından küçük veya 65 yaşından büyük olmak; ancak ciddi bir komorbiditenin (T2DM, HT gibi) eşlik ettiği durumlarda yine de bariatrik cerrahi düşünülebilir. Tedavi edilmemiş ve obeziteye yol açan bir endokrin hastalığın bulunması (Cushing, hipotiroidizm, insülinoma gibi), tedavi edilmemiş bir yeme bozukluğunun bulunması (bulimia nervosa gibi), majör depresyon ya da psikozun bulunması, ciddi koagülopati varlığı, anestezi almayı engelleyecek kadar ciddi kardiyak hastalığın bulunması, alkol veya madde bağımlılığı, hayat boyu sürecek vitamin replasmanı ya da kalori kısıtlayıcı diyet gibi beslenme önerilerine uyum sağlayamayacak olmak, halen gebe olmak veya 12-18 ay içinde gebelik planı olması, bilinen kanser hastalığının olması, şiddetli gastroözofagiyal reflü hastalığı (özellikle sleeve gastrektomi için), portal hipertansiyon, crohn hastalığı olanlarda gastrik by-pass cerrahisi kontrendike durumlardır (21). Bariatrik cerrahinin etkisi malabsorbsiyon ve mide rezeksiyonunun yanında açlık ve tokluğu etkileyen hormonal ve nöral değişime bağlı ortaya çıkar. Buchwald ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizlerinde bariatrik cerrahi ile tip 2 DM'deki düzelme oranlarını ayarlanabilir gastrik band (AGB), Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB) ve bilio-pankreatik diversiyon-duodenal switch (BPD-DS)'de sırayla %56,7, %79,7, %80,3 ve %95,1 olarak bildirilmiştir. Çalışmaya katılanların %78'inde tam diyabet remisyonu gözlenmiştir (22).

Bariatrik cerrahinin endokrin etkileri temelde artmış inkretin hormon salınımıyla sağlanan etkidir. İncretinler oral alım sonrası insülin salgısını glikoza bağımlı bir şekilde etkileyen bağırsaktan salgılanan hormonlardır. Erken dönemde gıdaların ince bağırsağa hızlı geçişi nedeniyle glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1),

peptid YY gibi peptidler normalden fazla salınırken ghrelin salgısı azalmaktadır. Bu durum iştahın ve gıda alımının azalmasına neden olur. Artan inkretinler nedeniyle insülin düzeyleri önce artar. Aynı zamanda insüline yanıt artar ve kilo kaybı ile beraber hiperinsülnizm azalmaya başlar. Üzerine en çok araştırma yapılan iki inkretin, glikoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) ve glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1), insülinotropik eylemlerini pankreas β adacık hücreleri üzerinden G-protein bağlantılı reseptörler aracılığıyla uygular. Bu iki hormon üstüne yapılan çalışmalar GIP ve GLP-1'in inaktivasyonundan sorumlu enzim olan dipeptidyl peptidaz-4'ün (DPP-4) inhibisyonu ile tip 2 diabetes mellitus tedavisinde bize bazı silahlar kazandırmıştır (23). İnsülin duyarlılığın artışı kalori azalmasına da bağlıdır. Bariatrik cerrahi safra asitlerinin salınımını artırır ve bağırsak florasına yapılan etki ile glikoz regülasyonuna katkıda bulunur. Bariatrik cerrahi hastaların %70'inde lipid profilini düzeltmektedir. HDL düzeylerine etkisi olmazken Trigliserit, LDL ve VLDL değerlerinde ciddi düşüş sağlamaktadır. Keza bariatrik cerrahinin ortaya çıkışı ciddi hiperlipidemi sendromlarının (özellikle genetik) tedavisi için emilim azaltıcı operasyonlar ile olmuştur.

Yapılan geniş bir metaanalize göre bariatrik cerrahi sonrası tüm nedenlere bağlı ölümden %30 azalma sağlanmıştır. Bazı çalışmalarda bu oran %40'a çıkmıştır. Bariatrik cerrahi uygulanan hastalarda kanser insidansında azalma olduğu gösterilmiştir. Bariatrik cerrahi uygulanan koroner arter hastaları ve tip 2 diyabetlilerde ciddi remisyon mevcuttur. Bariatrik cerrahi ile uyku apne sendromu, osteoartrit gibi kısıtlayıcı ve kısır döngüye ilerlemiş kronik problemlerin de remisyona yakın çözümü sağlanmaktadır (2). Tedavi olmamış hastalarda ortaya çıkabilecek hastalıkların tanı, komplikasyon iş gücü kaybı ve tedavisi ve ölümlerin önlenmesi açısından bakıldığında morbid obez kişilerde Bariatrik cerrahinin maliyet etkin bir tedavi olduğu gözükmemektedir.

2.1.6.1. Bariatrik cerrahi yöntemler: Bu yöntemleri Restriktif (Kısıtlayıcı) Ameliyatlar; Malabsorbif (Emilimi Bozucu) Ameliyatlar; Mikst tip olmak üzere 3 başlıkta toplayabiliriz (Tablo 14).

Tablo 14. Bariatrik cerrahi yöntemlerinin karşılaştırılması

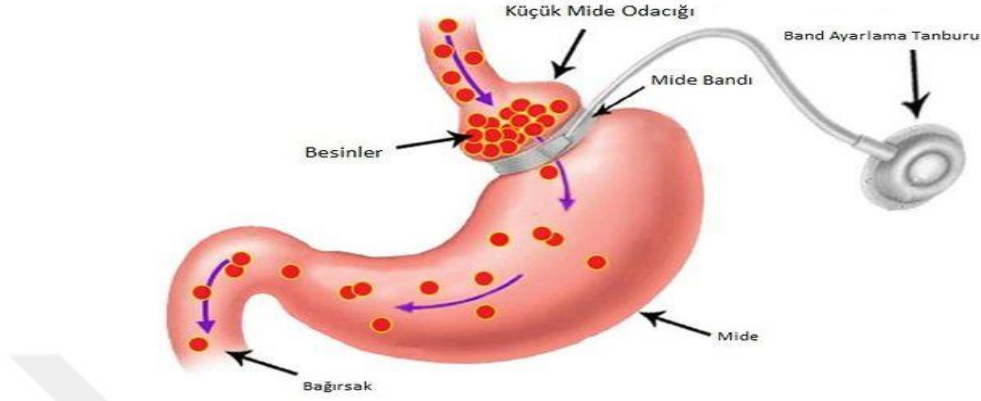
Prosedür	AGB	SG	RYGB	BPD+DS
Etki Mekanizması	Hacim kısıtlayıcı	Hacim kısıtlayıcı, metabolik	Hacim kısıtlayıcı/ malabsorbtif	Malabsorbtif
Kilo kaybı	İlk yıl %40-50 5. yıl %30-50	İlk yıl %60-67 5. yıl %53-65	İlk yıl %70 5. yıl %60	İlk yıl %75 5. yıl %70-90
Avantajları	- Kolay uygulanabilen, daha az invaziv teknik - Mide ve barsak rezeksiyonu gerektirmez. - Malnütrisyon riski düşük. - Geri dönüşümlü	- Güvenli ve basit - Ghrelin↓ GLP-1↑ - İştahta azalma - Pilor sağlam - Dumping sendromu yok - Daha az vitamin ve mineral eksikliği - Düşük malnütrisyon riski - Süper obezlerde ve Crohn hastalığı olanlarda uygun	- Hormonal değişikliklere neden olarak kilo kaybını desteklemekte → - Ghrelini ↓ GLP-1 ve PYY↑ - Yüksek kilo kaybı - İyi metabolik sonuç - Uzun dönem verileri mevcut - Reversibl teknik!	- Maksimum kilo kaybı - En iyi metabolik sonuçlar
Dezavantajları	- Band komplikasyonları sık (kayma, perforasyon, penetrasyon, port ayrışması) - Özofageal spazm - Gastroözofageal reflü - Port enfeksiyonu - Stoma obstrüksiyonu	- Uzun dönem verileri sınırlı (>5-10 yıl) - Stapler hattından kaçaklar - İrreversibl	- Komplike ve zor teknik - Stapler hatundan kaçaklar - Stoma obstrüksiyonu - Dumping sendromu - Vitamin ve mineral eksikliği daha sık	- Malnütrisyon riski yüksek - Yağda eriyen vitaminlerde eksiklik riski yüksek - Protein eksikliği riski yüksek - Kronik ishal ve kötü kokulu gaz riski - İrreversibl ancak modifiye edilebilir

AGB: ayarlanabilir gastrik band, SG: sleeve gastrectomy, RYGB: Roux-en-Y bypass. BPD: biliopancreatic diversion. DS: duodenal switch. Veriler Schwartz'tan alınmıştır.

Malabsorbtif yöntemlerde amaç; aktif emilimin olduğu ince barsak segmentini kısaltarak ya da by-pass ederek emilimi azaltmaktır. Aynı zamanda emilimde rol oynayan biliopankreatik salgılarla kimusun karşılaşmasını engelleyerek kilo kaybına yol açan ameliyatlardır. Restriktif (alımı Kısıtlayıcı Yöntemler hacim küçültücü); Mide hacmini küçültüp leptin salgısını ve alınabilecek gıda miktarını azaltarak etki gösteren ameliyatlardır. Absorbsiyon fonksiyonunda değişiklik olmaz. Kombine Yöntemler; İlk Hem malabsorbtif hem restriktif ameliyatlardır.

Günümüzde standart BC yöntem olarak 4 laparoskopik yöntem uygulanmaktadır.

2.1.6.1.1. *Ayarlanabilir gastrik band*: Restriktif bir yöntemdir. Mide proksimaline, kardiyanın alt kısmına yerleştirilen ayarlanabilir bir band ile 30 mL hacminde ufak bir poş oluşturulur (Şekil 1).



Şekil 1. Ayarlanabilir gastrik band (iyibircerrah.com sitesinden alınmıştır)

Bu poşun dolması ile kişi tokluk hisseder ve bu daha az gıda tüketimine yol açar. Bu teknikte malnütrisyon oluşmaz. Vitamin veya mineral replasmanı gerektirmez. Avantajları; Uygulaması kolay, geri dönüşümlü, ayarlanabilir ve az invaziv bir teknik olmasıdır. Malnütrisyon ve rezeksiyon yoktur. Dezavantaj ve komplikasyonları ise; Banda ait komplikasyonlar (kayma, perforasyon, penetrasyon) sıklıdır. Ayrıca port ayrışması, özofageal spazm, gastroözofageal reflü, port enfeksiyonu gibi başka komplikasyonlar da görülebilir. İki yılın sonunda bu teknikle fazla kilonun kayıp oranı %50-55 olarak bildirilmektedir. Bu nedenle giderek daha az tercih edilen bir yöntemdir.

2.1.6.1.2. *Sleeve gastrektomi (SG)*: Midenin büyük kurvaturunun çıkarıldığı parsiyel gastrektomi operasyonudur. Önceleri çok yüksek VKİ'si bulunanlarda Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB), BPD-DS (biliopankreatik diversiyon-duodenal switch) gibi ameliyatlara fazla kiloları azaltmak için ilk basamak operasyon olarak kullanılmıştır. Sonrasında SG uygulanan obezlerin yeterli kilo verdiği gözlemlenince tek başına uygulanmaya başlamıştır. Uygulama kolaylığı iyi ve etkin kilo kaybı ve metabolik sonuç sağlaması sayesinde şu anda dünyada en çok uygulanan bariatrik cerrahi işlem haline gelmiştir. İşlemden büyük kurvatur pilorun 3 cm proksimalinden başlanarak His açısına kadar serbestleştirir. Ardından rezeksiyon yapılır. Antrumda 4,5 mm (kalın) midenin kalan kısmında 3,8 mm (orta)

doku stapleri kullanılır. Geniş fundus poşu bırakmak tekrar kilo alma ve leak açısından risklidir. Bu yüzden his açısı görülmeli ve posterior diseksiyon çok iyi yapılmalıdır. Midenin lateral traksiyonu 1. Asistan tarafından iyi yapılmaz ise rezeksiyon hattı kayar. En çok leak görülen midenin proksimal kısmına son stapler atılmadan önce kartuşun sol kenarında en az 1 cm'lik mide serozası görülmelidir. Stapler'in iyi kapatmadığına dair şüphe mevcut ise suture hattına omentum dikilir. Bu dikiş aynı zamanda midenin incisura angularis'ten dönmesine engel olur (Şekil 2).

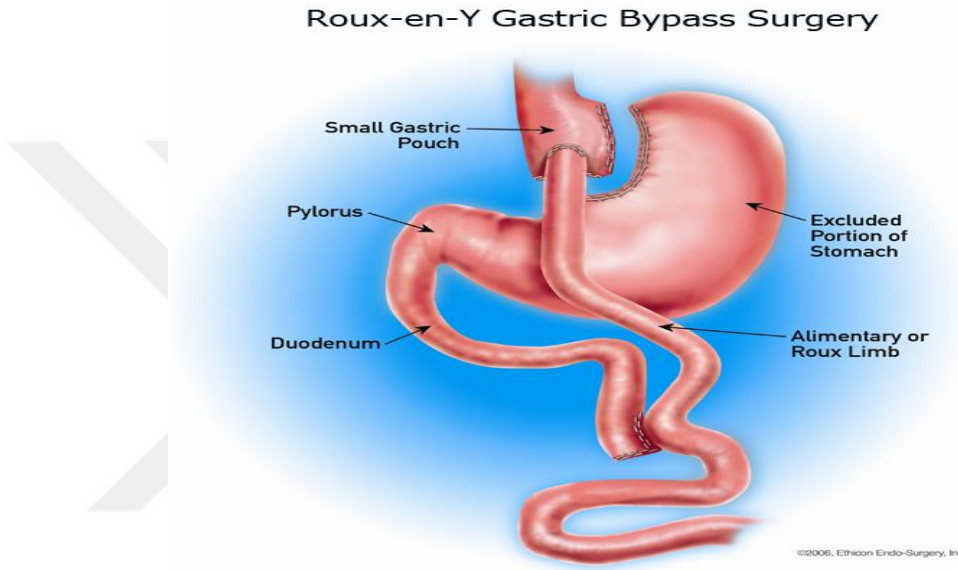


Şekil 2. Sleeve gastrektomi (obezite.com sitesinden alınmıştır)

Restriktif etkisinin yanında oroksojenik hormon miktarının da azalmasına neden olmaktadır. Malnütrisyon riski azdır ve dumping sendromu beklenmez (pilor sağlamdır). Kaçak en ciddi ve yorucu komplikasyondur. %2 oranında ve genelde His açısına yakın noktadan görülür. İki yılda EWL (extra weight loss) %60-70 olarak bildirilmektedir. Komplikasyon oranı %8 ve mortalite %0,19, iken diyabet remisyonu %66 olarak bildirilmiştir. Son staplerin özofagusa yakın konulması, incisura angularis darlığı ve midenin bükülmesi kaçak nedenleri arasında sayılabilir. En sık komplikasyonu GÖRH'dır. Revizyon cerrahisi gerektirebilir.

2.1.6.1.3. Roux-en-Y gastrik bypass: Mikst tip bir operasyondur. Mide hacminin %90'ı küçültülürken, Treitz ligamanının 30-50 cm distalinden ince barsak ayrılarak distaldeki açık uç ile gastrik poş arasında gastro-jejunostomi yapılır. Bu tekniğin restriktif kısmı mideden tamamen ayrı 30ml'den küçük bir mide poşu oluşturmaktır. Mide ve ince barsak arasında anastomoz ile yapılan kısım Roux bacağı (alimenter bacak) olarak adlandırılır. Gastrojejunostomi için Roux bacağı

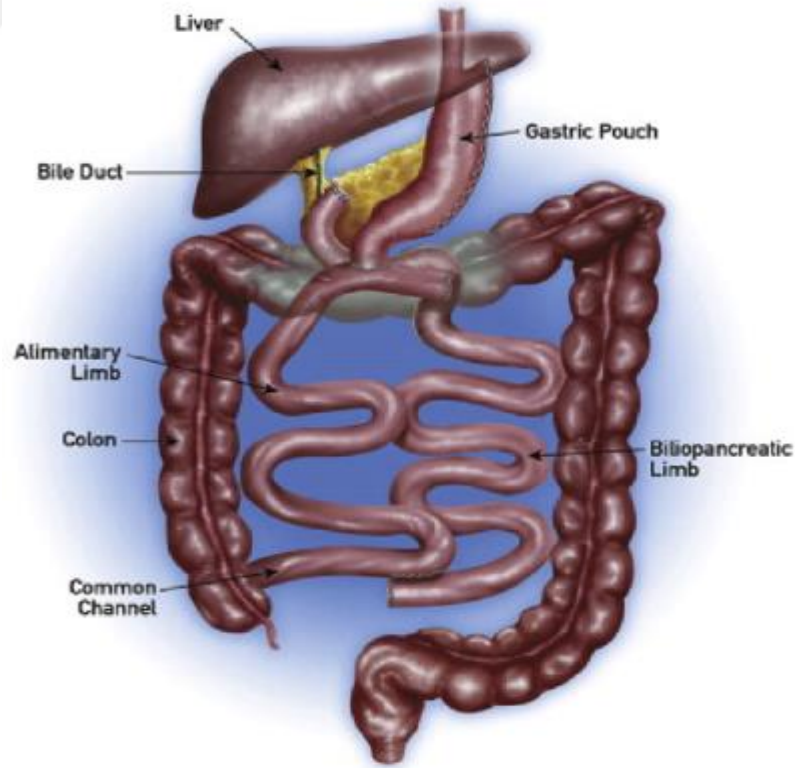
kolonun ve midenin önünden, midenin arkasından veya her ikisini arkasından yukarı çekilebilir. Gastrojejunostomi dairesel stapler, lineer stapler, elle dikme veya transgastrik dairesel-stapler ile yapılabilir. Biliopankreatik bacak gastrojejunostomi anastomozunun 75-150 cm distalindeki jejunuma bağlanır. Biliopankreatik bacak gıda taşımaz mide, barsak ve pankreas salgılarını taşır. Malabsorbtif kısım ise gıdalar ile sindirimi sağlayan biliopankreatik sıvıların son anastomozdan sonraki ince barsak segmentinde karışması ile sağlanır (Şekil 3).



Şekil 3. Roux-en-Y gastrik bypass (2006, Ethicon Endo-surgery. İnc dergisinden alınmıştır)

Ameliyat sonrası hidrasyon ve idrar takibi çok önemlidir. Post op GLP-1 düzeylerindeki artış ve ghrelin seviyesindeki azalma kilo kaybına ve metabolik sonuçların iyileştirilmesine katkı sağlar. Malabsorbsiyon ya da restriktif problemler gelişirse teknik olarak geri dönüşümlüdür. Uzun dönem ile morbid obezite tedavisinde altın standart tedavi seçeneğidir. Bütün bu avantajlara rağmen oldukça komplike ve zor bir tekniktir. Tecrübeli bir merkezde uygulanmalı ve takip edilmelidir. Komplikasyonları stapler hattından kaçak (%1-2), stoma obstrüksiyonu (%1-19), internal herni, marjinal ülser, dumping sendromudur. Barsak obstrüksiyonu nekroza gidebileceği için acil cerrahi endikasyonudur. Malnütrisyon ile vitamin ve mineral eksiklikleri SG'ye göre sıktır. Hayat boyu replasman gerektirir. Hastalar ameliyattan sonra 1 yıl içinde fazla kilolarının %60-80'ini kaybederler. Tip 2 DM, Reflü üzerine SG'den bariz şekilde daha etkin bir tedavi yöntemidir.

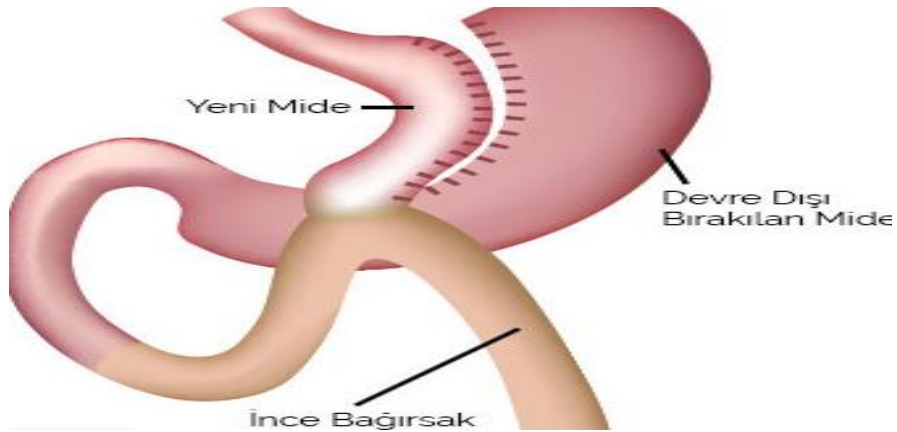
2.1.6.1.4. *Biliopankreatik diversiyon ve duodenal switch (BPD-DS)*: 1979 yılında Scapinaro tarafından tanımlanan orijinal biliopankreatik diversiyonun bir modifikasyonudur. Biliopankreatik diversiyon (BPD), duodenal switch ile birlikte veya tek başına yapılabilir. BPD-DS ameliyatında mide küçük kurvaturu çıkartılıp pilor korunurken Scapinaro'nun orijinal ameliyatında distal mide rezeksiyonu ile pilor da çıkartılır. Her iki teknikte mide poşu 250mL olup distal barsakların Roux-en-Y rekonstruksiyonuyla malabsorbsiyon oluşturulur. Bu tekniğin 3 ana komponenti; pilor korunan tüp mide, proksimal duodenoileal ve distal ileoileal anastomozlardır. Oluşturulan 3 barsaktan Roux bacağından gıda, biliopankreatik bacadan sindirim organlarının salgıları ve ortak bacadan da gıda ve sindirim sıvıları geçer. Özetle sadece biliopankreatik diversiyon operasyonunda distal mide rezeksiyonu ile birlikte uzun enterik bacaklı gastroileostomi ve kısa ortak kanal oluşturulur. BPD-DS operasyonu ise pilorun korunduğu parsiyel sleeve gastrektomi ile Roux-en-Y bacağı ve kısa ortak kanalın oluşturulduğu bir operasyondur. Sadece BPD'dan farkı mide rezeksiyon miktarı ve pilorun korunmasıdır (Şekil 4).



Şekil 4. BPD-DS (newlifebariatricsurgery.com sitesinden alınmıştır)

BPD-DS pilor koruyan bir teknik olduğu için dumping ve marjinal ülser gibi komplikasyonlar daha az görülür. Operasyon iki aşamalı olarak da planlanabilir. Sleeve gastrektomi yeterli kilo kaybı sağlamaz ise 1 yıl içinde BPD prosedürü eklenebilir. Prosedürde erken dönem kilo kaybını restriktif patern sağlarken geç dönem malabsorbtif patern sağlar. Ghrelin ve nöropeptid Y seviyesi değişimleri de kilo kaybına yardımcı olur. Mortalite %1 civarındır. Diğer malabsorbtif komponentli ameliyatlar gibi post op yüksek dozda vitamin ve mineral desteği gerekir. BPD-DS komorbiditelerde en yüksek oranda düzelmeyi sağlayan prosedürdür. Tip 2 DM'da %92 OSAS'da %90 remisyona bildirilmiştir. HT'da yüzde 68 dislipidemide %72 oranda remisyona sağlamaktadır. Yöntem teknik zorluğundan dolayı genelde ilk tercih olarak değil restriktif yöntemlerin yeterli gelmediği hastalara, süper obez bireylere ya da egzersiz uygulayamayacak kişilere önerilmelidir. Sadece deneyimli merkezlerde uygulanması önerilmektedir. Ek olarak hastalarda ciddi diyare, steatore dumping sendromu ve marjinal ülserler görülebilir. BPD-DS ile ikinci yılın sonunda EWL ortalama %70-80'dir.

2.1.6.1.5. Mini gastrik bypass (MGB): Anastomozun az olması uzun mide poşunun distaline yapılması gibi teknik kolaylıklar nedeni ile son yıllarda giderek daha fazla tercih edilen kombine bir tekniktir. İlk versiyonu 1967 yılında Mason ve Ito tarafından uygulanmış ve loop gastrik bypass olarak adlandırılmıştır. Horizontal şekillendirilen kısa ve geniş mide poşu alkalen reflü komplikasyonunu yanında getirmiştir. Bu sorun 1997 yılında Rutledge tarafından tanımlanan laparoskopik olarak uygulanan MGB işlemi ile azalmıştır (Şekil 5).



Şekil 5. Mini Gastrik Bypass (newlifebariatricsurgery.com sitesinden alınmıştır)

Rutledge 1274 hastalık verileri ve teknik detayları 2001 yılında yayımlamıştır. Oldukça etkin kilo kaybı sağlayan teknik ile altıncı ayda %51, ikinci yılın sonunda %77 oranında fazla kilo kaybı gerçekleşmiştir.

Kombine prosedürler içinde uygulaması ve öğrenmesi en kolay tekniktir. Uzun dönem kilo kaybı açısından oldukça etkilidir. Komplikasyon olarak leak, dumping sendromu, alkalen reflü gastrit ve özefajit görülebilir. Geri dönüşümsüz ama modifiye edilebilen bir tekniktir.

Morbid obezite cerrahisinde vertikal bant gastroplastisi (VBG) ve laparoskopik büyük kurvatur plikasyonu (LBKP) daha ender uygulanan yöntemlerde mevcuttur. Morbid obez hastalarda bariatrik cerrahinin en etkili yöntem olduğu kabul edilmektedir. Günümüzde dört ana bariatrik prosedür (LRYGB, LSG, LAGB ve BPD-DS) etkin şekilde uygulanmaktadır.

2.2. AFAMİN

Afamin, serebrospinal, over foliküler seminal sıvılar ve plazma gibi vücudun çeşitli sıvılarında bulunan bir glikoproteindir. Albümin gen ailesinin dördüncü üyesi olarak 1994 yılında Lichtenstein ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir (13). Son 20 yıldaki yoğun araştırmalara rağmen, halen afaminin fizyolojik veya patofizyolojik fonksiyonları hakkındaki bilgilerimiz çok sınırlı kalmıştır. Şimdiye kadar yayınlanan çalışmaların çoğu, afaminin moleküler ve biyokimyasal karakterizasyonuna ve (pato)fizyolojik fonksiyonlarını anlayabilmek için epidemiyolojik yaklaşımları kullanan keşif çalışmalarına odaklanmıştır. İnsan afaminini salgılayan hücreler kesin olarak belirlenememiştir ve kesin moleküler yapısı da bilinmemektedir, bu da özellikle moleküler seviyede afamin fonksiyonları hakkındaki sınırlı bilgimizi açıklamaktadır.

2.2.1. Afaminin Tarihi ve Genetik Yapısı

İnsan afamin (AFM), dizi analizi ve klonlama yoluyla 1994 yılında albümin (ALB), α -fetoprotein (AFP) ve vitamin D bağlayıcı protein (DBP) içeren insan albümin gen ailesinin dördüncü üyesi olarak keşfedildi. Afamin daha önce diğer üç araştırma grubu tarafından bağımsız olarak sıçanda α -albümin, insanlarda α -1T-

glikoprotein olarak tanımlanmış ve ilk olarak 50 yıl önce Clinica Chimica Acta 'da triptofan açısından fakir bir α 1-glikoprotein olarak bildirilmiştir. Böylece, 2014 yılında sadece ilk moleküler karakterizasyonunun 20. yıldönümünü değil, aynı zamanda 1964'teki ilk keşfinin ve tanımlanmasının 50. yıldönümünü de kutlanmıştır (24).

Albümin gen ailesinin dört geninin tümü, 4q11 – q22 kromozomal bölgesinde kodlanır ve subcentromer 5'ALB – 5'AFP – 5'AFM – 5'DBP3'-sentromere bağlanır. Dört genin kromozomal düzenlemesi ve aralarındaki yapısal farklılıklar, gen ailesinin evrimsel gelişimi ile uyumlu olarak bulunmuştur; şöyle ki bir atadan öncü genin ilk transkripsiyonundan başlayarak, tek bir evrimsel çizgiden önce DBP (D vit binding protein)ardından ALB ve diğer yoldan AFP / AFM sentezlendiği düşünülmektedir. Yapısal olarak α -fetoprotein ve albümin ile çok fazla benzerlik içermektedir. Afamin, moleküler ağırlığı 87 kDa olan ve albümine %55 aminoasit sekansı benzerliğine (%34 özdeşlik) sahip bir glikoproteindir, ancak albüminin aksine, yüksek oranda glikozile edilmiştir ve tamamen triptofandan yoksundur (28). Afaminin tahmini beş N-glikozilasyon bölgesi vardır ve N-glikanaz ile tepkimesi, afaminin moleküler kütlesini 65 kDa'ya düşürmektedir. Albümin multigen ailesinin diğer üyeleri gibi, afamin de 17 Cys-Cys disülfür bağı içeren üç yapısal alandan oluşur (25). Yakın zamanda, AFM geninin 3' ucuna bitişik bulunan ve yapısal olarak AFP ile ilişkili olan albümin gen ailesinin beşinci bir üyesi keşfedilmiştir, bu nedenle α -fetoprotein ile ilişkili gen (ARG) olarak adlandırılmıştır. ARG geni, farelerin, sıçanların, köpeklerin ve atların karaciğerinde çok düşük seviyelerde perinatal olarak eksprese edilir, ancak insanlarda ve diğer primatlarda inaktif bir psödogen olarak kabul edilmektedir.

Nishio ve arkadaşlarının çalışması insan afamininin 14 intronla ayrılmış 15 eksondan oluşan ve 24.454 bp'yi kapsayan bir gen yapısının olduğunu ortaya koymuştur. Yapısal olarak α -fetoprotein ve albümin ile çok fazla benzerlik içermektedir. Polipeptit zinciri, olgun bir afamin için 21 aminoasitlik lider bir polipeptit ve ardından 578 aminoasitinden oluşur (25).

İnsan afamininin keşfedilmesiyle aynı zamanda, afaminin sıçan ortoloğu Bélanger ve arkadaşları tarafından keşfedildi (26). Sıçanda, afaminin karaciğer

ekspresyonu doğumda başlar ve yetişkin hayvanlarda da karaciğerden salınmaya devam ederken, α -fetoprotein bunun aksine, yumurta kesesi, fetal ve yenidoğan karaciğerinde yoğun bir şekilde eksprese edilirken erişkin sıçan karaciğerinde bulunmaz. Bu da bize sıçanlarda afaminin, α -fetoproteininin yetişkin formu olarak işlev gördüğünü düşündürmektedir. Böbrek ve beyin gibi ekstrahepatik sıçan dokularında afamin eksprese edilmez. Sıçan afamin serum konsantrasyonunu yaklaşık 20 mg / L'dir (26). Holstein süt ineklerli ile yapılan bir çalışmada buzağılayan ineklerin karaciğerinden afamin salınımının azaldığı bulunmuştur (27).

2.2.2. Afaminin biyokimyası ve fonksiyonları

İnsan plazma afamininin E vitamini için spesifik bir bağlayıcı protein olduğu gösterilmiştir. Ligand bağlama testi ve ardından Scatchard ve Hill'in yaptığı analizler, in vitro afaminin hem α -tokoferol hem de γ -tokoferol için spesifik bağlanma afinitesi gösterdiğini ortaya koymuştur ve bu iki vitamin vitamin E'nin en önemli formlarından ikisidir (29). Afaminin molekül başına E vitamini için maksimum 18 bağlanma bölgesi olduğu düşünülmektedir. Bağlanma ayrışma sabiti $18.0 \pm 7.1 \mu\text{M}$ olarak belirlenmiştir ve bu da afaminin fizyolojik koşullar altında plazma ve diğer vücut sıvılarında E vitamini taşıyıcısı olarak rol oynayabileceğini gösteren bir değerdir. Afaminin hidrofobik α -tokoferol moleküllerinin protein-ligand kompleksinin hidrofobikliğini artırarak bu kompleksi gelecek ligandlar için daha kolay taşınır hale getirdiği düşünülmektedir (29). Afaminin E vitamini için geniş bağlama kapasitesi nedeniyle vücut sıvılarında E vitamini taşınmasının rolünü üstlenebilir. Bir çalışmada afaminin Wnt proteinleri ile hücre dışında kompleks oluşturarak bu proteinlerin taşınmasında görev aldığı keşfedilmiştir (30). Afamin ile ilgili ilk bilgiler 1964 yılında Haupt ve Heide tarafından %13 karbonhidrat içeriği bildiren afaminin ilk keşfine dayanmaktadır (31). Bu değer, %15 karbonhidrat bulan Jerkovic ve arkadaşlarının daha yeni raporlarıyla uyumluyken, Lichenstein ve ark.'nın verilerine göre %24 karbonhidrat içeriği olduğunu düşünen verilerle çelişmektedir. Normal insan plazmasının 2 boyutlu jel elektroforezinden sonra afamin spesifik antikorlar kullanılarak yapılan immüno blot analizleri, farklı glikozilasyon modelleri olduğuna inanılan afaminin önemli moleküler heterojenliğini

ortaya çıkarmıştır (32). Şimdiye kadar, afaminin önemli glikan içeriğinin herhangi bir işlevsel rolü için deneysel bir kanıt yoktur.

Afamin ve plazma lipoprotein sistemi (E vitaminin çoğunlukla plazmada taşındığı yer) arasındaki olası bir ilişkiyi araştırmak için, afaminin plazma dağılımı size-exclusion kromatografisi ile araştırıldığı bir çalışma mevcuttur. Afamin lipit içeren fraksiyonlar (yüksek yoğunluklu lipoproteinleri (HDL) temsil eder) ve lipitsiz protein fraksiyonları arasında ayrıştırılmıştır. Sonuçlar afamin ve HDL (alt) fraksiyonları arasında kısmi bir ilişki olduğunu düşündürmüştür. Afaminin bu potansiyel olarak lipoproteinle ilişkili fraksiyonunu ölçmek için, insan plazma örneklerindeki afamin konsantrasyonu, lipoprotein çöktürülmesinden önce ve sonra ölçülmüştür. Size-exclusion kromatografisi ile yapılan gözlem doğrultusunda, afaminin %13'ünün lipoprotein ile ilişkili olduğu bulunmuştur (33). Aynı yöntem kullanıldığında, E vitamininin %97'sinden fazlasının lipoprotein ile ilişkili olduğu görülmüştür, bu da E vitamininin plazmada neredeyse tamamen lipoprotein sistemi yoluyla taşındığını göstermiştir. Bu veriler afaminin E vitamininin spesifik taşıyıcısı olduğunu göstermektedir ve serum albümini ile bağlanmadığını gösteren Surface-Plasmon-Resonance (Yüzey Plazmon Rezonans) deneylerinin sonuçlarıyla da uyumlu bulunmuştur (34).

Afamin düzeyi, yumurtalık foliküler ve beyin omurilik sıvılarındaki E vitamini ile önemli ölçüde korelasyon göstermektedir, ancak plazmada aynı korelasyon görülmez. Afaminin yumurtalık foliküler sıvısındaki E vitamini ile ilişkisi, jel filtrasyon kromatografisi ve immünopresipitasyon ile doğrudan gösterilmiştir. Saflaştırılmış doğal ve rekombinant afaminin in vitro bulguları E vitamini için uygun olmayan lipoprotein türleri ile vücut sıvılarında E vitamini için taşıyıcı işlevlerini göstermiştir.

2.2.3. İnsan Vücut Sıvılarında Afaminin Oluşumu ve Salınımı

İnsan plazmasında bol miktarda afamin oluşumuna ek olarak, serebrospinal, yumurtalık foliküler ve seminal sıvılar gibi diğer insan vücudu sıvılarında da nispeten yüksek afamin konsantrasyonları tanımlanmıştır. Beyin, böbrek, testisler ve yumurtalıklar ek afamin eksprese eden dokular olarak bulunmuştur. Bununla birlikte,

bu dokularda eksprese edilen afaminin, plazma afamininin dolaşımına katkıda bulunup bulunmadığı ve bu organlarda afaminin hangi fizyolojik rolleri oynadığı tamamen belirsizdir. Kratzer ve arkadaşları serebrovasküler endotel hücrelerinde afamin ekspresyonunu keşfetti ve afaminin uygun bir hücre kültürü modelinde kan-beyin bariyerinden E vitamini taşınmasını kolaylaştırdığını göstermiştir, bu da kan beyin bariyerinde E vitamini alımı ve taşınmasının düzenlenmesinde afaminin rolü olduğunu göstermektedir (35). Dahası, in vitro tavuk nöron kültürü modelinde afaminin, bu hücreler apoptotik süreç ile tehdit altında kaldığında nöroprotektif özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bir çalışmada fare kemik iliğinden türetilen farklılaştırılmış osteoklastlarda, afamin ekspresyonunun G proteini bağlı reseptör ve Ca^{2+} / kalmodüline bağımlı protein kinaz sinyal yolları yoluyla kemik erimesi üzerinde potansiyel anabolik etkisi gösterilmiştir. Çalışmayı yapanlar afamini osteoblast metabolizması ve kemik oluşumunda rol oynayan potansiyel bir kemokin olarak tartışmışlardır (36). Şu anda afaminin insan kemiği metabolizmasındaki benzer rolleri hakkında bilgi bulunmamaktadır.

2.2.4. Afaminin Saklanması ve Referans Değerleri

Yapılan bir çalışmada sağlıklı bir bireyden seyreltilmiş bir numune kullanılarak 7 mg / L tespit limiti ile afamin değeri bildirilmiştir. Bu çalışmada, afamin ölçüm aralığı 18-77 mg / L arasında değerlendirilmiştir. Afaminin in vitro stabilitesi üzerine yapılan çalışmalar, afaminin oda sıcaklığında 24 saat, 4 ° C'de 48 saat ve -20 ° C ve -80 ° C'de en az bir yıl stabil olduğunu göstermiştir (37). Afamin testi, bu nedenle rutin laboratuvar ortamında kullanım için çok uygundur ve afaminin stabilitesi, uygun numune nakliyesi ve depolanmasına izin vermektedir. Yine bir çalışmada afamin konsantrasyonlarının erkekler ve kadınlar arasında farklılık göstermediğini ve sağlıklı kan donörlerinde yaş veya böbrek fonksiyonu ile ilişkili olmadığını ortaya koymuştur. Bu nedenle, yaş ve cinsiyetten bağımsız referans aralığı (% 95, çift taraflı) 45-99 mg / L (medyan 68 mg / L, aralık 33-113 mg / L) olarak gösterilmiştir. Yaş grubuna göre medyan afamin plazma konsantrasyonları: 18–24 yaş (n = 94), 71 mg / L (aralık 33–106 mg / L); 25-34 yaş (n = 131), 66 mg / L (aralık 40-98 mg / L); 35–44 yaş (n = 128), 66 mg / L (43–109 mg / L aralığında); 45-54 yaş (n = 127), 70 mg / L (aralık 33-113 mg / L); ve 55–64 yaş (n = 48), 68 mg

/ L (aralık 38–102 mg / L). Bu yaş grupları arasında afamin plazma konsantrasyonlarında önemli bir farklılık gözlenmemiştir (37).

Bir çalışmada sağlıklı bireylerde afaminin ve varyantlarının serum değerleri altı hafta boyunca bir haftalık aralıklarla incelenmiş ve %24'lük bir referans değişim değeri elde edilmiştir (37). Serum ve plazma numuneleri arasında veya açlık ve tokluk durumları arasında afamin konsantrasyonlarında önemli bir fark görülmemesi, serum ve plazma numunelerinin hem afamin ölçümü için uygun olduğunu hem de afamin konsantrasyonlarının hastanın açlık durumundan bağımsız olarak doğru şekilde belirlenebileceğini göstermektedir. Afaminin günlük profilinin ve sağlıklı kadınlarda menstrüel siklus fazının afamin üzerindeki potansiyel etkisinin değerlendirilmesi sonucunda ne sirkadiyen bir varyasyon ne de menstrüel fazın afamin konsantrasyonları üzerindeki ilgili anlamlı bir değişime sebep olmadığını ortaya koymaktadır (37).

Afaminin klinik değerlendirmesinin bir parçası olarak, kalp yetmezliği, pnömoni, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, böbrek hastalığı ve sepsisli hastalar dahil olmak üzere çeşitli hastalıkları olan hastalarda afamin plazma konsantrasyonları araştırılmış ve sağlıklı bireylerle karşılaştırılmıştır. Afamin plazma konsantrasyonları, kalp yetmezliği olan hastalarda orta derecede azalmıştır. Pnömoni veya sepsisli hastalarda, belirgin şekilde azalmış afamin plazma konsantrasyonları görülmüştür. Kronik böbrek hastalığı veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalar, sağlıklı bireylerle afamin plazma konsantrasyonları açısından fark saptanmamıştır. Yapılan bir çalışmada Tip 1 diabet hastası çocuklarda anlamlı düşük bulunmuştur (38). Çeşitli hastalıkları olan hastanede yatan hastalardan oluşan uygun bir örnekleme afaminin, inflamatuvar biyobelirteçler C-reaktif protein (CRP) ve interlekin-6 ile oldukça güçlü bir ters ilişki göstermiştir.

2.2.5. Afamin Ölçümünün Klinik Uygulamaları

Afaminin (pato)fizyolojik işlevlerini araştırmak için, çoğunlukla popülasyon temelli veya vaka kontrollü çalışmalar ile proteomik ve / veya epidemiyolojik yaklaşımlar kullanılarak çeşitli çalışmalar yapılmıştır. 1994 yılında Çin faresi yumurta hücrelerine cDNA enjeksiyonu ile yapılan çalışmalarla başlayan bu

araştırmalar günümüze kadar birçok çalışmaya temel oluşturmaktadır (40). Bu çalışmaların çoğu, yetersiz örneklem büyüklükleri nedeniyle keşif niteli indeydi ve daha büyük kohortlarda değerlendirilmemiştir. Karşılaştırmalı proteomikler daha önce afamini yumurtalık kanseri için potansiyel bir biyobelirteç olarak tanımlamıştır. Yumurtalık kanseri olan hastalar, sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde azalmış afamin plazma konsantrasyonları sergilemiştir. Bu sonuçlar daha sonra yumurtalık kanserli hastalara ilişkin bağımsız bir büyük çalışmada doğrulanmış ve çok yakın zamanda afamin plazma konsantrasyonları ile klinik sonuçlar (tedaviye yanıt ve sağkalım oranları) arasında önemli ilişkiler göstererek genişletilmiştir (14-39). Bunun tersine, endometriozis dahil benign jinekolojik durumlarda afamin konsantrasyonlarının azalmadı ı g r lm ştir (41). Ayrıca yapılan bir çalışmada afaminin gestasyonel diabetes mellitus açısından erken bir biobelirteç olarak kullanılabileceğini gösterilmiştir (42). Başka bir çalışmada gestasyonel diabetes mellitus hastalarının VKİ'i yükseldikçe afamin değerleri de korele yükselmiştir (1). Dolaşımdaki afamin konsantrasyonları, mide, mesane, kolorektal, serviks, karaciğer, safra yolları, meme ve tiroid kanseri dahil olmak üzere çeşitli diğer karsinom türlerinde de araştırılmıştır (19-43-44). Sonuçların kesinliği için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çin'de yapılan bir çalışmada mide kanseri hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha düşük afamin konsantrasyonları saptanmıştır (45).

Afaminin bildirilen sinir dokusu ekspresyonu ve varsayılan nöroprotektif özellikleri ışığında, yapılan yeni  alışmalar, Alzheimer hastalığı ve multiple skleroz dahil olmak üzere çeşitli nörolojik patolojiler için afaminin olası belirteç özelliklerini ortaya çıkarmıştır (46). Yapılan bir çalışmada enfeksiyon kaynaklı merkezi sinir sistemi hastalığının tedavisi sonrası afamin düzeyinin azalarak normale döndüğü gözlemlenmiştir (47). Bu bulguların doğrulanması için büyük insan epidemiyolojik çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Komplike olmayan gebelik sırasında afamin doğrusal olarak neredeyse iki kat artmakta ve doğumdan hemen sonra gebe öncesi değerlere düşmektedir (1). Bu nedenle, afaminin, değişen hormonal durum ve ardından insan karaci erindeki afamin gen ekspresyonunun hormonal düzenlemesi nedeniyle gebelik sırasında yükseldiği düşünülmektedir. Gebelik sırasında fizyolojik hiperlipidemiye yol açan lipidlerin ve lipoproteinlerin hepatik sentezinin hormonal

regülasyonu için benzer bir mekanizma bildirilmiştir (48). Gebelik komplikasyonları teşhisi konan hastalarda yürütülen bir pilot çalışmada, preeklampsili kadınlardan ilk trimester taramasında alınan kan, komplike olmayan gebeliği olan kadınlardan elde edilen kanınkinden anlamlı derecede daha yüksek medyan afamin konsantrasyonları ortaya koymuştur (49).

Bu bulgular, afaminin gebeliğe bağlı bozukluklar için öngörücü bir belirteç olarak potansiyel bir rolü olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, afamini belirteç olarak kullanabilmek için daha fazla çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bir başka çalışmada, daha önce insan afamin genini aşırı eksprese eden transgenik fareler araştırıldıktan sonra, artan vücut ağırlığı ve serum lipid ve glikoz konsantrasyonlarını gözlemleyerek analizlerini afamin ile ilişkili seçilmiş fenotiplere odakladılar. Sonuçta afamin gen ekspresyonu daha fazla olan farelerin serum lipid ve glikoz konsantrasyonlarının anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulunmuştur (50). Yakın zamanda, afaminin (pato)fizyolojik işlevlerini araştırarak büyük, popülasyon temelli epidemiyolojik çalışma gerçekleştirilmiştir. Büyük bir insan epidemiyolojik çalışmasında Güney Almanya, Kuzey İtalya ve Avusturya'dan üç büyük popülasyon tabanlı kohortta uygulanmıştır. Başlangıçtaki afamin konsantrasyonları, başlangıçta ve takipte tüm bireysel metabolik sendrom bileşenleri ile oldukça anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (2).

Bu bulgularla uyumlu olarak, yakın zamanda, insülin direnci ile ilişkili polikistik over sendromlu hastalarda yüksek afamin konsantrasyonları gösterilmiş ve böylece polikistik over sendromlu hastalarda da benzer bir metabolik bozuklukta afaminin rolü doğrulanmıştır (51). Diyabet, obezite ve kardiyovasküler hastalıkların müteakip klinik sonlanım noktaları gibi metabolik sendromla ilişkili patolojilerde afaminin rolüne daha fazla ışık tutmak için daha büyük epidemiyolojik ve fonksiyonel çalışmalar yapılmalıdır.

Afaminin kan konsantrasyonlarının, metabolik sendrom ve obezite, gebelik komplikasyonları ve polikistik yumurtalık sendromu, tip-2 diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi gibi ilgili patolojiler dahil olmak üzere çeşitli hastalık fenotipleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada BPD ameliyatı sonrası kilo kaybı ile beraber insülin direnci ve afamin düzeyinde azalma olduğu bulunmuştur (52). Ek

olarak afamin, yumurtalık kanseri ve muhtemelen diğer kanser türleri için yapılacak daha fazla çalışma ile bir tümör belirteci olarak tanımlanabilir ve kemik metabolizması ve sinyal yollarında düzenleyici bir rol oynuyor olabilir. Son olarak, afamin in vitro nöroprotektif özellikler sergileyen, E vitamininin kan-beyin bariyerinden geçmesini kolaylaştıran ve sinir dokusunda da eksprese edilebilen bir molekül olduğu düşünülmektedir. Afaminin nörolojik hastalık için bir belirteç olarak rolü şu anda tartışılmaktadır.

2.2.6. Afaminden Gelecekteki Beklentiler

Afamin, öncelikle karaciğerde eksprese edilen ve kan dolaşımına salgılanan bir insan plazma E vitamini bağlayıcı glikoproteinidir. Afaminin olası fizyolojik veya patofizyolojik fonksiyonları hakkındaki mevcut bilgilerimiz hala çok sınırlıdır. Daha önce, insan plazmasındaki afaminin kantitatif ölçümü için ELISA testinin kapsamlı bir analitik karakterizasyonu ve klinik değerlendirmesi gerçekleştirilmiş ve bu afamin testinin laboratuvar tıbbi için kalite spesifikasyonlarını karşıladığı gösterilmiştir. Afamin, preanalitik ve önemli bir konu olarak in vitro stabilite gösterir. Afaminin biyolojik varyasyonu oldukça düşüktür, bu da afaminin seri ölçümler için uygunluğu anlamına gelmektedir. Bu da afamin hakkında yeterli çalışma yapıldığında bize yeni bir tanı ya da takipte kullanılabilecek bir belirteç ve hatta tedavide hedef alınabilecek bir molekül olabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla bu konuyu netleştirmek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Yukarıda belirtildiği gibi, çeşitli çalışmalar farklı hastalıklarda afamini proteomik yaklaşımlarla tanımlamış olsa da bu pilot çalışmaların çoğu için uygun şekilde standartlaştırılmış kantitatif afamin tahlilleri ile kapsamlı doğrulama eksiktir.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, VKİ'i 40'ın üzerinde olan veya 35 üzerinde olup ek hastalıkları olan bariatrik cerrahi uygulanacak hastaların preoperatif ve postoperatif 6. Ayda Afamin, T. Kolesterol, TG, LDL, HDL, VLDL, açlık insülin, T3, T4, TSH ve HgbA1c değerlerinin preoperatif ve postoperatif 6. ay değerleri karşılaştırılmış ve kilo kaybı ile bu parametrelerdeki değişimlerin korelasyonuna bakılmıştır. Bariatrik cerrahi uygulanmış hasta grubunda bu moleküllerin serum düzey değişimleri ve görece yeni keşfedilmiş bir molekül olan afamin düzeylerinin değerlendirilmesi, bir antioksidan taşıyıcı olan afaminin obezite ve metabolik sendrom patofizyolojisinde bir belirteç olarak kullanıp kullanılamayacağının gösterilmesi hedeflenerek prospektif bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 'ndan yazılı onay alınmıştır (Ek 1). Etik kurul onayını takiben çalışmaya katılan hastalar 2020 Ekim – 2021 Mart tarihleri arasında hastanemiz genel cerrahi kliniğinde opere olan obez hastalar arasından seçilmiştir. Power analizine göre çalışma için 18-59 yaş arası opere edilen 43 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya katılan tüm gönüllülere aydınlatılmış onam formu (Ek 2) okutulduktan sonra onamları alınmıştır. Bu çalışmaya Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'ne başvuran, çalışmaya katılma kriterlerini sağlayan ve bariatrik cerrahi yapılan 43 hasta dahil edildi. Hastalardan detaylı bir anamnez alınarak demografik özellikleri, özgeçmişleri ve soygeçmişleri sorgulandı, çalışmamızda yer verilen Tiroid Fonksiyon Testleri (TFT) Kolesterol, açlık insülin, HgbA1c değerleri ölçülüp, batin ultrasonografileri ve endoskopileri yapıldı. Klinik parametrelerden olgu yaşı (yıl), ağırlığı (kg) ve boyu (cm) ile vücut kitle indeksi, hastanede yatış süreleri, post op hemogram ve rutin biyokimya değerleri, vital kayıtları tutuldu. Çalışmaya katılan tüm obez hastaların ultrason ile tüm karın içi organ patolojisi açısından değerlendirmesi yapıldı.

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 18-59 yaş arasında, bariatrik cerrahi uygulanan obez hastalar alındı (bariatrik cerrahinin VKİ 40'ın üstünde olan

hastalar veya 35'in üzerinde olup ek hastalığı bulunan hastalara uygulanması planlanmıştır).

Çalışma dışı bırakılma kriterleri olarak; Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar 18 yaşından küçük ve 59 yaşından büyük hastalar, ek hastalığı olanlar, daha önce bir veya birden fazla kez opere olan hastalar veya komplikasyon sonrası tekrar opere edilenler, postoperatif dönemde madde bağımlılığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kan örneklerinin toplanması; Çalışmaya katılan tüm hastalardan antekübital venöz kan örnekleri (yaklaşık 10 ml), operasyon günü sabahı alınmıştır. Her katılımcıdan alınan kanlar aprotinin eklenmiş EDTA'lı tüplere konulup 30 dakika içerisinde laboratuara götürülmüştür. Afamin düzeyinin ölçümü için alınan kan örnekleri Nüve (Nüve Sanayi Malzemeleri İmalat ve Ticaret A.Ş., Ankara, Türkiye) NF800 santrifüj cihazlarında 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek, serum kısmı ayrıldıktan sonra serum örnekleri eppendorf tüplerine alınmış çalışma gününe kadar -80 °C' de saklandı. Çalışılan İnsülin(açlık), HgbA1c, TSH, T3, T4, Total Kolesterol, Trigliserit, LDL, HDL, VLDL bakılan serum değerleri ameliyattan bir hafta önce preoperatif değerlendirme sırasında alındı. Postoperatif 6. ayda antekübital venöz örnekler (yaklaşık 25 ml) hastalar aç karnına iken toplandı. Afamin düzeyinin ölçümü için alınan kan örneklerinin serum kısmı ayrılarak -80°C' de saklandı. İnsülin(açlık), HgbA1c, TSH, T3, T4, Total Kolesterol, Trigliserit, LDL, HDL, VLDL değerleri hastane laboratuvarında rutin şekilde değerlendirildi. Afamin, AFG Scientific (AFG Bioscience LLC markası) (AMERİKA), firması tarafından üretilen, EK 714650 katalog numaralı, Human Afamin Eliza kitleriyle, yaklaşık yarım saat oda sıcaklığında bekletildikten sonra AWARENES marka STAT FAX 2600 cihazıyla yıkamayı takiben, afamin düzeyleri AWARENES marka CHROMATE 4300 cihazıyla ile immunoassay 450 dalga boyu yöntemiyle değerlendirildi. Değerler üretici firma talimatları doğrultusunda ölçüldü.

3.2. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, IQR, minimum, maksimum değerleri ile sunulmuştur. Normallik varsayımı Shapiro Wilk Testi ile kontrol edilmiştir. Operasyon öncesi ve sonrası ölçülen sayısal

verilerin arasındaki farkın analizinde veriler normal dağılıma uyduğu durumda Paired t test (Eşli t Testi), uymadığı durumda Wilcoxon Signed Rank Testi (Wilcoxon işaretli sıralar testi) kullanılmıştır. Sayısal veriler arasındaki ilişkiler non-parametrik Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirilmiştir. Analizler SPSS 23,0 programı ile yapılmıştır. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Afamin düzeyi için kestirim değeri belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD, doğruluk) ve ROC analizi kullanıldı.

Duyarlılık: Gerçek hastalar içinden testin hastaları belirleyebilme özelliğidir.

Özgüllük: Gerçek sağlamlar içinden testin sağlamları belirleyebilme özelliğidir.

Pozitif Kestirim Değeri: Test pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten hasta olması durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür.

Negatif Kestirim Değeri: Test negatif (sağlıklı) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten sağlıklı olma olasılığıdır.

4. BULGULAR

Sleeve gastrektomi uygulanmış hastalarımızın istatistiksel verilerini inceledik. Çalışmaya katılan hastalarımızın ek hastalıklarını, yaş, boy ve VKİ değerlerini, preoperatif ve postoperatif 6. Ay afamin, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, trigliserit, insülin, HgbA1c, TSH, T3 ve T4 değerleri değerlendirildi.

Tablo 15. Tanımlayıcı istatistikler

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	32	74,4
	Erkek	11	25,6
Ek hastalığınız var mı?	Yok	23	53,5
	Var	20	46,5
Ek hastalık- DM	Yok	31	72,1
	Var	12	27,9
Ek hastalık- HT	Yok	35	81,4
	Var	8	18,6
Ek hastalık- Depresyon	Yok	42	97,7
	Var	1	2,3
Ek hastalık- Astım	Yok	39	90,7
	Var	4	9,3
Ek hastalık- Hipotiroid	Yok	37	86
	Var	6	14
Ek hastalık- KAH	Yok	42	97,7
	Var	1	2,3
Ek hastalık- Hiperlipidemi	Yok	42	97,7
	Var	1	2,3
Ek hastalık- Hipofiz adenomu	Yok	42	97,7
	Var	1	2,3
Ek hastalık- Bipolar	Yok	42	97,7
	Var	1	2,3

Ek hastalıklar için birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

Tablo 15’de çalışmaya katılan hastaların cinsiyet dağılımı ve ek hastalığa sahip olup olmadıkları, sahiplerse hangi hastalıklara sahip oldukları bilgisi yer almaktadır. Bu tabloya göre çalışmaya katılan 45 hastanın %75,6’sı kadın, %24,4’ü erkektir. Hastaların %55,6’sında ek hastalık görülmezken %44,4’ünde ek hastalık

görülmektedir. En çok görülen hastalık %26,7 DM, %17,8 HT ve %13,3 ile Hipotiroid' dir.

Tablo 16'de çalışmaya katılan 43 hastanın yaş, boy ve vücut ağırlığı bilgisi yer almaktadır. Hastaların yaş ortalaması $36,33 \pm 11,37$ (18-59)'dir. Preoperatif vücut kitle indeksi ortalaması $43,89 \pm 4,97$, postoperatif vücut kitle indeksi ortalaması ise $36,01 \pm 4,49$ 'dur.

Tablo 16. Hastalara ait yaş, boy, vücut ağırlığı ve VKİ değerleri

	Ortalama	SS	Minimum	Maksimum
Yaş	36,97	11,21	18	59
Boy (cm)	163,20	7,23	149	185
Vücut ağırlığı (preoperatif-kg)	116,68	13,37	78	149
Vücut ağırlığı (postoperatif 6. ay-kg)	95,48	11,12	64,2	112,3
VKİ (preoperatif)	43,89	5,08	27,64	54,11
VKİ (postoperatif)	35,95	4,58	22,75	46,41

Tablo 17. Kan parametrelerinin preoperatif ve postoperatif 6. ay karşılaştırılması

	n	Ort	SS	Medyan	IQR	Min.	Maks.	p
Afamin (preoperatif)	43	74,4	30,14	68,9	40,98	37,83	175,33	0,17 ^b
Afamin (postoperatif)	43	66,65	30,33	58,18	32,18	24,9	146,73	
İnsülin (preoperatif)	40	14,66	7,27	15,34	10,79	3,93	34,26	<0,0001 ^a
İnsülin (postoperatif)	40	5,89	2,81	5,33	3,65	1,77	12,1	
HbA1C (preoperatif)	40	6,38	1,03	6,1	0,75	5,1	9,1	<0,0001 ^b
HbA1C (postoperatif)	40	5,63	0,67	5,4	0,5	4,9	8,4	
TSH (preoperatif)	40	3,55	5,05	2,3	1,73	0,9	31,81	<0,0001 ^b
TSH (postoperatif)	40	2,00	1,33	1,8	1,34	0,47	7,8	
T3 (preoperatif)	29	3,24	0,54	3,20	0,65	1,85	4,51	0,006 ^a
T3 (postoperatif)	29	3,46	0,45	3,39	0,58	2,88	4,78	
T4 (preoperatif)	39	0,81	0,13	0,81	0,22	0,54	1,01	<0,0001 ^a
T4 (postoperatif)	39	0,92	0,13	0,91	0,16	0,58	1,2	
T. Kol. (preoperatif)	40	196,25	44,13	195	69	99	280	0,049 ^a
T. Kol. (postoperatif)	40	184,10	46,23	183	57	72	301	
TG (preoperatif)	40	141,55	71,24	122	67,5	31	395	0,003 ^b
TG (postoperatif)	40	114,88	45,69	101	64,5	58	218	
HDL (preoperatif)	40	45,53	10,24	44,5	15,5	29	72	0,001 ^b
HDL (postoperatif)	40	51,78	11,30	50,5	16	34	79	
LDL (preoperatif)	40	121,13	38,50	118,5	61,5	41	187	0,056 ^a
LDL (postoperatif)	40	111,98	35,17	107	36,5	46	208	
VLDL (preoperatif)	40	29,83	14,47	26,5	19	11	79	0,001 ^b
VLDL (postoperatif)	40	22,95	10,01	21	11,5	10	48	

^a: Eşli t testi (paired t test), ^b: Wilcoxon işaretli sıralar testi (Wilcoxon Signed Rank test) kullanılmıştır.

Tablo 17’da preoperatif ve postoperatif ölçülen parametrelerin değişimi incelenmiştir. Hastalarda preoperatif ölçülen afamin değerleri ile postoperatif 6. ay ölçülen afamin değerleri arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir ($p=0,17>0,05$). Preoperatif ölçülen insülin, HgbA1C, TSH, T3, T4, T. Kol., TG, HDL ve VLDL değerleriyle postoperatif 6. ay değerleri arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p<0,05$). Postoperatif hastaların insülin değerleri, HgbA1C, TSH, T. Kol, TG, LDL ve VLDL değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşmüştür. T3, T4 ve HDL değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır. Preoperatif LDL değeri ile postoperatif LDL değerleri arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir (sınırdan anlamsız, $p=0,056>0,05$).

Tablo 18. Preoperatif ve postoperatif 6. Ay vücut ağırlığı ve VKİ değerlerinin karşılaştırılması

	n	Ort.	SS	Medyan	IQR	Min.	Maks.	p
Vücut ağırlığı (preoperatif)	43	117,06	13,18	120	20	78	149	<0,0001
Vücut ağırlığı (postoperatif)	43	95,87	11,16	98,3	13,5	64,2	112,3	
VKİ (preoperatif)	43	43,93	5,08	43,56	5,66	27,64	54,11	<0,0001
VKİ (postoperatif)	43	36	4,6	36,43	4,56	22,75	46,41	

^a: Eşli t testi (paired t test), ^b: Wilcoxon işaretli sıralar testi (Wilcoxon Signed Rank test) kullanılmıştır.

Hastaların preoperatif vücut ağırlıkları ile postoperatif 6. ay vücut ağırlıkları arasında istatistiksel olarak fark görülmektedir ($p<0,0001$). Benzer şekilde VKİ değerleri de karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık göstermektedir. Hastaların vücut ağırlıkları ve buna bağlı olarak hesaplanan VKİ değerleri postoperatif 6. ayda düşmüştür.

Tablo 19. Kilo kaybı ve VKİ ile afamin düzeyi arasındaki ilişki

		Afamin değeri farkı (pre-postoperatif)
VKİ farkı (pre-postoperatif)	r	0,053
	p	0,733
	n	43
Vücut ağırlığı farkı (pre-postoperatif)	r	0,090
	p	0,568
	n	43

r: Korelasyon katsayısı

Hastaların preoperatif ile postoperatif vücut kitle indeksi (VKİ) farkı, vücut ağırlığı farkı ile postoperatif ve preoperatif afamin değerleri farkı arasında istatistiksel olarak bir ilişki bulunmamaktadır (sırasıyla $p=0,733$ ve $p=0,568$).

Tablo 20. VKİ, vücut ağırlığı (kg) ve afamin farkı değerlerinin cinsiyet ve ek hastalık olup olmama durumuna göre karşılaştırılması

		n	ort	SS	Minimum	Maksimum	p
	Cinsiyet						
VKİ fark (Pre-postoperatif)	Kadın	32	7,52	2,83	3,01	13,85	0,356
	Erkek	11	9,13	4,57	4,85	18,11	
Vücut ağırlığı fark (pre-postoperatif)	Kadın	32	19,61	6,75	8,7	32,2	0,241
	Erkek	11	25,78	14,81	13,6	60	
Afamin fark (post-preoperatif)	Kadın	32	1,23	80,17	-120,73	370,98	0,466
	Erkek	11	3,5	31,46	-35,47	69,85	
	Ek hastalığınız var mı?						
VKİ fark (Pre-postoperatif)	Yok	23	15,77	88,87	-120,73	370,98	0,480
	Var	20	-14,25	36,83	-81,4	58,3	
Vücut ağırlığı fark (pre-postoperatif)	Yok	23	21,29	11,71	9,5	60	0,495
	Var	20	21,08	6,88	8,7	35,6	
Afamin fark (post-preoperatif)	Yok	23	15,77	88,87	-120,73	370,98	0,154
	Var	20	-14,25	36,83	-81,4	58,3	

Mann-Whitney U test kullanılmıştır.

Preoperatif ve postoperatif 6. aydaki VKİ, vücut ağırlığı ve afamin değerleri farkının cinsiyete ve ek hastalık olup olmama durumuna göre karşılaştırılması Tablo 6'da yer almaktadır. VKİ, vücut ağırlığı ve afamin farkının cinsiyet ve ek hastalık olup olmama durumuna göre istatistiksel olarak fark görülmemektedir.

5. TARTIŞMA

Obezite; tüm dünyada giderek artan hayatı tehdit edici ve morbiditesi yüksek ciddi bir hastalıktır. Bireyin obezite ile ilgili, bireyde obeziteye sebep olan ve bir kısır döngü oluşturan birçok faktör vardır ve birçok hastalıktan farkı sinsi, ani ve ciddi komplikasyon ile mortal seyredebilmesidir. Hastalıkların çoğunda hasta tedavi talep ettiği belli bir şikayetle başvururken obez hastalar ve ilgili durumların büyük kısmında birtakım şikayetleri olmakla beraber hayatlarını normale yakın idame ettirebilmektedir. Obezite ve metabolik sendrom ile gelişen komplikasyonların her biri için risk faktörleri örtüşmekte ve obezite derecesi arttıkça komplikasyon riski artmaktadır. Bu komplikasyonlardan en sık görülenlerinden DM ve HT gibi komplikasyonların vasküler sistemde bıraktığı hasar genelde komplikasyon gelişmesi sonrası tespit edilir, ancak MI (myokard enfarktüsü) için öncül endotel disfonksiyonu 2 yaşından itibaren başlayabilir. Bireyde oluşabilecek komplikasyonların; genetik predispozisyon ile insülin direnci ve birbirine addiktif bir etki yaparak ilerleyen patofizyolojik süreçler ile bireyde oluşturduğu sonuç obezite, metabolik sendrom ve bunların neden olduğu birçok hastalıktır. Yağ ve karbonhidrat açısından zengin aşırı beslenme ve hareketsiz bir yaşam tarzının yanı sıra metabolik sendroma neden olan temel faktörlerin araştırılması şimdiye kadar hayal kırıklığı yaratmıştır. İtici güçlerden biri gerçekten de sistemik inflamasyonun tahmini bir kaynağı olan abdominal obezite olabilir ve bu da sırasıyla insülin direnci ve tip 2 diyabetin hem gelişimi hem de insidansı ile ilişkilidir. Metabolik sendrom semptomlarının görülmesine neden vücuttaki değişiklikleri, kanda tespit edebilecek ve hastalığın öngörücü biyobelirteçleri olarak kullanılabilecek faktörlerin üretimiyle sonuçlanması muhtemeldir. Kullanılacak biyobelirteçlerin serum konsantrasyon düzeylerindeki değişiklikler oluşabilecek komplikasyonların erken dönemlerinde tespit edilebilir olmalı ve hastalığın ve obezitenin ilerleyişi ile korelasyon göstermelidir. Bu tür biyobelirteçlerin tanımlanması, tanımlanmış olanların obezitenin gerilemesi ile normal değerlerine dönmesinin takibi ile hastalığa erken müdahale edilmesini ve doğabilecek olumsuz sonuçların minimuma indirilmesini sağlar. Ayrıca yeni tanımlanan bazı moleküller belirteç dışında hastalığın oluşmasında da rol alabilir. Ne yazık ki, bugüne kadar morbid obezitenin öngörü ve tanısında kullanılan

biyobelirteçler hastalığın birçok komplikasyonunun prognozu ve yönetimine katkı sağlasa da direk obezitenin kontrolünde etkin bir belirteç henüz bilinmemektedir. Bu çalışmada, bariatrik cerrahi uygulanan obez hastalarda afamin düzeyinin kilo kaybı ile korele değişip değişmediği, T. Kolesterol, LDH, TG, VLDL, HDL, HgbA1c, açlık insülin, TSH, T3 ve T4 değerlerinin nisbeten yeni bir molekül olan afamin düzeyindeki değişim ile korelasyonunu araştırıldı.

Albümin gen ailesindeki dördüncü molekül olarak keşfedilen bir glikoprotein olarak afaminin en çok sentezlendiği organın karaciğer olduğu ve dolaşıma salındığı gösterilmiştir. Afaminin fizyoloji özellikleri ve işlevinin büyük kısmının hala sır olmasına rağmen E vitaminine gösterdiği afinite ve albümine olan benzerliği bize hidrofobik molekülleri taşıma işlevi olduğunu düşündürmüştür (32). Yapılan bir çalışmada in vitro hücre kültüründe afaminin E vitaminini kan beyin bariyerinden taşıdığını ve aynı zamanda oksidatif strese karşı nöronları antioksidan görevi ile koruduğu gösterilmiştir (35).

Başka bir çalışmada afaminin gebelik sürecinde iki kat kadar yükseldiğini ve doğumun ardından normal değere düştüğü gözlemlenmiştir. Bu yükselmenin afamin salgısını kontrol eden hormonların gebelikte artmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Öncelikle afaminin oksidatif strese karşı salgılandığı düşünülse de plasental dokuda afamin varlığı gösterilememiştir. Bu durumda afaminin maternal strese karşı salgılandığı düşünülmüştür (49). Holstein inekleri ile yapılan bir çalışmada ise laktasyon döneminde kolostrum salgılanacağında afamin düzeyinde düşüş olduğu gösterilmiştir. Bu düşüşün sebebi olarak kolostrumdan buzağıya yüksek düzeyde E vitamini aktarımı olarak düşünülmüştür. Afamin düzeyinin en düşük olduğu zaman tam kolostrum salgılanması zamanı ile örtüşmektedir. Ek olarak çalışmada meme bezi dokusunda afamin geninin mrna transkripsiyonu saptanmamıştır (27).

Afamin, metabolik sendromun tüm bileşenleriyle güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur (24). İnsan afamin genini aşırı eksprese eden transgenik fareler, artan vücut ağırlığı ve artmış lipid ve glikoz konsantrasyonları ortaya çıkarmıştır (50). Bu transgenik fare verileri, afaminin metabolik sendromun yaygınlığı ve gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu gösteren üç büyük insan popülasyonuna dayalı çalışma ile aynı sonuçları vermiştir (34). Bu çalışmada afamin plazma

konsantrasyonları ile bel çevresi, VKİ, trigliserit, sistolik ve diastolik kan basınçları, LDL, total kolesterol ve kan şekeri ile pozitif korelasyon gösterirken HDL ile zayıf bir negatif korelasyon göstermiştir. Bizim çalışmamızda ise VKİ düşüşü ile korele trigliserit, LDL, total kolesterol değerleri gerilerken HDL değeri de anlamlı yükseldi. Afamin düzeyinde ise düşüş olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Hayvan çalışmasında ilginç bir şekilde transgenik farelerin kontrol grubundaki yavruları adölesan döneminde yüksek afamin düzeyine rağmen metabolik sendrom septomları göstermedi. Afaminin adölesan çağda yüksek konsantrasyonuna rağmen metabolik sendroma yol açmaması afaminin metabolizma üzerine growth hormon benzeri şekilde etkili olduğunu akla getirmektedir (50). Yine yapılan bir çalışmada tip 2 diyabet ile afamin değerleri arasında korelasyon bulunmuş ve afaminin tip 2 diyabet riski altındaki bireylerin takibi açısından yeni bir belirteç olabileceği düşünülmüştür (53). VKİ yüksek bireylerdeki yüksek konsantrasyonda oksidatif stresin metabolik sendrom, insülin direnci ve tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu bulunmuştur (32). Çalışmamızda bariatrik cerrahi ile metabolik sendromu oluşturan komponentlerin gerilediği ve hem tip 2 diyabet hastalarının hem prediyabetiklerin HgbA1c değerlerinde anlamlı düşüş olduğu görüldü. İran’da metabolik sendromlu 30 hasta ile yapılan bir çalışmada 2 ay boyunca nano-curcumin tedavisi uygulanmış. Çalışma sonucunda afamin ve VKİ’nde anlamlı bir azalma olmazken tansiyon değerlerinde anlamlı düzelme olmuş. HDL ile afamin değerlerinin ise ters korelasyon gösterdiği ama afaminin anlamlı azalmadığı görülmüştür (54). Çalışmamızla benzer şekilde kilo kaybı olan ve VKİ azalan hastalardaki afamin düzeyindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olmadığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar bize afaminin tıpkı metabolik obezlerin genetik yatkınlığı gibi afamin düzeyi yüksekliğinin genetik olabileceği sorusunu gündeme getirmiştir.

Gebelikte preeklampsi veya sadece hipertansiyon tanısı alan hastalarda yapılan bir çalışmada hipertansiyon hastası olan gebelerde afamin düzeyleri iki kat yüksek bulunmuştur. Üstelik bu hastaların gebelik öncesi VKİ değerleri normal değerlerdi. Gebelikte zaten yükselen afamin düzeylerinin tıpkı bazı çalışmalarda Beta HCG’nin sebep olduğu gibi hipertansiyona obeziteden bağımsız mekanizmalarla sebep olabileceğini düşündürmüştür (49). Yapılan bazı çalışmalarda afamin ile PCOS arasında anlamlı bağlantı görülürken birçok çalışmada ise anlamlı

korelasyon gözlemlenmemiştir (17). Dieplinger H. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise insülin direnci olan PCOS'lu kadınlarda afamin değerinin direnci olmayan PCOS'lu kadınlara göre anlamlı yüksek iken PCOS'u olan kadınlarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmamıştır (13). Aynı çalışmada az sayıda insülin direnci olan ve olmayan PCOS olmayan hastalar arasında afamin seviyelerinde fark saptanmamıştır. Bu çalışmadaki tek değişkenli analizlerde, afamin serum konsantrasyonları, VKİ, trigliseritler, HOMA indeksi ve açlık insülin ile önemli ölçüde korelasyon göstermiştir (13). Çok değişkenli yapılan analizinde, yalnızca trigliserid konsantrasyonunun afaminin bağımsız bir prediktörü olduğu görülmüştür. Çalışmada metabolik sendromlu denekler, metabolik sendromu olmayanlara göre daha yüksek medyan afamin konsantrasyonlarına sahip olarak değerlendirilmiştir (77.43 +/- 28,60 mg / L ve 65.08 +/- 18.03 mg / L, p = 0.010) (13). Bizim çalışmamızda VKİ açlık insülin TG değerleri ile korele olarak azalırken afamin değeri tıpkı bu çalışmada olduğu gibi azalma göstermiş ama istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

LDL ve total kolesterol yüksekliği bulunan hastalarla yapılan bir çalışmada serum afamin ile LDL, total kolesterol ve E vitamin düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. LDL aferezi sonrası hem E vitamini hem LDL kolesterol düzeyi azaldığı halde E vitamini/LDL oranında yükselme görülmüştür. Bu çalışmada aferez yöntemi ile kandan LDL kolesterol uzaklaştırıldıktan sonra kandaki afamin, T. Kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve E vitamini değerleri kıyaslanmıştır. LDL kolesterolde %61 ve total kolesterolde %50 civarında azalma olduğunda afamin düzeyinde sadece %10 kadar azalma gözlemlenmiştir. HDL kolesterolde %14 ve E vitamini düzeyinde %30 civarında azalma gözlenmiştir. Çalışmaya göre LDL aferezin dislipidemiye etkisi ile kardiyak riski azaltmakta etkili olabileceği öngörülmüştür. Bizim çalışmamızda kilo kaybı ile korele lipid profili düzelirken afamin düzeyi aynı derecede gerilemedi. Bu çalışmada HDL ile afamin korele olarak minimal azalırken bizim çalışmamızda HDL anlamlı yükseldiğinde afaminde az miktarda azalma gözlemlendi. Bizim çalışmamızda ve birçok çalışmada HDL değer değişimi kilo kaybı ve diyet değişikliğine bağlı bulunmuştur. Bu çalışma ise kolesterol değerlerinin afamin ile ilişkisini kilo ve diyetten bağımsız olarak göstermektedir. Bu çalışmada HDL ile afaminin subgrup benzerliklerine rağmen

ilişkisinin zayıf olduğu gösterilmiştir. LDL ve total kolesterolü yüksek hastalar üzerine yapılan bu çalışmanın kilo kaybı olmadan ve metabolik sendrom bulguları gerilemeden dislipidemi afamin ilişkisinde kolesterol değerlerindeki değişimin afamin düzeyine etkisini yalın olarak göstermektedir (55). Yüksekliği dislipidemi olarak değerlendirilen LDL ve total kolesterol hem bizim hem de bu çalışmanın bulguları olarak istatistiksel anlamlı azalırken afaminin iki çalışmada da benzer ölçüde azalmasının afaminin lipid profili ile ilişkisini göstermesi açısından anlamlı olabileceğini düşünüyoruz.

Yapılan bir çalışmada AFM gen ekspresyonunun böbreklerden de yapıldığı gösterilmiştir. Nefropatisi olan hastada idrar afamin düzeyi ve afamin kreatinin oranı anlamlı yükselmiş olarak bulunmuştur. Yazarlar afaminin böbrek hasarı için biobelirteç olarak kullanılabileceğine dair görüş belirtmişlerdir (56). Benzer ama daha geniş bir popülasyonla yapılan çalışmada primer membranöz nefropatide idrar afamininde anlamlı yükselme olduğu gösterilmiştir (57). Kronik böbrek hastalıklarında da idrar afamini ile yapılan çalışmalarda afamin istatistiksel olarak anlamlı yükselmiş olarak bulunmuştur (58). Yapılan bir çalışmada afamin endometriozisli hastalarda periton sıvısında da anlamlı yüksek bulunmuştur (41). Bu yükselme afaminin inflamasyon olan vücudun herhangi bir bölgesinde koruyucu bir protein olarak yükselip yükselmediği sorusunu akla getirmiştir (41). Daha önce nöroproteksiyonda görevli olduğuna dair çalışmalar bulunan afamin hakkında antioksidan ve nöroprotektif görevleri olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (35). Ayrıca pediatrik popülasyonda idiyatik nefrotik sendromlu hastalar üstünde yapılan bir çalışmada afamin anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışmayı yapanlar oksidatif stres yüksekliği ile alakalı olduğunu düşünmüşlerdir (59). Obez bireylerde insülin direnci ve ile başlayan ve sürekli inflamasyon ile ilerleyen patolojide afamin serum yüksekliğinin bu inflamasyona bağlı olabilir. Afamin yüksekliğinin inflamasyonun sonucu mu yoksa metabolik sendrom oluşturan etkenlerden birisinin etkisiyle mi olduğunu anlayabilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Afaminin bazı kanser türlerinde biobelirteç olarak hem tanı hem de prognozda kullanılabilecek anlamlı değişiklikler içerdiğini gösteren çalışmalar

mevcuttur. Bu kanser türlerinden bazıları obezite ile ilişkisi de bulunmuştur. Serum afamin değerleri mide, kolorektal, serviks, karaciğer, safra yolları, meme ve tiroid kanseri dahil olmak üzere çeşitli diğer karsinom türlerinde de araştırılmıştır (19-43-44-60-61-62). Obezite ile ilişkisi çok kez araştırılmış olan over malignitelerinde, afaminin belirteç olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca bu çalışmada daha yüksek afamin konsantrasyonları ile sağkalım arasında ilişki bulunmuştur (63). Diğer kanser türleri için daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Obezite, afamin düzeyi ve kanser arasındaki ilişki henüz bilinmemektedir. Çalışmalarda gösterilmiştir ki afamin VKİ ile korele olarak yükselmektedir ve VKİ ile kanser ilişkisi mi mevcut yoksa afamin-kanser arasında direkt bir ilişki mi mevcut ilerde yapılacak çalışmalar gösterecektir.

Çalışmamızda bariatrik cerrahi sonrası VKİ, açlık insülin, HgbA1c, TSH, total kolesterol, trigliserit, VLDL değerleri anlamlı düşüş gösterdi. LDL değerleri ise düşmekle birlikte sınırda anlamsız olarak değerlendirildi. T4, T3 ve HDL değerleri ise anlamlı yükseldi. Afamin değerinde azalma görülmekle birlikte anlamlı bulunmadı. Yapılan bir çalışmada E vitamin taşıyan protein (tokoferal transfer protein) düzeyinin diyetle değişim gösterdiği bulunmuştur (64). Afaminin obezite ve metabolik sendrom komponentleri ile korele olarak yüksek olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Çalışmamızda kilo kaybı ve bu komponentlerdeki gerilemenin benzer düzeyde olmamasının sebeplerinden birinin diyet olabileceğini düşünüyoruz. Keza çalışmamızdaki tüm hastalar bariatrik cerrahi sonrası oral alımı ciddi düzeyde azalan hastalardı. Yapılan bir hayvan çalışmasında gastrointestinal sistemde TTPA (tokoferol transfer protein geni) ve afamin gen ekspresyonlarının alınan E vitamin düzeyi ile alakalı olduğunu gösterdi (65). Bu bize çalışmamızda kilo kaybı ile korele afamin düzeyi azalmamasına sebebin diyet olabileceğini göstermektedir. Keza bariatrik cerrahi sonrası karbonhidrat zengin beslenme azaltılıp vitamin desteği alan hastalarda afamin düzeyi nispeten yüksek kalmış olabilirdi. Afaminin fonksiyonları ve obezite ile ilişkisi hakkında daha çok araştırmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda bariatrik cerrahi uygulanan hastaların vücut ağırlığı ve serum afamin, T. Kolesterol, LDH, TG, VLDL, HgbA1c, açlık insülin, TSH, HDL, T3 ve T4 parametrelerinin preoperatif ve postoperatif değerlerindeki değişiklikler karşılaştırılmış ve bu değişikliklerin kilo kaybı ile korelasyonunun olup olmadığını araştırılmıştır. Hastaların preoperatif ve postoperatif 6. ay değerlendirilen afamin ile postoperatif 6. ay afamin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmadı ($p=0.170$). Bununla birlikte afamin değerinde azalma mevcuttu ve bu azalma bize örneklem büyüklüğü arttığında farkın belirginleşebileceğini göstermektedir. Ayrıca afamin değerinin postoperatif 1. Yıl değerlendirilmesinin de faydalı olabileceğini düşünüyoruz.

Bu Çalışmada değerlendirdiğimiz preoperatif hasta ağırlığı ile postoperatif hasta ağırlığı arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p < 0,0001$). Bu sonuç daha önce yapılan ve sleeve gastrektomi ile fazla ağırlığın yüzde 60-80'inin azaldığının bulunduğu birçok çalışma ile uyumlu idi. Kilo kaybı ile beraber VKİ değerlerinde de anlamlı azalma olduğu görüldü ($p < 0,0001$).

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz parametrelerden preoperatif dislipidemisi bulunan hastaların büyük çoğunluğunda lipid profilinde anlamlı iyileşme görüldü. T. Kolesterol, VLDL, TG değerleri istatistiksel anlamlı azalırken LDL değeri azalmakla birlikte istatistiksel anlamsız olarak bulundu. Çalışmaya katılan hasta sayısının çok fazla artması durumunda LDL kolesterol değerinde anlamlı değişim olabileceğini düşünüyoruz. HDL kolesterol değeri ise istatistiksel olarak anlamlı yükseldi.

Hastalarımızda düşük oranda ek hastalık olarak diabetes mellitus vardı. Buna rağmen HgbA1c değerinde anlamlı düşüş saptandı. Aynı zamanda açlık insülin değerlerinde anlamlı düşüş görüldü. Çalışmamızda hastaların tiroid fonksiyon testlerini değerlendirdiğimizde TSH değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığını, T3 ve T4 değerlerinin ise anlamlı olarak yükseldiğini gördük. Çoğunluğu tiroid patolojisi bulunmayan hastalarımızda bariatrik cerrahi ile tiroid fonksiyon testlerinde anlamlı iyileşme olmasının önemli olduğunu düşünüyoruz. Bariatrik

cerrahi ile tiroid fonksiyon testlerindeki düzelme arasında direk ilişki varsa ortaya konması açısından birçok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Birçok klinik çalışma göstermiştir ki bariatrik cerrahi ile obezite ve metabolik sendrom tedavi edilebilmektedir. Bariatrik cerrahinin henüz diabet gelişmemiş hastalarda kilo kaybı ile birlikte diabet gelişmesini de engelleyebileceğini önceki çalışmaları da gözönüne alarak söyleyebiliriz. Biz de çalışmamızda benzer sonuçlara ulaştık. Afaminin ise değerlerinde düşme olmasına rağmen anlamlı azalma gözlemlenemedi. Çok daha fazla hasta sayısı ve uzun süreli klinik takiplerde afamin değerlerinde değişimlerde anlamlı sonuçlar bulunabileceğini düşünmekteyiz. Sonuç olarak afaminin obezite ve metabolik sendrom takip ve tedavisinde etkin şekilde kullanılabilmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Königer A, Mathan A, Mach P, Frank M, Schmidt B, Schleussner E, Kimmig R, Gellhaus A, Dieplinger H. Is Afamin a novel biomarker for gestational diabetes mellitus? A pilot study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018 Mar 27;16(1):30.
2. Türkiye Endorin ve Metabolizma Derneği (TEMED) 2018 Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu
3. Günay Can, Altan Onat, Ugurcan Sayili, Mert I Hayiroglu, Evin Ademoglu, Eray Yurtseven. Optimal anthropometric measures to predict incidence of coronary heart disease in adults in Turkey. *Natl Med J India* Nov-Dec 2019;32(6):334-341
4. Matthias Blüher. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Mayıs;15(5):288-298.
5. Beatriz Olaya, Maria Victoria Moneta, Ondine Pez, Adina Bitfoi, Mauro Giovanni Carta, Ceyda Eke, Dietmar Goelitz, Katherine M Keyes, Rowella Kuijpers, Sigita Lesinskiene, Zlatka Mihova, Roy Otten, Christophe Fermanian, Josep Maria Haro & Viviane Kovess. Country-level and individual correlates of overweight and obesity among primary school children: a cross-sectional study in seven European countries. *BMC Public Health*, 2015
6. Durak S, Akbıyık F, Demirpençe E. Obesity pathogenesis. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2007; 38: 167-172
7. Suhel Ashraff, Muhammad A. Siddiqui, Thomas E. Carline. Obesity and Insulin Resistance: Management in Diabetes. *Türk Jem* 2013; 17: 57-62
8. Asociation for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32:1769-1818.

9. Moore LL, VISIONI AJ, Qureshi MM. Weight loss in overweight adults and the long-term risk of hypertension: the Framingham study. *Arch Intern Med.* 2005; 165(11):1298-303.
10. Kaya A. Obesity and Hypertension Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism, (2003) (Suppl. 2): 13-21
11. Artham SM, Lavie CJ, Milani RV, and Ventura HO: Obesity and Hypertension, Heart Failure, and Coronary Heart Disease—Risk Factor, Paradox, and Recommendations for Weight Loss. *Ochsner J.* 2009; 9(3): 124–132
12. Königer A, Iannaccone A, Hajder E, Frank M, Schmidt B, Schleussner E, Kimmig R, Gellhaus A, Dieplinger H. Afamin predicts gestational diabetes in polycystic ovary syndrome patients preconceptionally. *Endocr Connect.* 2019 May 1;8(5):616-624.
13. Seeber B, Morandell E, Lunger F, Wildt L, Dieplinger H. Afamin serum concentrations are associated with insulin resistance and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014 Sep 10; 12:88
14. Dieplinger H, Ankerst DP, Burges A, Lenhard M, Lingenhel A, Fineder L, Buchner H, Stieber P. Afamin and apolipoprotein A-IV: novel protein markers for ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Apr;18(4):1127-33.
15. Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod.* 2008;23: 324-328.
16. Lorenzo-Almorós A, Hang T, Peiró C, Soriano-Guillén L, Egido J, Tuñón J, Lorenzo Ó. Predictive and diagnostic biomarkers for gestational diabetes and its associated metabolic and cardiovascular diseases. *Cardiovasc Diabetol.* 2019 Oct 30;18(1):140
17. Königer A, Edimiris P, Koch L, Enekwe A, Lamina C, Kasimir-Bauer S, Kimmig R, Dieplinger H. Serum concentrations of afamin are elevated in patients with polycystic ovary syndrome. *Endocr Connect.* 2014 Sep;3(3):120-6

18. Wang WK, Tsai CH, Liu YW, Lai CC, Huang CC, Sheen-Chen SM. Afamin expression in breast cancer. *Asian J Surg*. 2020 Jul;43(7):750-754
19. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and metaanalysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010; 67:220-229
20. Adaş M, Mert M. Medical Treatment in Obesity. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 30(Ek sayı 1):50-55, 2014
21. Sağlam F, Güven H. Surgical Treatment of Obesity *Okmeydanı Tıp Dergisi* 30(Ek sayı 1):60-65, 2014
22. Petrotos A, Flancbaum L. Ch 46, Metabolic Outcomes of Bariatric Surgery. Chapter 46, Buchwald H, Cowan G, Pories W (eds) In: *Surgical management of Obesity*. Saunders, 2007, pg:388-93.
23. Jonathan E. Campell, Daniel J. Drucker. Pharmacology, Physiology, and Mechanisms of Incretin Hormone Action. *Cell Methabolism*. June 2013.
24. Dieplinger H, Dieplinger B. Afamin — A pleiotropic glycoprotein involved in various disease states. *Clinica Chimica Acta*, Volume 446, 15 June 2015, Pages 105-110.
25. H Nishio, A Dugaiczky Complete structure of the human alpha-albumin gene, a new member of the serum albumin multigene family. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 Jul 7557-61.
26. Luc BBlangert, Sylvie Roy, and Denis Auard. New Albumin Gene 3' Adjacent to the al-Fetoprotein Locus. *The American Society for Biochemistry and Molecular Biology*. 1994.
27. Haga S, Miyaji M, Nakano M, Ishizaki H, Matsuyama H, Katoh K, Roh SG. Changes in the expression of α -tocopherol-related genes in liver and mammary gland biopsy specimens of peripartum dairy cows. *J Dairy Sci*. 2018 Jun;101(6):5277-5293.

28. Naschberger A, Fürnrohr BG, Lenac Rovis T, Malic S, Scheffzek K, Dieplinger H, Rupp B. The N14 anti-afamin antibody Fab: a rare V(L)1 CDR glycosylation, crystallographic re-sequencing, molecular plasticity and conservative versus enthusiastic modelling. *Acta Crystallogr D Struct Biol.* 2016 Dec 1;72(Pt 12):1267-1280.

29. Voegelé AF, Jerković L, Wellenzohn B, Eller P, Kronenberg F, Liedl KR. Characterization of the vitamin E-binding properties of human plasma afamin. *Biochemistry.* 2002;41(49):14532-14538.

30. Naschberger A, Orry A, Lechner S, Bowler MW, Nurizzo D, Novokmet M, Keller MA, Oemer G, Seppi D, Haslbeck M, Pansi K, Dieplinger H, Rupp B. Structural Evidence for a Role of the Multi-functional Human Glycoprotein Afamin in Wnt Transport. *Structure.* 2017 Dec 5;25(12):1907-1915.e5.

31. Lidija Jerkovic, Andreas F Voegelé, Sabine Chwatal, Florian Kronenberg, Catherine M Radcliffe, Mark R Wormald, Eva M Lobentanz, Benjie Ezech, Patricia Eller, Norbert Dejori, Benjamin Dieplinger, Friedrich Lottspeich, Wolfgang Sattler, Manfred Uhr, Karl Mechtler, Raymond A Dwek, Pauline M Rudd, Gottfried Baier, Hans Dieplinger. Afamin is a novel human vitamin E-binding glycoprotein characterization and in vitro expression. *May-Jun 2005;4(3):889-99.*

32. Araki T, Haupt H, Hermentin P, Schwick HG, Kimura Y, Schmid K. Preparation and partial structural characterization of $\alpha 1$ T-glycoprotein from normal human plasma. *Archives of biochemistry and biophysics.* 1998;351(2):250-256.

33. Alessandra Altamirano, Andreas Naschberger, Barbara G Fürnrohr, Radka Saldova, Weston B Struwe, Patrick M Jennings, Silvia Millán Martín, Suzana Malic, Immanuel Plangger, Stefan Lechner, Reina Pisano, Nicole Peretti, Bernd Linke, Mario M Aguiar, Friedrich Fresser, Andreas Ritsch, Tihana Lenac Rovis, Christina Goode, Pauline M Rudd, Klaus Scheffzek, Bernhard Rupp, Hans Dieplinger. Expression, Purification, and Biochemical Characterization of Human Afamin. *J Proteome Res.* 2018 Mar 2;17(3):1269-1277.

34. Handbook of Biologically Active Peptides (Second Edition), 2013

35. Kratzer I, Bernhart E, Wintersperger A, Hammer A, Walzl S, Malle E, Sperk G, Wietzorrek G, Dieplinger H, Sattler W. Afamin is synthesized by cerebrovascular endothelial cells and mediates alpha-tocopherol transport across an in vitro model of the blood-brain barrier. *J Neurochem.* 2009 Feb;108(3):707-18
36. Liu H, Ren H, Spear BT. The mouse alpha-albumin (afamin) promoter is differentially regulated by hepatocyte nuclear factor 1alpha and hepatocyte nuclear factor 1beta. *DNA Cell Biol.* 2011 Mar;30(3):137-47.
37. Dieplinger B, Egger M, Gabriel C, Poelz W, Morandell E, Seeber B, Kronenberg F, Haltmayer M, Mueller T, Dieplinger H. Analytical characterization and clinical evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay for measurement of afamin in human plasma. *Clin Chim Acta.* 2013 Oct 21; 425:236-41.
38. Polkowska A, Pasierowska IE, Paśławska M, Pawluczuk E, Bossowski A. Assessment of Serum Concentrations of Adropin, Afamin, and Neudesin in Children with Type 1 Diabetes. *Biomed Res Int.* 2019 Oct 24; 2019:6128410
39. Jackson D, Craven RA, Hutson RC, Graze I, Lueth P, Tonge RP, Hartley JL, Nickson JA, Rayner SJ, Johnston C, Dieplinger B, Hubalek M, Wilkinson N, Perren TJ, Kehoe S, Hall GD, Daxenbichler G, Dieplinger H, Selby PJ, Banks RE. Proteomic profiling identifies afamin as a potential biomarker for ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2007 Dec 15;13(24):7370-9.
40. Lichenstein HS, Lyons DE, Wurfel MM, Johnson DA, McGinley MD, Leidli JC, Trollinger DB, Mayer JP, Wright SD, Zukowski MM. Afamin is a new member of the albumin, alpha-feto protein, and vitamin D-binding protein gene family. *J Biol Chem.* 1994 Jul 8;269(27):181 49-54.
41. Seeber BE, Czech T, Buchner H, Barnhart KT, Seger C, Daxenbichler G, Wildt L, Dieplinger H. The vitamin E-binding protein afamin is altered significantly in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2010 Dec;94(7):2923-6.

42. Ravnsborg T, Svaneklink S, Andersen LLT, Larsen MR, Jensen DM, Overgaard First-trimester proteomic profiling identifies novel predictors of gestational diabetes mellitus. *M. PLoS One*. 2019 Mar 27;14(3):e0214457.

43. Chang TT, Ho CH. Plasma proteome atlas for differentiating tumor stage and post-surgical prognosis of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *PLoS One*. 2020 Aug 26;15(8):e0238251.

44. Opstal-van Winden AW, Krop EJ, Kåredal MH, Gast MC, Lindh CH, Jeppsson MC, Jönsson BA, Grobbee DE, Peeters PH, Beijnen JH, van Gils CH, Vermeulen RC. Searching for early breast cancer biomarkers by serum protein profiling of pre-diagnostic serum; a nested case-control study. *BMC Cancer*. 2011 Aug 26; 11: 381.

45. Song HJ, Xue YL, Qiu ZL, Luo QY. Comparative serum proteomic analysis identified afamin as a downregulated protein in papillary thyroid carcinoma patients with non-131I-avid lung metastases. *Nucl Med Commun*. 2013 Dec;34(12):1196-203.

46. Song F, Poljak A, Kochan NA, Raftery M, Brodaty H, Smythe GA, Sachdev PS. Plasma protein profiling of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease using iTRAQ quantitative proteomics. *Proteome Sci*. 2014 Jan 17;12(1):5.

47. Pendyala G, Trauger SA, Siuzdak G, Fox HS. Quantitative plasma proteomic profiling identifies the vitamin E binding protein afamin as a potential pathogenic factor in SIV induced CNS disease. *J Proteome Res*. 2010 Jan;9(1):352-8.

48. A. Basaran Pregnancy-induced hyperlipoproteinemia: Review of the literature *Reprod Sci*, 16 (2009), pp. 431-437

49. M. Hubalek, H. Buchner, M.G. Mortl, et al. The vitamin E-binding protein afamin increases in maternal serum during pregnancy *Clin Chim Acta*, 434 (2014), pp. 41-47

50. Kronenberg F, Kollerits B, Kiechl S, Lamina C, Kedenko L, Meisinger C. Plasma concentrations of afamin are associated with the prevalence and development of metabolic syndrome. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2014;7(6):822-829

51. Li L, Zhang J, Zeng J, Liao B, Peng X, Li T, Li J, Tan Q, Li X, Yang Y, Chen Z, Liang Z. Proteomics analysis of potential serum biomarkers for insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Int J Mol Med*. 2020 May;45(5):1409-1416.

52. Karlsson C, Wallenius K, Walentinsson A, Greasley PJ, Miliotis T, Hammar M, Iaconelli A, Tapani S, Raffaelli M, Mingrone G, Carlsson B. Identification of Proteins Associated with the Early Restoration of Insulin Sensitivity After Biliopancreatic Diversion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Nov 1;105(11):e4157-68.

53. Kollerits B, Lamina C, Huth C, Marques-Vidal P, Kiechl S, Seppälä I, Cooper J, Hunt SC, Meisinger C, Herder C, Kedenko L, Willeit J, Thorand B, Dähnhardt D, Stöckl D, Willeit K, Roden M, Rathmann W, Paulweber B, Peters A, Kähönen M, Lehtimäki T, Raitakari OT, Humphries SE, Vollenweider P, Dieplinger H, Kronenberg F. Plasma Concentrations of Afamin Are Associated With Prevalent and Incident Type 2 Diabetes: A Pooled Analysis in More Than 20,000 Individuals. *Diabetes Care*. 2017 Oct;40(10):1386-1393

54. The positive effect of short-term nano-curcumin therapy on insulin resistance and serum levels of afamin in patients with metabolic syndrome. Nejat Kheiripour, Zahra Khodamoradi, Akram Ranjbar, Shiva Borzouei. *Mar-Apr 2021;11(2):146-153*

55. Viktória E. Varga, Hajnalka Lőrincz, Anita Szentpéteri, Lilla Juhász, Ildikó Seres, György Paragh Jr, József Balla, György Paragh, Mariann Harangi. Changes in serum afamin and vitamin E levels after selective. *Journal of Clinical Apheresis*. September 2018.

56. Lu Pang, Nan Duan, Dong Xu, Lili Jiao, Chenwei Huang, Jialin Du, Qi Guo, Haixia Li. Urine afamin and afamin–creatinine ratio as biomarkers for kidney injury. *Biomarkers in medicine*. November 2018.

57. Lu Pang, Qianqian Li, Yan Li, Yi Liu, Nan Duan & Haixia Li. Urine proteomics of primary membranous nephropathy using nanoscale liquid chromatography tandem mass spectrometry analysis. *Clinical Proteomics* volume. February 2018.

58. Anuradha Vivekanandan-Giri, Jessica L. Slocum, Carolyn L. Buller, Venkatesha Basrur, Wenjun Ju, Rodica Pop-Busui, David M. Lubman, Matthias Kretzler and Subramaniam Pennathur. Urine Glycoprotein Profile Reveals Novel Markers for Chronic Kidney Disease. *International Journal of Proteomics*. 2011.

59. Mirela Sedic, Lee A. Gethings, Johannes P.C. Vissers, John P. Shockor, Stephen McDonald, Olga Vasieva, Maja Lemal, James Langridge, Danica Batinic, Sandra Kraljevic Pavelic. Label-free mass spectrometric profiling of urinary proteins and metabolites from paediatric idiopathic nephrotic syndrome. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. September 2014

60. Julia M.Humphriesa, Megan A.S.Pennoa, Florian Weiland, Manuela Klingler-Hoffmann, Agnieszka Zuberb, Alex Boussioutascd, Matthias Ernste, Peter Hoffmann. Identification and validation of novel candidate protein biomarkers for the detection of human gastric cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*. Volume 1844, Issue 5, May 2014, Pages 1051-1058

61. Megan A.S.Penno, Manuela Klingler-Hoffmann, Julie A.Brazzattia, Alex Boussioutasbc, Tracy Putoczki, Matthias Ernstd, PeterHoffmann. 2D-DIGE analysis of sera from transgenic mouse models reveals novel candidate protein biomarkers for human gastric cancer. *Journal of Proteomics*. Volume 77, 21 December 2012, Pages 40-58.

62. Tolek A, Wongkham C, Proungvitaya S et al. Serum alpha1beta-glycoprotein and afamin ratio as potential diagnostic and prognostic markers in cholangiocarcinoma. *Exp. Biol. Med.* October 2012. 237(10), 1142–1149 (2012).

63. Andreas Meller, Linda Fineder, Claudia Lamina, Barbara Kollerits, Benjamin Dieplinger, Ioana Braicu, Jalid Sehouli, Isabelle Cadron, Ignace Vergote, Sven Mahner, Alain G. Zeimet, Dan Cacsire Castillo-Tong, Christoph F Ebenbichler, Robert Zeillinger, Hans Dieplinger. Plasma concentrations of the vitamin E-binding protein afamin are associated with overall and progression-free survival and platinum sensitivity in serous ovarian cancer-a study by the OVCAD consortium. *Gynecologic Oncology*. January 2013.

64. Jinghui Qian, Samantha Morley, Kathleen Wilson, Phil Nava, Jeffrey Atkinson, Danny Manor. Intracellular trafficking of vitamin E in hepatocytes: the role of tocopherol transfer protein. *Research article volume 46, issue 10, P2072-2082*, October 01, 2005.

65. Satoshi Haga, Hiroshi Ishizaki, Sanggun Roh. The Physiological Roles of Vitamin E and Hypovitaminosis E in the Transition Period of High-Yielding Dairy Cows. *Animals*. April 2021.

66. Basen-Engquist K, Chang M, Obesity and cancer risk: recent review and evidence. *Curr Oncol Rep* 2011; 13:71-6.