TC.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

OBEZİTESİ BULUNAN HASTALARDA MEDİKAL VEYA CERRAHİ TEDAVİNİN NON-İNVAZİV KARACİĞER FİBROZİS İNDEKSLERİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ayşin YAZICILAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022

TC.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

OBEZİTESİ BULUNAN HASTALARDA MEDİKAL VEYA CERRAHİ TEDAVİNİN NON-İNVAZİV KARACİĞER FİBROZİS İNDEKSLERİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ayşin YAZICILAR

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Murat AKARSU

Yardımcı Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Hande PEYNİRCİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan her zaman yanımda bulunan hocalarım Prof. Dr. Abdulbaki Kumbasar, Prof. Dr. Ömür Tabak, Doç. Dr. Murat Akarsu hocalarıma,

Tez yazma sürecinde her daim yanımda bulunan ve desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Hande Peynirci ve Uzm. Dr. Mehmet Celal Kızılkaya'ya ve tez danışmanım Doç. Dr. Murat Akarsu'ya,

Uzmanlık eğitimimde emekleri olan ve kendilerinden çok şey öğrendiğim Doç. Dr. İskender Ekinci, Uzm. Dr. Esra Demir, Uzm. Dr. Hanişe Özkan Sonay, Uzm. Dr. İrem Kıraç Utku, Uzm. Dr. Mitat Türker, Uzm. Dr. Yılmaz Önal başta olmak üzere tüm uzmanlarıma,

Yan dal eğitimimde beraber çalışma fırsatı bulduğum ve eğitimime çokça katkıları bulunan Doç. Dr. Ali Bakan, Doç. Dr. Hande Peynirci, Doç. Dr. Nilüfer Bulut Doç. Dr. Recep Demirci hocalarıma, başta Uzm. Dilek Keskin Dr. Uzm. Dr. Elif Önder, Uzm. Dr. Kader Irak, Uzm. Dr. Mehmet Bayram, Uzm. Dr. Mehtap Navdar Başaran, Uzm. Dr. Öykü Arslan, Uzm. Dr. Sami Çiftçi, Uzm. Dr. Selin Berk olmak üzere tüm yan dal uzmanlarıma,

Asistanlık hayatımda hep benimle olan her daim gülümseme sebeplerim dostlarım Murat Kayır ve Seval Doğru'ya,

Asistanlık süremi daha keyifli hale getiren beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire, sekreter ve diğer çalışma arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim sırasında varlıklarını sürekli hissettiğim destekleri benimle olan arkadaşlarım Abdurrahman Tekin, Duygu Aksünger, Mehmet Hakan Güney ve Tuğçe Duman'a

Uzman doktor olmamda esas rol sahibi olan annem Aygül Yazıcılar, babam Turan Yazıcılar, ablam Pelin Altan'a ve İhsan Onur Altan'a, manevi ablam Kübra Funda Karaağaç'a, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ayşin Yazıcılar

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAR: AST-ALT oranı (ratio)

ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz

API: Age-platelet indeks (yaş-trombosit indeksi)

APRI: AST-Platelet ratio indeks (AST-trombosit oranı)

AST: Aspartat aminotransferaz

BARD: vücut kitle indeksi (**B**MI), AST-ALT oranı (**A**ST-**A**LT **r**atio), **D**iyabetes mellitus tanısı

DM: Diyabetes mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FIB-4: Fibrozis-4

GGT: gama glutamil transferaz

GLP-1: Glukagon benzeri peptit-1

HbA1c: Glikolize hemoglobin

HCC: Hepatocelüler carcinom

HDL: High-density lipoprotein

HT: Hipertansiyon

IGF-1: Insulin like growth factor-1 (İnsülin benzer büyüme faktörü)

IL-6: İnterlökin-6

LDL: Low-density lipoprotein

LEP: Leptin

LEPR: Leptin reseptörü

MC4R: Melonocortin 4 reseptörü

MR: Manyetik rezonans

NASH: Non-alkolik steatohepatit

NAYKH: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

NF-κB: Nükleer faktör kappa B

NFS: NAFLD fibrozis skor

PCSK-1: Proprotein konvertaz subtilisin kexin 1

PKOS: Polikistik over sendromu

RAAS: Renin anjiotensin aldosteron sistemi

RYGB: Roux-en-Y Gastrik Bypass

TEMD: Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği

TGF-b: Transforming growth factor beta (TGF-b) (Dönüştürücü büyüme faktörü beta)

TGR-5: Transmembran G protein bağlı reseptör-5

TLR-4: Toll like receptor (Toll benzeri reseptör)

TNF-a: Tümör nekrozis faktör-a

UCP-1: uncoupling protein 1

VKİ: Vücut kitle indeksi

VLDL: Very- low-density lipoprotein

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **ii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **v**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vi**
ÖZET ..... **vii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. OBEZİTE **3**
2.1.1. Tanımı ve Sınıflaması 3
2.1.2. Epidemiyoloji 4
2.1.3. Patogenez 4
2.1.4. Etiyoloji ve Risk Faktörleri 6
2.1.5. Eşlik Eden Hastalıklar 8
2.1.6. Tedavi 14
2.2. NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI VE KARACİĞER FİBROZİSİ **20**
2.2.1 Tanımı ve Epidemiyoloji 20
2.2.2. Patogenez 21
2.2.3. Tanı Yöntemleri 23
2.2.4. Tedavi 26
3. GEREÇ VE YÖNTEM **28**
4. BULGULAR **31**
5. TARTIŞMA **38**
6. SONUÇLAR **46**
7. KAYNAKLAR **47**

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: VKİ'ye göre kilo sınıflaması 3
Tablo 2: Çalışmada kullanılan karaciğer fibrozis indekslerinin hesaplanması 28
Tablo 3: Genel ve Gruplara göre Tanımlayıcı İstatistikler 31
Tablo 4: Orlistat Grubunda (Grup 1) 0-3-6. Ay kilo, VKİ, FIB 4, APRI, API, BARD değerlerinin kıyaslanması 33
Tablo 5: Orlistat+Metformin Grubunda (Grup 2) 0-3-6. Ay kilo, VKİ, FIB-4, APRI, API, BARD değerlerinin kıyaslanması 34
Tablo 6 : Sleeve Gastrektomi Grubunda (Grup 3) 0-3-6. Ay kilo, VKİ, FIB 4, APRI, API, BARD değerlerinin kıyaslanması 35
Tablo 7: Gruplar arasında 0-3-6 ay kilo, VKİ, APRI, FIB-4, API ve BARD skor değişimlerinin kıyaslanması 37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: TURDEP II çalışmasına göre Vücut Kitle İndeksi (VKİ) Dağılımı 4
Şekil 2: Beyaz, kahverengi ve bej yağ dokuları 6
Şekil 3: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı seyri 21
Şekil 4: Grupların zaman içerisindeki kilo değişimi, ... 32

ÖZET

Amaç: Obezite, giderek artan prevalansı nedeni ile çağımızın pandemisi olarak değerlendirilmektedir. Mortalite ile sonuçlanabilen sayısız komplikasyonlarından önemli bir tanesi de non-alkolik yağlı karaciğer hastalığıdır. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının tanısının altın standart tanı yöntemi karaciğer biyopsisidir. Fakat biyopsinin invaziv işlem olması nedenli non-invaziv tanı yöntemleri geliştirilmiştir. Çalışmamızın amacı obezitenin medikal veya cerrahi tedavisi ile non-invaziv karaciğer fibrozis indekslerinde iyileşme olup olmadığını gözlemlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup dahil edilen hastalar Ocak 2017-Aralık 2021 tarihleri arasında diyabetes mellitus tanısı bulunmayan obezitesi nedenli medikal veya cerrahi tedavi yöntemine başvuran hastalardan seçildi. Seçilen hastalar orlistat, orlistat ve metformin kullanan, sleeve gastrektomi uygulanan grup olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastaların elektronik kayıtları taranarak demografik özellikleri ve non-invaziv fibrozis indekslerinden FIB-4, APRI, API, BRAD skorları elde edildi. Kilo ve indekslere 3. ve 6. ayda tekrar bakıldı, karşılaştırması yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 203 obezite tanılı hasta dahil edildi. Hastaların %90.6 (n=184)'sı kadın ve ortalama yaşı 38.83±10.74 yıl tespit edildi. Çalışmanın %35 (n=71)'ini orlistat kullanan grup, %29.6 (n=60)'sını orlistat ve metformin kombine tedavisi alan grup, %35.5 (n=72)'ini ise sleeve gastrektomi operasyonu uygulanan grup oluşturmaktaydı. Bütün gruplarda 3. ve 6. aydaki kilo kaybı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Sleeve gastrektomi uygulanan grup diğer iki grup ile incelendiği zaman ise kilo kaybında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlendi ($p<0.001$).

Non-invaziv fibrozis indeklerinde ise orlistat kullanan grupta sadece API değerinde 0 ile 3. ay ve 3 ile 6. ay arasındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla; $p=0.035$, $p=0.025$). Orlistat ve metformin birlikte kullanan grupta ise her iki takipte de bakılan FIB-4, APRI, API, BARD indekslerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülmedi. Sleeve gastrektomi operasyonu uygulanan grup incelendiğinde 6. ayda başlangıca göre APRI değerinde istatistiksel olarak anlamlı

düşüş (p=0.003) görülürken FIB-4, API ve BARD indekslerinde anlamlı olarak yükselme mevcut idi (sırasıyla; p=0.035, p=0.007, p=0.001).

Sonuç: Çalışmamızda obezite yönetiminde medikal veya cerrahi tedavi sonrası etkin kilo kaybı olduğu gösterilmiştir. Orlistat ile orlistat ve metformin beraber kullanımının karaciğer non-invaziv fibrozis indeksleri üzerine nötr etkisinin olduğu tespit edilirken sleeve gastrektomi operasyonu sonrası 6. ayda artış olduğu gözlenmiştir. Sleeve gastrektomi operasyonu sonrası fibrozis değerlerinde artışın görülmesi başlangıç fibrozis değerlerinin düşük saptanmasına, ameliyatla indüklenen sitokin ve reaktif oksijen metabolitleri salınmasına, uygulanan cerrahi prosedürlerin farklılığına, operasyon sonrası devam eden refrakter insülin direncine bağlanabilmektedir.

Anahtar kelimeler: Obezite, karaciğer non-invaziv fibrozis indeksleri, orlistat, orlistat ve metformin, sleeve gastrektomi

SUMMARY

Aim: Obesity is considered as a pandemic of our time due to its increasing prevalence. One of the many complications that can result in mortality is non-alcoholic fatty liver disease. The gold standard diagnostic method for the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease is liver biopsy. However, because of biopsy is an invasive procedure, non-invasive diagnostic methods have been developed. The aim of our study is to observe whether there is an improvement in non-invasive liver fibrosis indices with medical or surgical treatment of obesity.

Materials and Methods: Our study is a retrospective study and the included patients were selected from patients who were not diagnosed with diabetes mellitus and who applied for medical or surgical treatment for obesity between January 2017 and December 2021. The selected patients were divided into 3 groups: the group using orlistat, orlistat and metformin, and the group undergoing sleeve gastrectomy. By scanning the electronic records of the patients, demographic characteristics and non-invasive fibrosis indexes of FIB-4, APRI, API, BRAD scores were obtained. Weight and indexes were checked again in the 3rd and 6th months and compared.

Results: 203 patients with obesity were included in the study. 90.6% (n=184) of the patients were female and the mean age was 38.83±10.74 years. 35% (n=71) of the study consisted of the group using orlistat, 29.6% (n=60) of the group receiving combined treatment with orlistat and metformin, and 35.5% (n=72) of the group undergoing sleeve gastrectomy. Weight loss at 3 and 6 months was statistically significant in all groups ($p<0.001$). When the sleeve gastrectomy group was examined with the other two groups, a statistically significant difference was observed in weight loss ($p<0.001$).

In non-invasive fibrosis indexes, the decrease in API value between 0 and 3 months and 3 and 6 months was statistically significant in the orlistat group (respectively; $p=0.035$, $p=0.025$). In the group using orlistat and metformin together, there was no statistically significant change in the FIB-4, APRI, API, BARD indexes measured in both follow-ups. When the group that underwent sleeve gastrectomy operation was examined, there was a statistically significant decrease ($p=0.003$) in the APRI value at the 6th month compared to the baseline, while there was a

significant increase in the FIB-4, API and BARD indexes (respectively; p=0.035, p=0.007, p=0.001).

Conclusion: In our study, it has been shown that there is effective weight loss after medical or surgical treatment in obesity management. It was determined that use of orlistat, the combination of orlistat and metformin had a neutral effect on liver non-invasive fibrosis indices, while an increase was observed in the 6th month after sleeve gastrectomy operation. The increase in fibrosis values after sleeve gastrectomy operation can be attributed to the low initial fibrosis values, the release of surgically induced cytokines and reactive oxygen metabolites, the difference in surgical procedures, and the refractory insulin resistance that continues after the operation.

Key words: Obesity, liver non-invasive fibrosis indices, orlistat, orlistat and metformin, sleeve gastrectomy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite; yılda 4 milyondan fazla insanın ölmesine neden olması kaynaklı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından global bir salgın hastalık olarak ifade edilmektedir. Dünya yetişkin nüfusunun %13'ü obeziteye sahip olup bu sayının son 40 yılda 3 kat artış gösterdiği tespit edilmiştir (1,2).

Fazla yağ birikimi ile ortaya çıkan multifaktöriyel hastalık olan obezite vücut kitle indeksi (VKİ) ile değerlendirilir ve vücut ağırlığı (kilogram-kg) ile boy uzunluğunun (metre-m) karesinin oranından (kg/m^2) hesaplanır (3). Dünya Sağlık Örgütü tarafından VKİ 30 kg/m^2 ve üzeri olması obezite olarak kabul edilmektedir (4).

Obezite gelişmesi artmış mortalite ile ilişkilidir ve VKİ 25 kg/m^2 üzerindeki her 5 kg/m^2 artış mortaliteyi yaklaşık %30 oranında arttırmaktadır. Obezite; tip 2 diyabetes mellitus (DM), non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, gastroözefagial reflü, uyku apnesi, migren, malignite (kolon, meme ve prostat gibi), depresyon, osteoartrit gibi komplikasyonlara yol açmaktadır (5).

Obezite yönetiminde tedavinin asıl bileşeni yaşam tarzı değişikliğidir. Yaşam tarzı değişikliğine yanıtsız hastalarda ek olarak medikal tedavi ve/veya cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Medikal tedavide orlistat, liraglutid, lorkaserin, naltrekson, fentermin, dietilpropion gibi ilaçlar yer almakta iken cerrahi olarak uygulanan prosedürlerin büyük bir çoğunluğunu ayarlanabilir sleeve gastrektomi, Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB), gastrik bant, biliopankreatik diversiyon-duedonal switch, mini gastrik bypass oluşturmaktadır (6,7).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve non-alkolik steatohepatit (NASH) etiyolojisi bilinmeyen karaciğer hastalıkların en önemli nedenlerdendir. Histopatolojik özellikler olarak alkolik karaciğer hastalıkları ile benzerlik göstermektedir (8). Obezite ve insülin direncinin de dahil olduğu metabolik sendromun özellikleri ile NAYKH yakın ilişki içerisindedir (9). NAYKH ve NASH sirozun ve hepatoselüler kanserin (HCC) önemli etiyolojik nedenlerinden olmakla birlikte karaciğer transplantasyonunun önde gelen nedenlerindendir (10).

Karaciğer hastalıklarında fibrozisi değerlendirmek için biyopsi altın standart yöntem olarak kullanılmaktadır. Fakat maliyet yüksekliği, invaziv işlem olması,

mortalite ve morbiditeye neden olabilmesi, değerlendiren kişiye göre farklılık gösterebilmesi nedenli karaciğer fibrozisini gösteren birkaç adet non-invaziv tanı testleri geliştirilmiştir (11). NAFLD fibrozis skor (NFS), aspartat aminotransferaz (AST) trombosit oranı (APRI), fibrozis-4 (FIB-4), BARD (vücut kitle indeksi, AST-ALT oranı, Diyabetes mellitus tanısı), AST-alanin transaminaz (ALT) oranı (AAR), yaş-trombosit indeksi (API) indeksleri non-invaziv karaciğer fibrozis indeksleri arasından en sık kullananlardır. İleri karaciğer fibrozise sahip olan hastaları dışlamakta oldukça duyarlı olup, fibrozis evrelerini değerlendirmede de yararlı bilgiler sağlamaktadırlar (12,13).

Bu çalışmada hastanemiz Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ile Genel Cerrahi polikliniklerine ayaktan başvuran obezitesi bulunan hastalarda orlistatın, orlistat ile metforminin beraber kullanımının ve sleeve gastrektomi operasyonunun non-invaziv karaciğer fibrozis indekslerinden FIB-4, APRI, API ve BARD skorları üzerindeki etkisinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTE

2.1.1. Tanımı ve Sınıflaması

Obezite, olumsuz sağlık problemleri ile ilişkili aşırı yağ birikmesi nedeniyle olması gerekenden fazla kilo bulunması durumudur (14,15). Günümüzde önlenebilir ölümlerde sigara 1. sırada yer almakta iken arkasından obezite 2. sırada gelmektedir (3,16). Vücut ağırlığının kg cinsinden boy uzunluğunun m cinsinden karesi ile oranı olan VKİ ile tanımlanır (14). Vücut kitle indeksi 25 kg/m^2 ve üstü olan erişkinler fazla kilolu kabul edilirken 30 kg/m^2 ve üstü obezite grubunda olarak tanımlanır (15).

Vücut kitle indeksi göz önünde bulundurularak obezite sınıflandırması yapılmıştır ve Tablo 1'de gösterilmiştir (3,17).

Tablo 1: VKİ'ye göre kilo sınıflaması

GRUPLAR	VKİ (kg/m2)	
Zayıf	18.4 ve altı	
Normal	18.5-24.9	
Fazla kilolu	25-29.9	
Obez	30 ve üzeri	
Obez-sınıf 1	30-34.9	Hafif obezite
Obez-sınıf 2	35-39.9	Orta derecede obezite
Obez-sınıf 3	40 ve üzeri	Morbid obezite

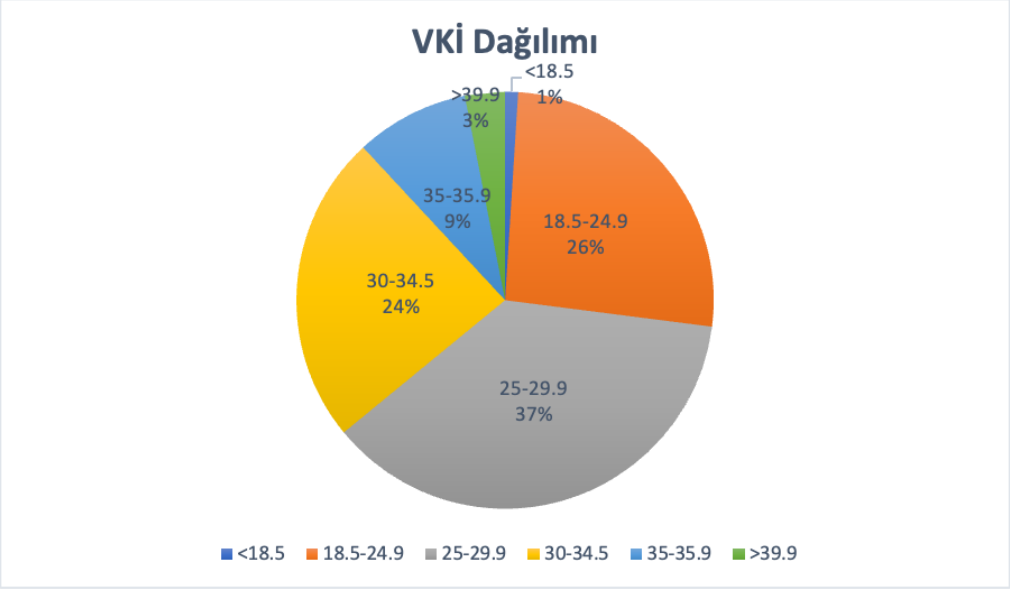
VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Abdominal obezite de ciddi olumsuz sonuçları olan bir obezite şekli olarak kabul görmektedir (18). Dünya Sağlık Örgütü tarafından bel çevresi erkekler için ≥102cm kadınlar için ≥88cm abdominal obezite olarak kabul edilirken, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'ne (TEMD) göre erkekler için ≥100cm kadınlar için ≥90cm kabul edilmektedir. Vücut kitle indeksi 35 kg/m^2 fazla olan bireylerde bel çevresi ölçümü güvenilir bir ölçüm olarak değerlendirilmemektedir (3,19).

2.1.2. Epidemiyoloji

Obezite, her yaşta ve her toplumda sıklıkla görülebilen önemli bir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütünün yayınladığı verilere göre 2016 yılında dünya genelinde 1.9 milyardan fazla aşırı kilolu erişkin bulunmaktayken bu kişilerin 650 milyonu obezite sınırları içerisinde yer almaktaydı (20). Kadın nüfusunun yaklaşık %15'i, erkek nüfusunun ise %13'ü obeziteye sahip oldukları gösterilmiştir (21).

Türkiye'de ise DSÖ'nün 2016 yılı verilerinde yaklaşık 16 milyon obeziteli erişkin bulunduğu ve o dönemde Avrupa'da obezitenin en fazla görüldüğü ülke olduğu bildirilmiştir (3). Satman ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı 15 ili ve 540 merkezi kapsayan TURDEP II çalışmasında ise Türk toplumunda obezite prevelansının %31.2 olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada öne konulan VKİ'nin toplumdaki dağılımı Şekil-1'de gösterilmiştir (22).



Şekil 1: TURDEP II çalışmasına göre Vücut Kitle İndeksi (VKİ) Dağılımı

2.1.3. Patogenez

Vücut enerji alımı ile harcanmasını denge halinde tutmaya çalışır ve bunun enerji alımı lehine bozulmasıyla obezite oluşur. Enerji alımı harcanan enerjiyi aştığında bunun %60-80'i yağ olarak depolanır. Enerji harcaması; *bazal metabolizma hızı, aktiviteye bağlı enerji harcaması ve diyete bağlı termogenezis* olmak üzere 3 komponentten oluşur. Bazal metabolizma hızı dolaşım, solunum, hücre büyümesi

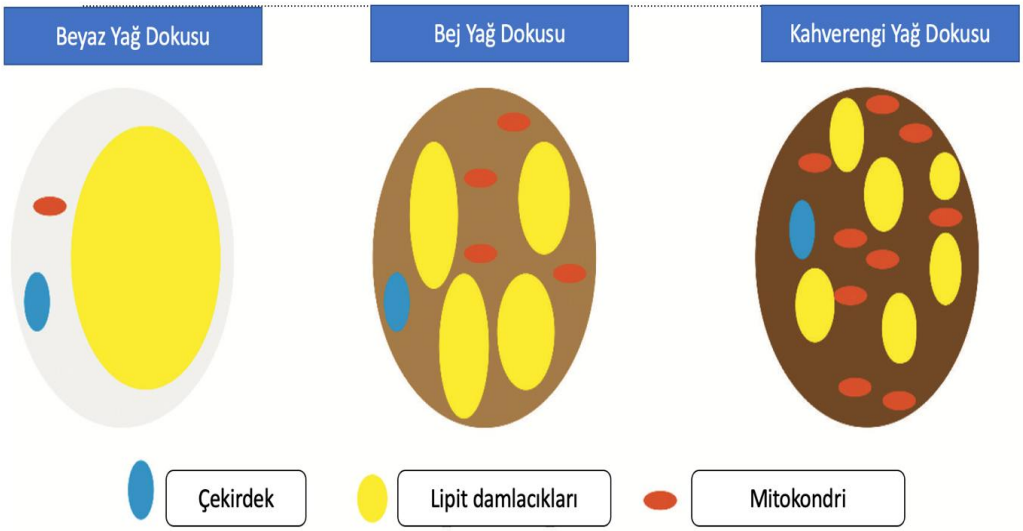
gibi vücut fonksiyonlarını yerine getirmek için kullanılan enerjidir. Günlük harcanan enerjinin yaklaşık %60-75'ini oluşturur. Bazal metabolizma hızı muhtemelen kas kütlesine bağlı olarak erkeklerde kadınlardan fazla, gençlerde de yaşlılardan fazladır. Aktiviteye bağlı enerji harcanması ise egzersiz ile ilişkili ve egzersiz yapılmadan olan aktivite olmak üzere ikiye ayrılır. Egzersiz yapılmadan olan aktivite gün içerisinde yapılan spor dışı hareketleri kapsar. Enerji harcanmasında egzersiz ile ilişkili kısım ihmal edilebilir düzeydedir ve egzersiz yapılmadan olan aktivite baskındır. Gıda alımına bağlı da enerji harcanması gerçekleşir. Gıda alımı metabolizma hızını belli bir ölçüde arttırır ve emilim sonrası ısı artışına neden olur. Diyete bağlı termogenezis de günlük enerji harcanmasının yaklaşım %5-15'ini oluşturur (23).

Yapılan çalışmalarda obezitenin kalıtsal yönünün de olduğu ortaya konulmuştur. Tek gen mutasyonu ve multiple mutasyonlar obezite gelişimine yol açabilmektedir. Tek gen mutasyonu ile oluşan monogenik obezite nadir görülmekle birlikte Melonocortin 4 reseptörü (MC4R), leptin/leptin reseptörü (LEP/LEPR), proprotein konvertaz subtilisin kexin 1 (PCSK1), POMC ve ADCY3 gibi genlerdeki homozigot mutasyonlar ile monogenit obezite gelişebilmektedir. Bunların yanında obezite ilişkili yüzlerce gen lokusu olduğu tanımlanmıştır. Fakat VKİ üzerindeki değişikliklerde sadece %5'ini açıkladıkları gösterilmiştir. Fiziksel aktivite veya yeme alışkanlığı gibi genetik olmayan etkenler epigenetik yatkınlık ile obezite oluşumuna katkı sağlayabilmektedir (24,25).

Yağ dokusu, enerji alınımını ve yağ depolanmasını düzenleyen 50'den fazla adipokin olarak bilinen proteinler salgılamaktadır. Bunlar başlıca leptin, adiponektin, interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrosiz faktör-alfa (TNF-a) olarak belirtilebilir. Leptin gıda alınımının düzenlenmesinde ilk tanımlanan adiposit hormonudur. Besin alımını azaltmak için merkezi sinir sitemi üzerinden doğrudan etki eder. Adiponektin ise yağ asidi oksidasyonunu arttırırak karaciğer ve diğer dokulara yağ asidi girişini arttırır. Karaciğerde glikoz üretimini azaltarak, insülin duyarlılığını arttırır. Ayrıca IL-6 ve TNF-a lipoprotein lipazı inhibisyonu ile benzer etki göstererek insülin direncini arttırırlar ve santral yağlanmaya yol açarlar (26).

Yağ dokusunun 3 çeşide ayrıldığı bilinmektedir. Beyaz, kahverengi ve bej yağ dokusu olarak adlandırılmışlardır (Şekil-2). Beyaz yağ dokusu enerji depolayan

ve adipositlerin salgılandığı esas dokudur. Subkutan ve supraklavikular bölgelerde ağırlıklı olarak bulunsa da karaciğer, kalp, kas gibi organlarda da ektopik olarak birikebilmektedir. Kahverengi yağ dokusu ise enerji harcanmasından sorumludur. Enerji harcanmasını sağlayan uncoupling protein 1 (UCP1) proteini eksprese olarak bu duruma katkı sağlar. Çok miktarda multiloküler lipit damlacıkları ve mitokondri içerir. Mitokondrilerin bol miktarda olması kahverengi görünümene katkı sağlar. Vücut ısısını ortam sıcaklığından yüksek tutmasında da etkilidir. Bebeklik döneminde bol miktarda bulunurken yetişkinlerde gerilemektedir ve boyun, supraklavikular, aksiller bölgeler en sık bulunduğu yerlerdir. Bej yağ dokusu kökeni hala tartışmalıdır. Kahverengi yağ dokusu kadar olmasa da ona benzer işlevleri mevcuttur (27,28).



Şekil 2: Beyaz, kahverengi ve bej yağ dokuları

2.1.4. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Obezite; ön planda harcanılandan fazla enerji alınmasına bağlı oluşsa da etiyolojisi oldukça karmaşıktır. Genetik, fizyolojik, çevresel, psikolojik ve sosyoekonomik faktörlerden etkilenmektedir. Günümüzde yüksek kalorili ve paketlenmiş gıdalara ulaşımın kolay olması, sık yeme alışkanlığına sahip olunması günlük kalori alımının artmasında önemli pay sahibidir (29).

Obezitenin artışında etkili diğer önemli bir etken ise sedanter yaşamdır. Teknolojinin gelişmesi ile sedanter yaşama eğilim artmaktadır. Yapılan

araştırmalarda Amerika'da yetişkinlerin günde ortalama 7-9,5 saat hareketsiz kaldıkları gösterilmiştir. Sedanter yaşam obezite artışına neden olmanın yanında direkt etki ile kardiyovasküler, diyabetes mellitus ve kanser gibi morbiditelere de sahiptir (30).

Nöroendokrin veya endokrin hastalıklarda da obezite görülebilmektedir. Tokluk ve enerji dengesinde rol alan medial hipatolamik bölgenin hasarı ile hipotalamik obezite görülebilir. En sık kraniyofarenjiom veya tedavisi sonrasında görülmektedir (31). Cushing Sendromu visseral obezite, hipetansiyon, diyabetes mellitus ve dislipidemi komponentlerini içermesiyle metabolik sendromun bir modeli olarak gösterilebilir. Cushing Sendromunda kronik glukokortikoid fazlalığına yağ dokularının yeniden dağılımına bağlı olarak abdominal obezite görülebilmektedir (32). Tiroid hormonu bazal metabolizmayı düzenleyip lipit ve glukoz metobolizmasında, yağ oksidasyonunda, gıda alımında önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle hipotiroidi tanılı hastalarında obeziteye yatkınlık mevcuttur (33). Polikistik over sendromu (PKOS) tanılı hastalarda da androjen fazlalığı ve insülin direncine bağlı olarak obezite prevelansı artmıştır (34). İzole büyüme hormonu eksikliğinde trunkal obezite görülebilmektedir. İnsülin benzer büyüme faktörü (IGF-1) tedavisi ile de obezite durumu geri döndürülememektedir (35).

Yaygın olarak kullanılan birçok ilaca bağlı da obezite görülebilmektedir. İlaç tedavisine başlamadan önceki kiloya göre %10'a kadar kilo artışına neden olabilmektedirler. Bu ilaçlardan bazıları glukokortikoidler, insülin ve sülfenilüre gibi antidiyabetik ilaçlar, beta blokerler, antipsikotik ilaçlar, valproik asit ve karbamezapin gibi antiepileptik ilaçlar, trisiklik antidepresanlar, lityum olarak gösterilebilir. Antipsikotoik ilaçlar arasında olanzapin, klozapin, risperidon ve ketiyapin en fazla kilo artışına neden olanlarıdır (36).

Sigaranın bırakılması ile kilo artışının görüldüğü tespit edilmiştir. Sigarayı bıraktıktan sonra iştahın artmasını açıklayan birçok teori öne sürülmüştür. Esas olarak nikotinin iştah baskılayıcı özelliği kaynaklı olduğu düşünülmüştür. Nikotin yokluğu sigarayı bırakan kişilerde yiyeceğin ödüllendirici değerini arttırır (37).

Fiziksel nedenlerin yanında obezite, depresyon ve stres gibi zihinsel faktörlerle de ilişkilidir. Depresif özellikler gösteren kişiler kilo artışına meyillidirler. Özellikle çocukluk çağı depresyonunun yetişkinlikte obeziteye yol açtığı

gösterilmiştir. Ayrıca obezite de depresyona neden olmaktadır (38). Stres ise artmış glukokortikoid düzeyi ve sensivitesi ile obezite gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır (39).

Obezite gelişmesinde sosyoekonomik düzey ve etnik faktörler de etkilidir. Sosyoekonomik düzeyi düşük olan toplumlarda obezite görülme oranı daha fazladır. Son 30 yılda sosyoekonomik düzeyi düşük olan toplumlarda obezite artarken, yüksek olan toplumlarda daha fazla artış göstererek obezite görülme oranlarındaki eşitsizliğin azalmasına yol açmıştır. Obezite farklı ırk ve etnik gruplardan da etkilenmektedir. Amerika'da yetişkinler arasında en yüksek obezite görülme oranı %56,9 ile siyahi kadınlardır. Hispanik ırkta da obezite görülme oranı fazla olduğu görülmüştür (40).

2.1.5. Eşlik Eden Hastalıklar

a. Metabolik Sendrom ve Prediyabet: Metabolik sendrom; obezite, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyonu bulunduran kardiyometabolik risk faktörleri topluluğudur (41). Metabolik sendrom birçok kronik hastalığın öncüsü olarak görülmektedir (42). Dünya üzerinde yaygın görülmekle birlikte prevelansı %10-40 arası değişkenlik göstermektedir. Etiyolojisinde esas etkenin insülin direnci olduğu düşünülmektedir. Başka bir görüş tüm metabolik risk faktörleri ile ilişkili olan obeziteyi ana belirleyicisi olarak görmektedir (43). Metabolik sendromun 5 tane tanı kriteri mevcuttur. Bunlar;

- Abdominal obezite: Bel çevresinin ölçümlerinin kadınlarda ≥88cm, erkeklerde ≥102cm olması

- Trigliserid düzeyinin ≥150mg/dl veya trigliserid yüksekliği için tedavi alıyor olması

- Düşük dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinin kadınlarda <50mg/dl, erkeklerde <40mg/dl veya düşük düzey için tedavi alıyor olması

-Kan basıncının ≥130/≥85mmHg olması veya antihipertansif tedavi alıyor olması

-Açlık kan şekerinin ≥100mg/dl veya kan şekeri yüksekliği için tedavi alıyor olması.

Metabolik sendrom tanısı konulması için kriterlerin 3 veya daha fazlasını karşılaması gerekmektedir (44).

Kilo artışı ile metabolik sendromun görülme yüzdesi artmaktadır (3). Amerika'da Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi'nde her 3 yetişkin kişinden 1'inden fazlasında ve 40 yaş üzeri kişilerin %40'ında metabolik sendrom olduğu tespit edilmiştir. Metabolik semdromlu hastaların büyük ölçüde asemptomatik olduğu bilinmektedir (44).

Prediyabet, normal kan şekeri ile DM arasındaki ara formdur ve açlık kan şekerinin 100-125mg/dl, 75mg oral glukoz tolerans testi sonrası 2. saatte 140-200mg/dl veya glikolize hemoglabin (HbA1c) değerinin %5,7-%6,4 arası olması ile tanı konulur (45). Obezite, prediyabet için başlıca risk faktörleri arasında yer almaktadır. Obezitede prediyebet oluşumu ön planda artmış serum yağ asidi düzeyine bağlanmaktadır. Serum yağ asidi artmasına bağlı olarak karaciğere yağ asidi girişi artarken insülin aracılıklı glukoz girişi düşer bu durum serum glukoz seviyesinin artışına neden olur ve prediyabete zemin hazırlar (46).

b. Tip 2 Diyabetes Mellitus: Tip 2 DM obezite gibi küresel salgın olarak değerlendirilen bir diğer hastalıktır ve aralarında çok yakın bir ilişki vardır. Tip 2 DM hastalarının %80'ninden fazlasında etiyolojisinde obezitenin olduğu bildirilmiştir. Tip 2 DM'nin obezite ile bağlantısı insülin direnci ve eksikliğine bağlanabilir. Bu iki faktör nedenli kanda kronik olarak glukoz yüksekliği görülür ve glukotoksisiteye yol açar. Bu durum insülin duyarlılığını daha fazla bozar. Oluşan insülin direnci, hiperglisemi ve kompansatuar hiperinsülinemi proteinlerin patolojik ve ileri glikasyonuna sebep olmaktadır. Sonucunda pankreas beta hücresi yetmezliği ve apaptozisi gelişirek tip 2 DM gelişimi gözlemlenir (3,47).

c. Hipertansiyon: Yükselmiş kan basıncı, kilo artışı ve obezite ile birden fazla sayıda mekanizma aracılığı ile ilişkilidir. Amerika'da yaşayan obezitesi bulunan kişilerin üçte birinde hipertansiyon tanısı mevcut iken hipertansiyonu olan yetişkinlerin yaklaşık yarısının obeziteye sahip oldukları gösterilmiştir (48). Obezitenin hipertansiyona neden olmasında etkili mekanizmalardan bazıları bozulmuş homeostaz, oksidatif stres ve inflamasyon, endokrin değişiklikler, renal hasar, endoteliyal disfonsiyon olarak belirtilebilmektedir (49). Daha spesifik olarak artan yağ dokusunun oksidatif stres ve nitrik oksit azalması ile endoteliyal disfonsiyona neden olmasına bağlanmaktadır. Oksidatif stres ve insülin direnci sempatik sinir sistemi aktivasyonuna katkı sağlayarak bu sürece katkı sağlamaktadır.

Ayrıca artan yağ dokusu adipokinlerin etkisi ile anjiotensin reseptör 1 ve 2 ekspresyon artışına neden olup anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ve aldosteron seviyelerine de katkı sağlayarak renin anjiotensin aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu gerçekleşir. Bu aktivasyona bağlı hipertansiyon görülmesi beklenir. Obezite, obstriktif uyku apnesine yol açarak da hipertansiyona farklı bir yoldan neden olabilmektedir (48).

d. Dislipidemi: Dislipidemi, obezitenin sonuçlarının merkezinde yer alan kaçınılmaz bir komplikasyonudur (50). İnsülin direnci ve hiperinsülinizim obezitede en çok görülen metabolik bozukluk olup dislipidemi gelişmesinde de majör etkenlerdendir. İnsülin yağ dokuda lipolizi baskılayarak dislipidemi oluşumuna katkı sağlamaktadır (51). Yağ dokudan salgılanan adipokinler aracılığı ile lipoprotein lipaz inhihisyonu gerçekleşir. Total etki ile trigliserid, düşük dansiteli liporotein (LDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) seviyeleri artış gösterirken, HDL düzeyinde düşüş gözlemlenir (52).

Kardiyovasküler Hastalıklar: Obezitenin kardiyovasküler sistem üzerine çok sayıda etkisi bulunmaktadır. Yağ dokusu artışı hem direkt proinflamatur ve protrombotik durum yaratarak kardiyovasküler sisteme etki ederken hem de kardiyovasküler risk faktörlerinin görülme sıklığının artışına sebep olarak indirekt şekilde etki eder (53). Amerika kalp derneği (American Hearth Association-AHA) tarafından obezite; başlıca koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kalp yetmezliği, atfiyal fibrilasyon, felç ve ani kardiyak ölüm gibi kardiyovasküler hastalıklar için majör değiştirilebilir risk faktörü olarak belirtilmiştir. Obezitenin, kardiyovasküler hastalık dışı nedenlerle ölen genç bireylerde ölüm sonrası yapılan araştırmalarda aterosklerozun ilerlemesini hızlandırdığı gösterilmiştir. Koroner arterlerde ve aort içindeki yırtılmaya eğilimli aterosklerotik plakların içeriği hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara gibi risk faktörlerinden bağımsız olup genel ve abdominal obezite ile ilişkilendirilmiştir. Aynı şekilde genel ve visseral obezite diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak serebrovasküler hastalık için de risk faktörleridirler (54).

Vücut ağırlığındaki her 10 kg'lık artış koroner arter hastalığı riskini %12 arttırdığı gösterilmiştir. Aşırı kilo, genç popülasyonda olan ST elevasyonu olmayan miyokard enfarktüsünde (NSTEMI) en önemli risk faktörü olarak belirtilebilir. Vücut

kitle indeksi yükseldikçe NSTEMI görülme yaşı düşer. Yapılan obezite ile araştırmalarda ani kardiyak ölüm arasında da bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Mekanizması net olarak açıklanmamış olsa da aritmiye veya kalp kasında oluşan hipertrofiye bağlı olduğu bağlanabilmektedir (55).

Obezitesi bulunan hastalarda aynı zamanda kardiyak debi artarak kalbin ön yükünde artışı meydana gelebilir ve bu da sol ventrikül hipertrofisi ile sonuçlanır (53). Kardiyak debi ve kan basıncı artışı ile kalp yetmezliği de görülebilmektedir. Kalp yetmezliği vakalarında erkeklerde %11'i kadınlarda %14'ü obezite ile ilişkilendirilmiştir. Vücut kitle indeksindeki her 1 birimlik artış kalp yetmezliği riskinde kadınlarda %7, erkeklerde %5 artış gösterilmiştir. Obezitede; hemodinami, kardiyak yapı ve fonksiyonu üzerine olan etkileri nedenliyle atriyal fibrilasyon gelişmesinde yaklaşık %50 artmış risk mevcuttur (54).

e. Non-alkolik Karaciğerin Yağlı Hastalığı: Non-alkolik karaciğerin yağlı hastalığı, metabolik sendromun hepatik belirtisi olup basit hepatosteatoz, NASH, siroz ve HCC'nin dahil olduğu geniş bir hastalık spektrumunu içerir (56). Non-alkolik karaciğerin yağlı hastalığı alkol alımına bağlı olmadan hepatositlerin %5-10'undan fazlasının yağlı olması olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca günlük alınan alkol miktarının kadınlarda <20gr, erkeklerde <30gr olması ve viral, otoimmun hepatitlerin, demir yüklenmesinin de dışlanmış olması gerekir (57). Hastaların büyük bir çoğunluğu asemptomatik seyretmekte olup halsizlik, karaciğerde künt bir ağrı, hazımsızlık, hepatoplenomegali ile de başvurabilir (58). Çoğu hastada karaciğer transaminazlarını normal olarak tespit edilir (57). Obezite ile NAKYH arasında yakın ilişki mevcut olduğu öne sürülmektedir. Dünya üzerinde yaklaşık %25-30 oranında NAYKH görülmekte iken bununla birlikte bu oran obez hastalar içinde %90 olarak görülmektedir (59). Kilo artışı, merkezi yağlanma ve insülin direnci başlıca risk farktörleri olarak gösterilirken normal kilolu bireylerde NAKYH gelişiminde PNPLA3 polimorfizmi gibi genetik yatkınlık daha önemli rol oynamaktadır. Obezitede oluşan insülin direnci ve inflamasyonun hepatik yağlanmada majör rol aldığı gösterilmiştir (60).

f. Kadın İnfertilitesi ve Erkek Hipogonadizmi: İnfertilite 12 ay veya daha fazla süreyle korunma olmamasına rağmen doğal döllenme girişiminden sonra gebe kalmama durumu olarak tanımlanır. Dünya Sağlık Örgütü bu hastalıktan 50-80

milyon kadının etkilendiğini ileri sürmektedir (61). Obezite hipotalamus-hipofiz-over aksını etkileyerek fertilite üzerine negatif yönde etki etmektedir. Obezitesi bulunan kadınlarda dolaşımda bulunan yüksek insülin miktarı overlerden androjen üretimini arttırır. Artış gösteren androjenler yağ dokosundan salının adipokinler nedenli periferde yüksek ölçüde östojene aromatize olur ve bu da aks üzerine negatif feedback uygulayarak gonadtropin üretimini etkiler (62). Bu etkinin yanında seks hormon bağlayıcı globülin, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayışı proteinler azalırken leptin seviyesi yükselir. Obezitesi bulunan kadınlarda bulunmayanlara oranla infertilite riskinin üç kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (61).

Erkek hipogonadizmi en az 2 farklı zamanda ölçülen düşük testosteron düzeyi ile birlikte düşük olmasına bağlı belirti ve semptomları olması durumu olarak tanımlanmaktadır. Düşük testosteron seviyesi ile obezitenin güçlü bir bağlantısı olduğu gösterilmiştir. Obezitede total testosteron düşüklüğü ön planda hiperinsülinemiye bağlı olarak seks hormon bağlayıcı protein seviyesinin azalmasına bağlanmıştır. Yağ dokusu tarafından salınan hormonlar ve proinflamatuar sitokinlerin de testosteron seviyesindeki düşüşe neden olabilecek faktörlerden olduğu düşünülmektedir. Vücut kitle indeksi arttıkça testosteron düzeyindeki azalma ilişkili olup VKİ 35-40kg/m^2 üzerinde olan erkeklerde normal kilolu erkeklere göre total ve serbest testosteron düzeylerinde %50'den fazla düşüş saptanmıştır (63).

g. Polikistik Over Sendromu: Polikistik over sendronu, reprodüktif dönemdeki kadınlar arasında en sık görülen endokrinopatilerden biridir. Tanı konulmasında birden fazla kriter kullanılsa da en sık Rotterdam kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterler; klinik veya biyokimyasal testlerle saptanan hiperandrojenizim, yumurtlama anormallikleri ve bir yumurtalıkta ≥12 kist bulunması veya yumurtalık hacminin 10mL'den fazla olmasıdır. Bu 3 kriterin 2 tanesinin sağlanması durumunda polikistik over sendromu tanısı konulmaktadır. Yumurtalıktaki anormallik esas neden olsa da obezite, çevresel faktörler de etkilidir. Obezitede artan insülin direnci ve neden olduğu hiperandrojenemi polikisttik over sendromu gelişiminde etkili olan mekanizmalardır. Tercih edilen tanı kriterine göre kadınlar arasında görülme sıklığı %3-15 arasında değişir. Obezitesi bulunan kadınlar arasında ise bu oran %38-88'e yükselmiştir. Yaklaşık %5 kilo kaybı, polikistik over sendromunun bulgu ve belirtilerinde iyileşmeye yol açmaktadır (64,65).

h. Gastrointestinal Hastalıklar: Obezite, farklı mekanizmalar üzerinden gastrointestinal hastalıkların görülme sıklığını ve şiddetini arttırmaktadır. Obezitede artan abdominal basınç ile alt özefagus sfinkteri gevşer, hiatal herni gelişme riski artar. Sfinkter gevşemesi ile gatroözefagial reflü hastalığı görülür. Başta TNF-a, IL-1 ve IL-6 olmak üzere adipositlerde salgılanan sitokinler pankreatit, NAYKH ve inflamatuar bağırsak hastalığına neden olabilmektedir. Ayrıca salınan sitokinler ve oluşan inflamasyon gastrointestinal tümör görülme insidansını da arttırır. Obez hastalarda oral alımın artışına bağlı olarak incebağırsak transit zamanı uzar, gastrokolik refleks ve bağırsak uyarıları artar, mikrobiyota bileşenleri değişim gösterir. Diyetsel faktörler ile fonksiyonel dispepsi, gastroözefagial reflü, irritable bağırsak hastalığı görülme riski artmaktadır (66,67).

i. Kanser: Artan VKİ düzeyi kanser gelişimi riskini arttırır ve solid tümörlerde sağkalımı azaltır. Aralarındaki bağ esas olarak hiperinsülinemiye ve IGF salgılanmasının artışına bağlanmıştır. Ayrıca yağ dokusu proinflamatuar sitokin, seks hormon artışı sağlayarak ve hipoksi oluşmasına neden olarak de tümörün başlamasına ve ilerlemesine öncülük eder (68). Kadınlarda tümörlerin %4,1'inin ve erkeklerde tümörlerin %2,5'nin kilo artışı ile uyumlu olduğu bulunmuştur. Dobbins ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yayımlanan bir meta-analizde obezite ile erkeklerde görülen 11 kanser türünün 5'inin ve kadınlarda görülen 13 kanser türünün 8'inin istatiksel olarak anlamlı bir pozitif korolasyona sahip olduğu gösterilmiştir. Erkeklerde kolon, böbrek, pankreas, malign melanom ve safra kesesi kanserleri ile kadınlarda kolon, böbrek, pankreas, endometrium, meme (menopoz sonrası), özefagus, safra kesesi kanserleri ve lösemi ile ilişkilendirmişlerdir. Obezite ile multiple myelom, rektum ve tiroid kanseri, Non-Hodgkin lenfoma arasında pozitif bir ilişki gösterilmemiştir (69).

j. Solunum Yolu Hastalıkları: Obezite; mekanik, hormonal, metabolik, inflamatuar, nörolojik ve diyet faktörlerinin etkisiyle akciğer homeostazını değiştirmesiyle uyku apnesi, astım, pnömoni, pulmoner hipertansiyon, akut respiratuar distres sendromu, hipoventilasyon sendromu gibi birçok solunum yolu hastalıkları için risk faktörüdür. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi hastalıkların da patogenezini karmaşık hale getirir. Mediastende ve abdominal bölgede yağ hücreleri birikmesine bağlı mekanik etkiler görülür. Diyaframı yükseltir, akciğerin

aşağıya hareketini kısıtlar, artmış plevral basınca neden olur. Yağ dokusu akciğer üzerine direkt etkili olan proinflamatuar sitokinleri ve hormonları salgılamaktadır (70).

k. Osteoartrit: Hareket kısıtlılığına yol açan ağrılı dejeneratif bir eklem hastalığıdır. İlerleyici eklem kıkırdağı kaybı, osteofit oluşumu, sinovit ve subkondral kemik sklerozu görülür. Obezite ile görülme oranı artar ve ileri yaşlı obezitesi bulunan hastaların üçte ikisinde dizlerinde osteoartrit saptanabilmektedir. Obezitede esas olarak eklemlerin yük taşımasına bağlı olarak görülmesinin yanında tam çözülemeyen mekanizma ile metabolik ve inflamatuar etkisi de bulunduğu düşünülmektedir (71).

l. Depresyon ve Psikolojik Bozukluklar: Obezite ruhsal bozukluklar ile bağlantılıdır. Psikologlar tarafından obezite *damgalama* olarak kabul edilmiştir. Depresyona neden olma mekanizması net bilinmemektedir ve damgalama nedeniyle sosyal izolasyon gelişebilmektedir. Sosyal izolasyon, vücut memnuniyetsizliği ve benlik saygısında azalma depresyonu tetikleyebilmektedir (72). Obezite ile depresyon arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Fakat anksiyete bozuklukları ile ilgili tutarsız veriler mevcut iken diğer psikiyatrik hastalıkları için veriler yetersizdir (3).

2.1.6. Tedavi

a. Yaşam Tarzı Değişikliği: Zorlu bir süreç olan obezite tedavisinde ilk etapta diyet içeriğinin değiştirilmesi ve egzersiz yapılması gibi yaşam tarzı değişikliklerine başvurulması öncelikli olarak önerilmektedir. Yaşam tarzı değişikliğinin kiloyu azalttığı, obeziteye bağlı komorbiditilerin gelişmesini önlediği veya tedavi ettiğini gösterilmiştir (73). Obezite tedavisinde farklı diyetler mevcuttur ve kişiye özel belirlenmesi gerekmektedir. Diyetler başlıca; düşük kalorili, çok düşük kalorili, yüksek proteinli, düşük karbonhidratlı, düşük yağlı, düşük glisemik indeksli, akdeniz tipi diyet olarak sınıflandırılabilir (3).

Yaşam tarzı değişikliğinde ikinci olarak ise yapılan egzersinin kilo verme üzerine çok büyük etkisi bulunmaktadır. Yapılan egzersizin çeşidi, süresi, sıklığı ile etkileri farklılık göstermektedir. Düzenli yapılan egzersizin negatif enerji dengesi oluşturarak vücut ağırlığının azalmasına, yağ kaybına ve mevcut kilolun korunmasına etkili

olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Egzersiz kilo kaybına neden olmasa bile obezitenin komplikasyonlarını hafifletme potansiyeli vardır (74).

b. Medikal Tedavi: Obezitenin geniş bir popülasyonu etkilemesi üzerine tedavisi için yapılan çalışmalar artmış olup geliştirilen ilaçlar artmaktadır. Başlanan ilaç kişiye özel olarak seçilmelidir. İlaç başlandıktan sonraki 3 ile 6 ay zaman diliminde %5 kilo kaybı sağlanmış ise tedavi başarılı kabul edilir. Tedaviye devam edilirse 1 yılda %10, 2 yılda %15 kilo kaybı etkin tedaviyi gösterir. Eğer 2 yılın sonrasında yaşam tarzı değişikliği ile verilen kilo korunabilecek veya kilo vermeye devam edebilecek ise medikal tedaviye ara verilmesi düşünülmelidir. Medikal tedaviler içerisinde ise sadece orlistat ve liraglutid ülkemizde bulunmaktadır (3).

- **Orlistat:** Selektif olarak gastrointestinal ve pankreatik lipaz inhibisyonu ile etki göstermektedir. Bağırsakta gerçekleşen trigliserid hidrolizini ve yağ asidi emilimini inhibe eder. Bu mekanizma ile yağ emiliminin üçte birini engeller. İştahı azaltmadan kalori emilimini azaltarak etki sağlamış olur (75). Medikal tedaviler içerisinde iştah mekanizmalarına etkisi bulunmayan tek obezite ilacıdır. Orlistat kullanımı; insülin direncinde, açlık kan şekerinde ve arteriyal kan basıncında azalma gibi parametrelerin iyileştirilmesinde de etkilidir. Mevcut olan tabletleri 60 ve 120mg olup günde 3 kere yemek sırasında alınması önerilir (76). Ülkemizde sadece 120mg'lık tabletleri mevcuttur (3).

Orlistatın yan etkileri en büyük ölçüde gastrointestinal sistem ile ilgilidir. Kullananların yaklaşık %20'sinde fekal inkontinans, yağlı lekelenme ve yağlı dışkılama gibi gastrointestinal sistem komplikasyonları görülmektedir. Yağda çözünen vitaminlerin azalmasına neden olup destek tedavisi gereksinimi olabilmektedir. İlacın emilimi az olması kaynaklı güvenilir bir ilaçtır ve adölesan dönemde kullanılabilecek tek obezite ilacıdır. Karaciğer ve böbrek yetmezliklerinde, 65 yaş üzeri kişilerde kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Levotiroksin, warfarin, antiepileptikler, siklosporin gibi bazı ilaçların da emiliminde değişiklik yapabileceği için birlikte kullanılmalarında dikkatli olunmalıdır. Levotiroksin ile beraber kullanımlarında aralarına en az 4 saat konulması önerilir. Gebelikte, kolestazda ve malabsorpsiyon sendromlarında kullanımı kontrendikedir (3,76).

- **Liraglutid**: Tip 2 DM tedavisi için geliştirilmiş yeni dönem glukoz düşürücü ilaçlardan olup glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) reseptör agonistleridir.

Subkutan olarak uygulanarak hastalarda iştahı azaltması, enerji harcamasını arttırması ve doygunluk hissine sebep olması nedeniyle kilo düşürücü etkisi bulunmaktadır. HbA1c değerini %1,5'a kadar azaltıp vücut ağırlığında kullanılan doza bağlı olarak 1-3 kg düşüş sağlar. Glukoz düşürücü etkileri başlangıç glukoz seviyesine bağlıdır. Bu nedenli tip 2 DM hastası olmayan kişilerde kullanımda hipoglisemiye yol açmaz. Tip 2 DM hastası olanlarda da insülin ve sülfenilüre ile kullanımlarında hipoglisemiye neden olabilmektedir. Gastrointestinal sistem yan etkileri çok sık görülmekte olup hastalarda tedavi uyumsuzluğuna neden olabilmektedir. Kullanan hastalarda akut pankreatit gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır (77).

- **Lorkaserin:** Selektif olarak serotenin 2C reseptör antigonisti olup iştahın baskılanmasına neden olur. Avustralya, Brezilya ve Meksika gibi ülkelerde kullanılmaktadır. VKİ >30kg/m^2 olan veya ≥27 kg/m^2 olup en az bir tane obeziteye bağlı komplikasyonu bulunan hastalarda endikasyonu bulunmaktadır. Lorkaserinin 10 ve 20mg olmak üzere 2 farklı tablet formu mevcuttur. Bu tabletlerden 10mg'lık olanı günde 2 kez kullanılmakta iken 20mg'lık uzamış salınımlı form olan tablet günde 1 defa kullanılır. Gebelikte ve emzirme döneminde kullanımları kontrendikedir. Yan etkileri arasında karın ağrısı, ishal, böbrek yetmezliği, akut pankreatit bulunmaktadır (78).

- **Fentermin**: Atipik bir amfetamin analoğu olup merkezi sinir sisteminde norepinefrine agonist etki sağlayarak iştah baskılanmasına neden olan bir ilaçtır. Kahvaltıdan 1-2 saat önce alınır. Günlük dozu 15-30-37,5mg'dır. Kullanımının 12 haftayı geçmemesi önerilmektedir. Hipertiroidi ve glokom hastalarında, gebelik ve emzirme döneminde kontrendikedir. Monoamin oksidaz kullanan hastalarda veya 14 gün içerisinde kullanmış ise fentermin kullanımı kontrendikedir. Sinirlilik durumu, ağız kuruması ve uykusuzluk yan etkilerindendir (79).

- **Dietilpropion:** Noradrenalin salgılanmasına neden olan ve amfetamin benzeri etki göstererek iştah baskılayan bir ön ilaçtır. Sempatomimetik etkiye yol açar. Yan etkileri; ağız kuruluğu, uykusuzlık, çarpıntı, baş ağrısıdır. Bazı vakalarda ciddi kardiyavasküler olumsuz olay rapor edilmiştir. Kullanımı 12 aydan kısa süreli olmalıdır (80).

- **Fentermin/topiramat:** Bir antiepileptik ilaç olan topiramat ile fentermin kombinasyonu 2012 yılı itibari ile onay almış olup obezite ilacı olarak kullanıma girmiştir. Fentermin iştah baskılayarak kilo azalmasına yol açarken topiramatın bu yöndeki mekanizması net olarak bilinmemektedir. Kontrollü salınımlı bir kombinasyon ilaçtır. Başlanan hastalarda 14 gün boyunca 3,74/23mg günde 1 defa olarak başlanır, sonrasında günlük dozu 7,5/46mg'a yükseltilir. Maksimum doz olarak 15/92mg'a çıkılabilmektedir. Yan etkileri olarak kuru ağız, baş dönmesi, taşikardi, akut miyopati, kabızlık, başsönmesi sayılabilmektedir. Kontrendikasyonları izole fentermin kullanımındaki yan etkileri ile aynıdır (81).

- **Naltrekson/bupropion:** Nalktrekson, alkol bağımlılığında kullanılan bir opioid antagonisti olup bupropion, dopamin ve noradrenalin inhibisyonu sağlar. Bupropion ilk olarak antidepresan olarak geliştirilse de sigarayı bıraktırma endikasyonu ile kullanılmaktadır. Bu iki ilacın kombinasyon hali iştah baskılanmasına yol açmaktadır ve mekanizması net bilinmemektedir. Hipotalamusta açlık merkezini baskılamakta sinerjistik etkiye sahip oldukları varsayılmaktadır. Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmektedir. Kullanımında 12 haftada %5'ten az kilo kaybı varsa devamı önerilmez. Yan etkileri; bulantı, kusma, ishal, kabızlık, baş dönmesi, baş ağrısı, kuru ağız, uykusuzluk olarak sayılabilir. Kontrolsüz hipertansiyon, epilepsi, son dönem kronik böbrek yetmezliği, yeme bozukluğu olan hastalarda ve hamilelik veya emzirme döneminde kullanımı kontrendikedir (79, 82).

- **Diğer:** *Metformin;* obezite tedavisinde FDA onaylı bir endikasyonu bulunmayıp, kanıtlara dayanarak etkinlik ve güvenlik açısından sıklıkla kullanılan bir ajandır ve diğer kilo verme ilaçlarına göre daha avantajlıdır (83).

Metformin, Tip 2 DM tedavisinde birinci basamak tedavi olarak önerilen biguanid grubu anti-diyabetik ilaçtır. Günümüzde metformin sadece DM tedavisinde kullanılmakla kalmayıp; insülin dirençli obez hastaların kilo vermesinde, polikistik over sendrom tanısı olan kadınlarda yumurtlama oranını arttırmakta da kullanılmaktadır. Ayrıca metformin kullanmakta olan malignite hastalarında da daha uzun sağkalım süreleri olduğu gözlenmiştir. Birçok malignite türünün gelişmesi ve ilerlemesinde koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Etkilerini hem AMP ile aktive

olan protein kinaza bağımlı yolaklar ile hem de bu yolaklardan bağımsız mekanizmalar ile göstermektedir (84).

Metformin etki mekanizmaları karmaşık olup hala tam olarak netliğe kavuşturulamamıştır. Karaciğer hedef organ olup ana etkisi glukoneogenezisin inhibisyonuyla karaciğerden glukoz sekresyonunu azaltmaktır. Bu durum kan glukoz seviyesinde düşme ile sonuçlanır. Ayrıca bağırsaktan glukoz emilimini yavaşlatır, periferde glukoz kullanımını arttırır. Diğer antidiyabetik ilaçlara göre nadir olarak hipoglisemi, vitamin B12 eksikliği, periferik nöropatiye yol açar. İştah kaybı, diyare, mide bulantısı, epigastrik ağrı yaygın yan etkileri arasındadır. İnce bağırsaklardan emilir fakat değişmeden idrarla atılır bu sebepledir ki metformin tedavisinde renal doz ayarlaması gerekmektedir. Renal fonksiyonları normal olan bireylerde çoklu dozlarda eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 5 saati bulmaktadır (84).

Obezitesi bulunan hastalarda sıklıkla insülin direnci görülmektedir. Metformin insülin duyarlılığının artmasına neden olarak ve dolaşımdaki insülin düzeylerini azaltıp kilo kaybına etki göstermektedir. Ayrıca metformin kullanımı insülin direnci nedeniyle oluşan tokluk hipoglisemiyi hafifletir. Böylece hipogliseminin sebep olduğu açlığı ve karbonhidrat yeme isteğini azalttığı öne sürülmüştür. Hem azalmış glukoz emilimi hem de glukoneogenezin inhibisyonu ile yağ dokuda depolanacak daha az glukoz bulunduğundan kilo vermeye yardımcı olur. Enerji metabolizmasını da arttırdığı yönünde veriler bulunmaktadır (83).

Yapılan birkaç deneysel çalışmalarda metforminin NAYKH tanılı hastalarda biyokimyasal veya histolojik açıdan yararlı olduğu gösterilmiştir. Bu durumun başlıca nedenleri glukoneogenezin inhibisyonu, yağ dokuda lipoliz inhibisyonula hepatik yağ asidi oksidasyonu artışı ve karaciğerde lipogenezi inhibisyonu sayılabilmektedir (85). Fakat NASH'da steatoz rezülüsyonu ve fibrozis üzerine etkisi gösterilememiştir (86).

c. Cerrahi Tedavi: Yaşam tarzı değişikliği ve/veya medikal tedavi uygulanmasına rağmen yeterli kilo kaybının sağlanamadığı durumlarda mide hacmini küçültmeye ve gıda alımını azaltmaya yönelik yapılan tedavilerdir. Amerika ve Avrupa kılavuzlarına göre; VKİ $\geq$ 40 kg/m^2 olan hastalar veya VKİ $\geq$35 kg/m^2 olup diyabet, hipertansiyon gibi obezite ilişkili en az bir tane komorbid hastalığın

eşlik ettiği hastalar bariyatrik cerrahiye uygun adaylardır. 65 yaş üstü ve 18 yaş altındaki obez hastalara önerilmemektedir. Sleeve gastrektomi, Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB), ayarlanabilir gastrik bant, biliopankreatik diversiyon (BPD) ± duedonal switch (DS) en sık kullanılan yöntemlerdendir (87).

- **Sleeve Gastrektomi:** Laparoskopik olarak midenin büyük kurvatur kısmından mide hacminin yaklaşık üçte ikisi çıkarılarak yapılan cerrahi işlemdir. Mide hacminin küçülmesiyle alınan gıda miktarında azalmaya yol açarken aynı zamanda midenin hormon salgılayan kısmının çıkartılmasıyla iştah azalmasında da etkilidir. Bu ameliyat sonrası hastalar kilosunun yaklaşık üçte birini kaybederler. İleride tekrar kilo alma riskleri olsa da çoğu hasta kilo vermeyi sürdürmektedirler. Ayarlanabilir gastrik banttan ise daha fazla RBYG operasyonundan daha az, kilo kaybına neden olduğu bilinmektedir (88).

Sleeve gastrektomi operasyonu sonrası majör komplikasyon oranı yaklaşık %0-6 arasındadır. Komplikasyonlar erken ve geç dönem komplikasyonlar olarak ayrılmaktadır. Kanama, sızıntı, dehidratasyon, semptomatik stenoz, derin ven trombozu, pulmoner emboli erken dönem komplikasyonlar arasında yer almakta iken yetersiz beslenme, stirktür, kilo alımı geç dönem komplikasyonlar olarak sayılabilmektedir (89).

- **Roux-en-Y Gastrik Bypass**: Komplike bir operasyon olarak bilinmektedir. Midenin proksimalinden 30 ml veya daha az bir hacimde küçük bir gastrik kese oluşturulur. Bu kese ile Treitz ligamanının 25-100cm distalinden jujenum parçası cerrahi olarak kesilerek gastrojejunostomi oluşturulur. Bu anastomoz ile Roux uzuvu oluşturulur. Biliopankreatik kanal gastrojejunostomi anastomozdan 75-150cm distaline Roux-en-Y konfigürasyonunda yeniden anastomoz edilir. Bu durumda gıda geçişinde mide kalıntısı, duodenum ve proksimak jejunum baypas edilmiş olunur. Ameliyattan sonra ilk yılda yaklaşık hastanın kendi kilosunun %60-70'ini vermesi beklenmektedir. Enterik sızıntı, kanama, gastrointestinal obstrüksiyon, derin ven trombozu ve pulmoner emboli başlıca komplikasyonları olarak sayılabilmektedir (90).

- **Ayarlanabilir Gastrik Band**: Gastroözefagial bileşkenin 1-2cm altına ayarlanabilir band konularak yapılmaktadır. Üst tarafta kalan mide poşunun erken dolması ile tokluk hissi oluşturarak restriktif etki ile kilo kaybına eden olur. Bu

yöntem uygulaması en az karmaşık olan ve postoperatif erken dönem komplikasyon oranı en düşük olan yöntemdir. Fakat son 10 yılda yapılma sıklığı düşüş göstermekte olup en az kullanılan prosedür haline gelmiştir. İlk yılda kilosunun %40-50'sinin kaybına neden olmaktadır (91).

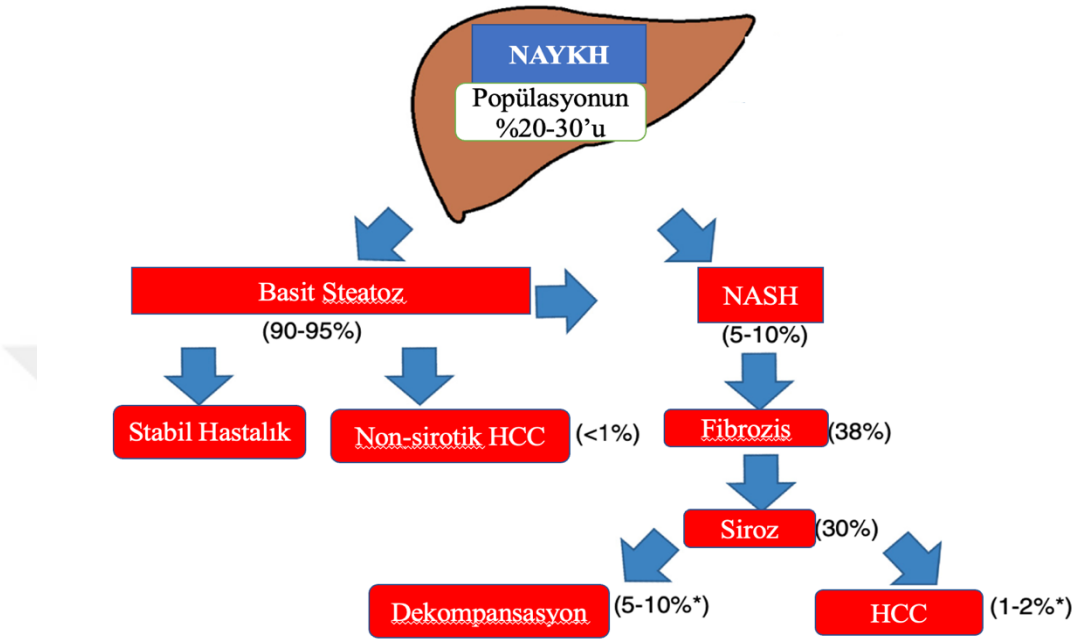
- **Biliopankreatik Diversiyon ± Duedonal Switch**: Biliopankreatik diversiyon (BPD) tek başına yapılabileceği gibi duedonal switch (DS) ile birlikte de yapılabilmektedir. Biliopankreatik diversiyon temel olarak mide distalinden distal ileuma geçiş ile distal gastrektomiyi içermekteyken DS ise mide pilorunun korunduğu büyük kurvatür rezeksiyonu ve duodenum ile ileum arasındaki distal baypsstan oluşur. Duedonal switch, gastrik boşalmayı geciktirmek adına ilave edilebilmektedir. Dünya çapında yapılan bariyatrik cerrahiler arasında %1'den az yer kaplamaktadır (92).

2.2. NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI VE KARACİĞER FİBROZİSİ

2.2.1 Tanımı ve Epidemiyoloji

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH); histolojik veya radyolojik olarak tanımlanan; aşırı alkol tüketimi, kronik viral hepatit, otoimmun hepatit, ilaç gibi sekonder nedenlerle açıklanamayan karaciğerde aşırı yağ birikimi olarak tanımlanır. Non-alkolik olarak değerlendirebilmek için alkol kullanımının erkeklerde <30 gr/gün, kadınlarda <20 gr/gün olmalıdır. Bir ekartasyon tanısıdır. Başlıca obezite olmak üzere metabolik sendromun diğer bileşenlerinin de görülme oranının artmasıyla prevalansı artış göstermektedir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı; basit yağlanma ve NASH olarak 2 başlığa ayrılabilmektedir. Basit yağlanma; histolojik olarak inflamasyon ve hücre hasarı olmayan yağ birikimi olarak tanımlanır. Histolojik olarak karaciğer inflamasyonu, hepatoselüler balonlaşma ve hücre hasarı oluşması ile NASH gelişmektedir. Net veriler elimizde olmasa da dünyanın zengin bölgerinde, batılı bir diyet tarzı bulunan toplumlarda %20-30'unda NAYKH, %2-3'ünde NASH olduğu düşünülmektedir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve özellikle NASH fibrozise neden olup siroz ve sonrasında da HCC'ye neden olma potansiyeline sahiptirler (93,94). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı seyri Şekil-3'te (95) gösterilmiştir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı insidansı son yıllarda

genç erişkinler arasında 5 katına çıkmıştır. Gelecek 10 yıl içinde karaciğer transplantasyonlarının önde gelen endikasyonlarından olacağı tahmin edilmektedir (93,94).



Şekil 3: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı seyri

NAYKH: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, NASH: Non-alkolik steatohepatit, HCC: Hepatoselüler karsinom

2.2.2. Patogenez

İnsülin direnci, santral obezite ve diyabet hepatik steatoz oluşması için önemli risk faktörlerindendir. Non-alkolik steatohepatitte mevcut olan inflamasyon ve fibrozis gelişiminden sorumlu etmenler net olarak açıklanamamıştır (96).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkili çeşitli gen analizleri yapılmıştır. PNPLA (patatin benzeri fosfolipaz alanını içeren protein 3'ü kodlar) ve TM6SF2 (transmembran 6 süper aile üyesi 2'yi kodlar) gibi genetik varyantlar ile NAYKH prevalansı ve şiddetinin ilişkili olduğu gösterilmiştir (97).

Patogenezde yaygın olarak kabul görmüş 2 tane hipotez mevcuttur. Bunlar iki vuruş hipotezi ve çoklu vuruş hipotezidir. İki vuruş hipotezi daha basittir ama

meydana gelen metabolik değişiklikleri açıklamakta yetersiz olduğundan günümüzde geçersiz sayılmaktadır. Bu hipotezde ilk vuruş yüksek yağlı diyet, sedanter yaşam tarzı, obezite ve insülin direncine bağlı olarak karaciğerde yağ dokusu birikmesidir. Bu durum karaciğeri ikinci vuruş için duyarlı hale getirir. İnflamatuar kaskat ve fibrojenezi aktive eder (ikinci vuruş). Çoklu vuruş hipotezi NAYKH patogenezinde daha doğru bir açıklama sağlar. İnsülin direnci, yağ dokusundan salınan hormonlar ve sitokinler, bağırsak florası, beslenme faktörleri, genetik gibi etkenler çoklu vuruş hipotezinin parçalarını oluşturmaktadır. İnsülin direnci, steatoz gelişmesinde önemli faktörlerden biri olup yağ dokusu lipolizinin bozulmuş inhibisyonundan ve artmış hepatik de novo lipogenezden sorumludur. Bu durum karaciğere yağ asidi girişinin artması ile sonuçlanır. Ayrıca bağırsak florasının da değişmesi daha fazla yağ asidi üretilmesine, ince bağırsak geçirgenliğinin artmasına ve sonuç olarak yağ asidi emiliminin artmasına, inflamatuar yolların aktivasyonuna yol açar. Yağ dokusu tarafından IL-6 ve TNF-a gibi proinflamatuar sitokinlerin de dolaşıma salınması inflamasyonun başlamasında etkilidir. Ayrıca NASH patogenezinde apaptoz sinyal kinaz-1, map kinazlar ve nükleer faktör kappa B (NF- κB) gibi sitokinler de güçlü inflamasyon araçlarıdır. Yağ karaciğerde trigliserit olarak birikmektedir. Oluşan lipotoksisite ile oksadatif stres gelişir ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, reaktif oksijen metabolitleri üretimi, endoplazmik retikulum stres ile ilgili mekanizmalar aktive olur. Sonucunda hepatosit hasarı, apaptozis ve fibrozis görülür (95).

Oluşan inflamasyon başta IL-6, TNF-a ve Toll benzeri reseptör (TLR4) aktivasyonu yoluyla karaciğerde makrofaj hücresi olan Kupper hücrelerini aktive ederler. Kupper hücrelerinin aktivasyonunun hepatik steatoza katkıları mevcuttur. Karaciğerde ekstraselüler matris proteinlerinin ana kaynağı olarak bilinen hepatik stellat hücreler de fibrozis gelişiminin ana aracıları olarak kabul edilmektedir. Hepatositlerde lipit birikimi, dönüştürücü büyüme faktörü beta (transforming growth factor-TGF-b) tarafından ekstraselüler matris gen ekspresyonu sağlamak amacıyla diğer mediatörlerle birlikteaktive olan profibrinojeniik hepatik stellat hücre yanıtını tetikleyebilmekedir (98).

Adipoz doku subkutan birikmeye meyilli olsa da genişlemesi açısından sınırlı kapasitede olduğundan visseral birikim de görülmektedir ve bu birikim daha çok

metabolik bozukluklarla ilişkilendirilmektedir. Karaciğer, kas, pankreas gibi ektopik organlanda da birikim görülerek insülin direnci, NASH, diyabet riskini arttırır (99).

Türkiye'de 2018 yılında yayınlanan NASH çalıştayı sonuç raporunda belirtilen etyopatogenezde rol oynayan etmenler (86):

- Kolesterol fazlalığı
- Doğmuş yağdan zengin diyet
- Şilomikron fazlalığı ve karaciğerden Apo B100ile VLDL taşınmasındaki bozukluk
- Fruktoz aşırı alımı
- Genetik etkenler
- Farnesoid-X reseptöründe azalma
- Transmembran G protein bağlı reseptör-5 (TGR-5)'de azalm
- Sterol-düzenleyici element bağlayıcı protein 1c artışı
- İnsülin direnci
- PPAR-alfa ve PPAR-gama işlev bozukluğu
- Obezite
- De novo lipogenez artışı
- Yağ dokusundan lipoliz artışı
- Serbest yağ asidi peroksizomal oksidasyonunu azaltan durumlar
- Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu
- Bakteriyel endotoksinler, lipopolisakkaritler
- Karaciğer X reseptör ekspresyo değişikliği
- Karaciğerde demir miktarı artışı
- Oksidatif stress
- Adiposit disfonksiyonu/ adipokinler ve sitokinler (IL-6, IL-8, TNF-a, adiponektin)

2.2.3. Tanı Yöntemleri

Hem NAYKH hem de NASH hastalık ileri düzeye gelene kadar genellikle asemptomatik seyrederler. Hastaların çoğunluğu ileri evrede tanı alır. Karaciğer biyopsisi tanıda ve prognoz takibinde altın standarttır. Fakat invaziv yöntem olduğundan komplikasyon riski mevcut olup non-invaziv yöntemler geliştirilmiştir.

Bu non-invaziv yöntemler fibrozis veya sirozu ekarte etmek için kullanılabilmektedirler (100).

Şüphelenilen hastalarda ilk bakılması gereken AST ve ALT düzeyleridir. Normal düzeyde olmaları hastalığı dışlamazken genellikle 2 ile 5 kat arası yükselme veya AST/ALT<1 olması beklenir. İleri fibrozis ve siroz gelişen olgularda AST/ALT oranı 1'in üstüne çıkabilmektedir. Alkalen fosfataz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) düzeylerinde de 2-3 kat artış olabilmektedir (86).

Hepatik steatoz varlığını belirlemek adına ultrason ilk basamak tetkiklerdendir. Steatoz için %60-94 sensitivite ve %66-97 spesifisiteye sahip olup kolay bulunabilinen, düşük maliyetli olduğundan birinci basamak tanı testi olarak önerilmektedir. Yağlı karaciğer ultrasonda tipik olarak parlak görünür. Steatoz karaciğerin %30'undan fazla olduğunda hepatik lipit birikimine bağlı olarak akustik ara yüzlerin artmasına bağlı parlak görünüm oluşur. Ultrason; kişiye bağımlı oluşu, inflamasyon ile fibrozis tanısını koyamaması ve bu nedenli NAYKH ve NASH ayrımı yapamaması, %20 altında steatoz olduğunda saptayamaması, VKİ>40kg/m^2 olduğunda duyarlılığının azalması gibi zayıflıkları mevcuttur (101).

Alternatif görüntüleme yöntemleri olarak elastografi, tomografi ve manyetik rezonans (MR) ile proton yoğunluğu yağ fraksiyonu ölçümü sayılabilmektedir. Elastografi ultrason veya MR ile yapılabilmekte olunup karaciğer sertliğini kantitatif olarak ölçer. Bu ölçüm tahmini fibrozis derecesi hakkında bilgi vermektedir. Tomografi; kontrastsız çekim ile tercih edilir ve ultrasondan daha iyi bilgi verir. Günümüzde kullanımı yaygın olmasa da MR ile proton yoğunluğu ölçümü steatozu göstermekte en hassas görüntüleme yöntemidir. Bu görüntüleme yöntemleri de ultrasonda da olduğu gibi inflamasyon ve fibrozis tanısı koymakta yeterli değildirler (101).

Hepatik steatoz varlığı gösterildikten sonra NAYKH tanısı konulabilmesi için dışlama kriterlerine bakılması gerekmektedir. İlk olarak günlük alkol kullanımı sorgulanmalıdır. Erkeklerde <30gr/gün, kadınlarda <20gr/gün olması gerekmektedir. Amiodoron, kortikosteorid, antiretroviral, valproat gibi ilaçların da kullanımı dışlanmalıdır. Ayrıca viral hepatit, otoimmun karaciğer hastalığı, Wilson hastalığı, kalıtsal metabolik hastalıklar, aşırı demir yüklenmesi, gebelik ekarte edilmesi durumlar arasındadır (101).

Karaciğer biyopsisi steatohepatit tanısı ve evrelemesi, siroz teşhisinde altın standart tanı yöntemi olma özelliğini korumaya devam etmektedir. Prognoz hakkında ve tedavi yönetiminde önemli bilgi vermektedir. Biyopside steatoz, perisinüzoidal fibrosiz, lobüler inflamasyon ve hepatosit balonlaşma seviyelerini bakılarak NAYKH'de Kleiner sınıflaması kullanılabilir. Fibrozis skoru 0-4, aktivite skoru 0-8 olarak puanlandırılır. Fibrozis skoru 2-4 olması klinik olarak anlamlı, 3-4ileri fibroz olarak kabul edilir (102).

Sadece biyopsi NAYKH ve NASH ayrımı ile yapılabilmektedir. İnvaziv bir yöntem olduğundan her hastaya yapılması mümkün değildir. Fibrosiz açısından yüksek risk taşıyan hastalarda, AST ve ALT düzeyinde 6 aydan uzun süren kalıcı 1.5 kat yükseklikte diğer eşlik edebilecek hastalığın ekartasyonu açısından biyopsi düşünülmelidir. Görüntüleme ve fizik muayene ile siroz tanısı kesin ise biyopsiye gerek yoktur (102).

Karaciğer biyopsisi invaziv yöntem olması nedeniyle kanama, ağrı gibi morbidite ile mortaliteye sahip olması, maliyeti yüksek olması nedeniyle fibrozisi değerlendirmek amacıyla çok sayıda invaziv olmayan teknik geliştirilmiştir. Serum biyomarkerları ve radyolojik markerlar olarak ikiye ayrılmaktadırlar. Radyolojik markerlar transient elastografi (FibroScan^{TM}), akustik radyasyon kuvvet impulsu, manyetik resonans elastografi olarak sayılabilir. Serum biyomarkerları başlıca AST/ALT oranı (AAR), Fibrozis-4 (FIB-4), AST-trombosit oranı (APRI), Fibrotest, HepaScore, NAFLD fibrozis indeksi, BARD skor, yaş-trombosit indeksi (API) sayılabilmektedir (103).

FIB-4 indeksi yaş, trombosit sayısı, AST ve ALT kullanılarak hesaplanmaktadır. Hesaplanması AST(IU/L) x Yaş (yıl) / trombosit sayısı (10^9 / L) x [ALT (IU/L)]$^{1/2}$ şeklinde yapılmaktadır (104). Çalışmalarda FIB-4 indeksi için 1,3'ün altında olmasının fibrozis açısından yaklaşık %90 negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (105).

APRI fibrozisin tahmini için kullanılan başka bir biyobelirteç olup, [AST(IU/L)/ normalin üst sınırı (40IU/L)] / trombosit sayısı (10^9) x100 formülünden hesaplanır (103).

API skoru ise yaş (yıl) ve trombosit (10^9) sayısı ile hesaplanır. Yaş (yıl) <30=0; 30–39=1; 40–49=2; 50–59=3; 60–69=4; ≥70=5 puanlama yapılır. Trombosit

sayısı (109/L) ise: ≥225=0; 200–224=1; 175-199=2; 150–174=3; 125–149=4; <125=5 şeklinde puanlanır. Toplamları 0-10 arasında değişir. Sonuçlar 0-2: fibrosiz yok veya minimal fibrozis, 3-5: birkaç septa oluşumu ile hafif fibrozis, 6≥: orta-şiddetli fibrozis olarak gruplandırılır (13).

BARD skoru da 3 değişkenin toplamından hesaplanır. Bunlar VKİ, AST-ALT oranı ve diyabet varlığıdır. VKİ ≥ 28 olması ve diyabet varlığı birer puan getirmekte iken AST/ALT oranı ≥ 0.8 olması 2 puan getirmektedir. Skorlamada 2 veya daha yüksek değerler ileri derecede fibrozis ile ilişkilendirilmektedir (104).

2.2.4. Tedavi

Yüksek oranda prevalansa sahip olmasına rağmen, NAYKH ve NASH için günümüzde onaylanmış bir tedavi bulunmamaktadır. Tedavideki amaç mortaliteyi azaltmak ve siroza dönüşümü önlemektir. Bu yönde tedaviler yaşam tarzı değişikliği ve farmakolojik tedavilerdir. Yaşam tarzı değişikliği olarak fiziksel aktivite, egzersiz, kalori kısıtlaması, sigaranın bıraktırılması sayılabilmektedir (106). Egzersize yanıt olarak anti-inflamatuar etkileri bulunan endojenlerin üretildiği gösterilmiştir. Bu sebeple haftada 3 gün 20-60 dakika arası orta yoğunlukta fiziksel aktivite önerilmektedir. Aşırı kilolu ve obezitesi bulunan hastalarda NAYKH veya NASH eşlik etmesi halinde başlangıç olarak haftada 1kg kayıp önerilmektedir. Kilo kaybının histolojik olarak NAYKH ve NASH üzerinde etkisinin olduğunun steatozu azalttığı düşünülmektedir (107,108).

Farmakolojik tedaviler; insülin duyarlaştırıcılar, antioksidanlar, lipotoksisiteye etkili ilaçlar, nükleer transkripsiyon faktörlerini modüle edenler, gastrointestinal hormonlar (inkretinler), sitokinler, bariatrik cerrahi, bağırsak mikrobiyomu olarak sekiz ana başlık altında toplanmaktadırlar.

- **İnsülin duyarlaştırıcılar:** Tiazolidindionlar, Metformin
- **Antioksidanlar:** Vitamin E, Pentoksifilin
- **Lipotoksisiteye etkili ilaçlar:** kolesterol düşürücü ilaçlar
- **Nükleer transkripsiyon faktörlerini modüle edenler:** Farnesoid X reseptörü agonistleri (Obetikolik Asid, Tropifexor), Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör (PPAR) aganostleri (Elafibranor, Sarogliazar), Tirodi hormon reseptör agonistleri (Resmetirom) (THR-beta; karaciğerde yüksek oranda eksprese edilip

NASH patogenezinde hasar gören metabolik yolakların düzenlenmesinde rol oynar.)

- **Gastrointestinal hormonlar (inkretinler):** Glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) agonistleri
- **Sitokinler:** TNF-alfa inhibitörleri (Talidomid), TGF-beta inhibitörleri (Cenicviroc-kemokin reseptör2/5 inhibitörü), IL-11 inhibitörleri
- **Bariatrik cerrahi**
- **Bağırsak mikrobiyomu** (fekal mikrobiyata transplantasyonu) (106)

Yapılan son çalışmalarda düzenli kahve tüketiminin artan hepatik lipogenezi azalttığı gösterilmiştir. Kafeinin PI3K/Akt yolunu inhibisyon etkisi ile geliştiği düşünülmektedir. Primer karaciğer kanseri riskinde düşüşe neden olabilmektedir (109).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ocak 2017-Aralık 2021 tarihleri arasında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Endokrin ve Metabolizma, İç Hastalıkları ile Obezite Cerrahisi Polikliniklerine başvuran DM tanısı olmayan 203 obezitesi bulunan hasta dahil edildi. Hastalar medikal tedavi olarak orlistat, orlistat ve metformin beraber kullananlar, cerrahi tedavi olarak da sleeve gastrektomi olanlar şeklinde 3 gruba ayrıldı. Bu 3 gruptaki hastalar retrospektif olarak taranıp yaş, cinsiyet, ek hastalık, boy, kilo, VKİ bilgileri ve karaciğer fibrozisini değerlendirmek için FIB-4, APRI, BARD, API indeksleri için gerekli parametreler toplandı ve hesaplandı. Tedavinin 3. ayı ve 6. ayı için de aynı parametreler toplandı. Bu veriler hem grupların gruplar arası hem de kendi içlerinde değerlendirildi. Kullanılan indekslerin hesaplanması Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Çalışmada kullanılan karaciğer fibrozis indekslerinin hesaplanması

FIB-4	AST(IU/L) x Yaş (yıl) / trombosit sayısı (10^9 / L) x [ALT (IU/L)]$^{1/2}$
APRI	[AST(IU/L)/ normalin üst sınırı (40IU/L)] / trombosit sayısı (10^9) x100
API	Yaş (yıl) <30=0; 30–39=1; 40–49=2; 50–59=3; 60–69=4; ≥70=5 Trombosit sayısı (109/L) ise : ≥225=0; 200–224=1; 175-199=2; 150–174=3; 125–149=4; <125=5
BARD	VKİ ≥ 28 :1 puan Diyabet tanısı olması : 1 puan AST/ALT oranı ≥ 0.8 : 2 puan

FIB-4: Fibrozis-4, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz APRI: AST-trombosit oranı, API: Yaş-trombosit indeksi, BARD: vücut kitle indeksi, AST-ALT oranı, Diyabet tanısı, VKİ: vücut kütle indeksi,

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş üstü
- 65 yaş altı olması
- Vücut kitle indeksinin 30kg/m^2 üstünde olması
- Herhangi bir medikal veya cerrahi tedavi almış olması

Dışlama kriterleri:

- 18 yaş altı
- 65 yaş üstü olması
- VKİ 30kg/m^2 altında olması
- DM tanısı olması
- Kronik veya akut karaciğer hastalığı olması
- Hepatotoksik ilaç kullanım öyküsü olanlar
- Solid veya hematolojik malignite tanısı olması
- İmmun Trombositopenik Purpura tanısı olması
- Gastrointestinal hastalığı bulunanlar
- Gebe veya emziren kadınlar
- Alkol ve madde bağımlısı olması
- Dosyasında bilgi eksikliği olması
- Klinik takibe devam etmeyenler

a. İstatistiksel Analiz

Verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma sahip olmayan bağımlı grup kıyaslamalarında Friedman testi uygulanmıştır. Friedman testi sonucunda anlamlı çıkan sonuçların post-hoc kıyaslamaları Bonferroni testi ile yapılmıştır. 3 bağımsız grup arasındaki değişkenlerin kıyaslanmasında ise Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Anlamlı çıkan değişkenler için post-hoc kıyaslamalar Dunn testi ile yapılmıştır. Normal dağılım göstermeyen nümerik verilerin tanımlayıcı istatistikleri medyan(min-max) olarak, kategorik veriler ise n (%) olarak açıklanmıştır. Tüm istatistiksel karşılaştırmalar IBM SPSS Statistics 28.0 programında α=0.05 anlamlılık seviyesi ve %95 güven düzeyinde analiz edilip raporlanmıştı

b. Etik Kurul

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulundan 2021.10.275 sayılı karar ile 27.10.2021 tarihinde onay almıştır.

4. BULGULAR

Çalışmada 18-65 yaş arası obezite tanılı 380 hasta tarandı. Bu hastaların 45 tanesinde DM tanısı olması, 60 tanesinin takiplerinde eksiklik bulunması ve 72 hastanın da diğer dışlama kriterlerinden birine dahil olması nedeniyle 203 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 38.83±10.74 yıl tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen 203 hasta 3 gruba ayrıldı. Bu gruplar; %35 (n=71)'i orlistat kullanan grup, %29.6 (n=60)'sı orlistat ve metformin kombine tedavisi alan grup ve %35.5 (n=72)'i sleeve gastrektomi operasyonu yapılan grup idi. Grup bazında demografik veriler Tablo-3'te gösterilmiştir.

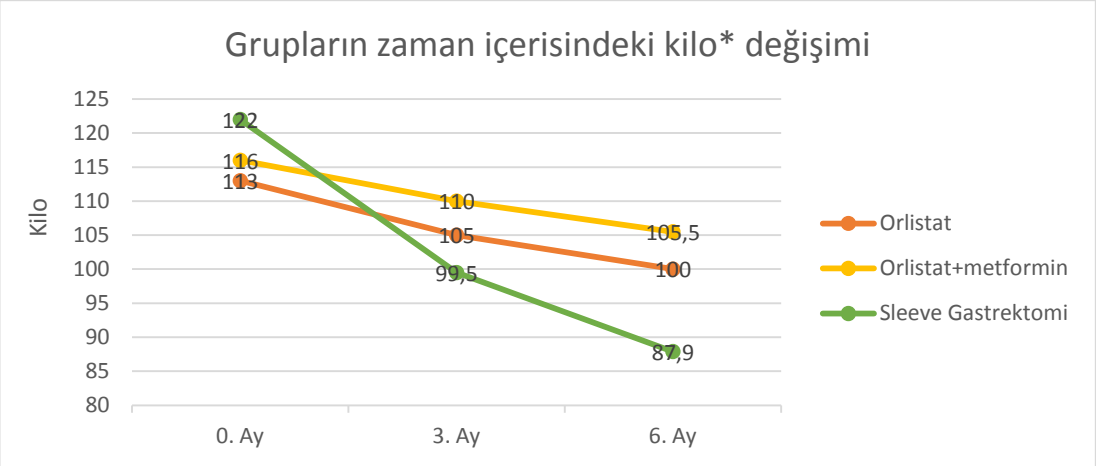
Tablo 3: Genel ve Gruplara göre Tanımlayıcı İstatistikler

	Genel Dağılım			**Gruplara Göre Dağılım**	
	(n=203)	**Orlistat[1] (n=71)**	**Orlistat+Metformin[2](n=60)**	**Sleeve Gastrektomi[3] (n=72)**	**p-value**
Yaş	38.83±10.74 (min: 18-max:65)	42.27±10.91 (min:22-max:65)	40.30±11.15 (min:18-max:65)	34.22±8.51 (min:18-max:52)	**<0.001** 1-2: 0.819, **1-3:<0.001, 2-3:0.002**
Cinsiyet					
Kadın	184(%90.6)	65(%91.5)	55(%91.7)	64(%88.9)	0.817
Erkek	19(%9.4)	6(%8.5)	5(%8.3)	8(%11.1)	
Ek Hastalık					
Var	70(%34.5)	24(%33.8)	27(%45)	19(%26.4)	0.080
Yok	133(%65.5)	47(%66.2)	33(%55)	53 (%73.6)	

*Kategorik veriler frekans(yüzde), nümerik veriler ortalama±standart sapma(min-max) olarak açıklanmıştır

Çalışmamızda hastaların gruplar arası yaş ortalaması dağılımına bakıldığında değerlendirildiğinde orlistat, orlistat ile metformin kombine tedavi alan ve sleeve gastrektomi operasyonu uygulanan gruplarda sırasıyla 42.27±10.91, 40.30±11.15, 34.22±8.51 yıl olarak saptandı. Sleeve gastrektomi operasyonu uygulanan hasta grubundaki yaş ortalamasındaki düşüklük diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla; p<0.001, p=0.002). Katılımcıların cinsiyet dağılımı incelendiğinde ise %90.6 (n=184)'sı kadın, %9.4 (n=19)'ü erkek idi. Cinsiyet dağılımı, tedavi grupları arası istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0.817). Hastaların %34.5 (n=70) 'inde ek hastalık vardı. Çalışmamızda her 3 grupta da komorbiditeler açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark gözlenmedi (p=0.080).

Gruplar kilo kaybı açısından değerlendirildiğinde her 3 grupta da 6. ayda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı kilo kaybı olduğu görüldü (p<0.001, p<0.001, p<0.001). Grupların zaman içerisindeki kilo değişimi şekilde gösterilmiştir. (Şekil-4)



Şekil 4: Grupların zaman içerisindeki kilo değişimi
*Veriler medyan değer olarak gösterilmiştir

Orlistat kullanan gruptaki hastalara ait veriler Tablo-4'te gösterilmiştir. Orlistat grubundaki hastalarda başlangıçtaki, 3. ve 6. aydaki kilo, VKİ ve API değerlerindeki düşüş anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla; p<0.001, p<0.001, p=0.007). FIB-4, APRI ve BARD skorlarının ise başlangıçtaki, 3. ve 6. aydaki değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (p>0.05).

Tablo 4: Orlistat Grubunda (Grup 1) 0-3-6. Ay kilo, VKİ, FIB 4, APRI, API, BARD** değerlerinin kıyaslanması

Değişken	0. Ay[a]	3. Ay[b]	6. Ay[c]	p-değeri	Post-Hoc p-değeri
Kilo	113(87-178.5)	105(80-148)	100(76.7-168)	**<0.001**	**a-b, a-c, b-c :<0.001**
VKİ	44.40(36.2-62.3)	42.20(35.4-55.1)	40.30(29-60.2)	**<0.001**	**a-b, a-c, b-c :<0.001**
FIB-4	0.56(0.14-1.25)	0.52(0.22-1.46)	0.52(0.17-1.34)	0.475	-
APRI	0.18(0.07-0.90)	0.18(0.10-0.87)	0.18(0.07-0.58)	0.631	
API	2(0-5) mean:1.82	2(0-4) mean:1.79	2(0-5) mean:1.78	**0.007**	**a-b:0.035**, **b-c:0.025**
BARD	3(1-3)	3(1-3)	3(1-3)	0.327	-

*p-değerleri Friedman testine ait p-değerleridir. Post-hoc p-değeri Bonferroni düzeltmeli p-değeridir. Veriler medyan(min-max) olarak açıklanmıştır. Anlamlı olup medyanı aynı olan gruplar için ortalama değerleri verilmiştir.

**VKİ: vücut kütle indeksi, FIB-4: Fibrozis-4, APRI: AST-trombosit oranı, API: Yaş-trombosit indeksi, BARD: vücut kitle indeksi, AST-ALT oranı, Diyabet mellitus tanısı

Orlistat ve metformin beraber kullanan hasta grubuna ait veriler Tablo-5'te gösterilmiştir. Bu hasta grubunda 3. ve 6. ayda kilo ile VKİ değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttu (sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.001$). FIB-4, APRI, API ve BARD indekslerinde ise başlangıçtaki, 3. ve 6. aydaki değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0.05$).

Tablo 5: Orlistat+Metformin Grubunda (Grup 2) 0-3-6. Ay kilo, VKİ, FIB-4, APRI, API, BARD** değerlerinin kıyaslanması

Değişken	0. Ay[a]	3. Ay[b]	6. Ay[c]	p-değeri	Post-Hoc p-değeri
Kilo	116(94.7-165)	110(85-151)	105.5(67-152)	**<0.001**	**a-b, a-c: <0.001 b-c :0.001**
VKİ	44.85(38.8-70.3)	42.70(34-68.9)	40.45(26.8-66.7)	**<0.001**	**a-b, a-c: <0.001 b-c :0.001**
FIB-4	0.46(0.17-1.33)	0.48(0.19-0.93)	0.48(0.17-1.66)	0.475	-
APRI	0.17(0.08-0.82)	0.17(0.10-0.67)	0.17(0.08-0.45)	0.631	-
API	2(0-4)	2(0-5)	2(0-7)	0.513	-
BARD	2(1-3)	1(1-3)	3(1-3)	0.327	-

*p-değerleri Friedman testine ait p-değerleridir. Post-hoc p-değeri Bonferroni düzeltmeli p-değeridir. Veriler medyan(min-max) olarak açıklanmıştır.

**VKİ: vücut kütle indeksi, FIB-4: Fibrozis-4, APRI: AST-trombosit oranı, API: Yaş-trombosit indeksi, BARD: vücut kitle indeksi, AST-ALT oranı, Diyabet mellitus tanısı

Sleeve gastrektomi operasyonu geçiren hasta grubu Tablo-6'da değerlendirilmiştir. Başlangıçtaki, 3. ve 6. aylardaki kilo, VKİ, FIB-4, APRI, API ve BARD skorlarının tümünün değişimi istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). İleri analiz yapıldığında kilo ve VKİ değerlerinin 0-3. ay, 3-6. ay, 0-6. ay arasındaki düşüşlerin bürün zaman dilimlerinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$).

FIB-4 skoru incelendiğinde 0-3.ay ve 0-6 aylar arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.009$, $p=0.035$). 3-6. aylar arasında ise azalma gösterdiği görüldü fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.005$).

APRI değerlerinde 0-3 ay arası artış vardı ancak bu artış anlamlı değildi (p>0.05). APRI skoru 0-6 ay arası ve 3-6 ay arasındaki periyotlarda ise istatistiksel olarak anlamlı düşüş görüldü (p=0.003, p<0.001).

API indeksinde ortalama değerlere bakıldı. Bu değerler 0-3. aylar ve 0-6. aylar arasında artış göstermekte olup bu artışların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla; p=0.006, p=0.007). API indeksindeki azalmanın görüldüğü 3-6. Ay periyodunda bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

BARD indeks incelendiğinde ise başlangıca göre 6. ayda indeksin artış gösterdiği ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (p<0.001). İleri incelemede anlamlılığın 0-6. ay ve 3-6. aylardaki değişimle ilişkili olduğu görüldü (sırasıyla; p=0.001, p=0.019).

Tablo 6 : Sleeve Gastrektomi Grubunda (Grup 3) 0-3-6. Ay kilo, VKİ, FIB 4, APRI, API, BARD değerlerinin kıyaslanması

Değişken	**0. Ay[a]**	**3. Ay[b]**	**6. Ay[c]**	**p-değeri**	**Post-Hoc p-değeri**
Kilo	122(96-174)	99.50(62.4-136.2)	87.90(57.6-127.1)	**<0.001**	**a-b,a-c,b-c: <0.001**
VKİ	46.55(39.6-58.2)	37.90(28.3-47.4)	33.70(24-43)	**<0.001**	**a-b,a-c,b-c: <0.001**
FIB-4	0.44(0.16-1.07)	0.54(0.20-1.81)	0.48(0.15-2.18)	**0.005**	**a-b:0.009, a-c:0.035**
APRI	0.18(0.09-1.13)	0.19(0.10-0.89)	0.15(0.07-1.00)	**<0.001**	**a-c:0.003,b-c:<0.001**
API	1(0-5) mean:1.11	1(0-6) mean:1.46	1(0-4) mean:1.33	**0.001**	**a-b:0.006, a-c:0.007**
BARD	3(1-3) mean:2.22	3(1-3) mean:2.54	3(1-3) mean:2.91	**<0.001**	**a-c:0.001, b-c:0.019**

*p-değerleri Friedman testine ait p-değerleridir. Post-hoc p-değeri Bonferroni düzeltmeli p-değeridir. Veriler medyan(min-max) olarak açıklanmıştır. Anlamlı olup medyanı aynı olan gruplar için ortalama değerleri verilmiştir.

**VKİ: vücut kütle indeksi, FIB-4: Fibrozis-4, APRI: AST-trombosit oranı, API: Yaş-trombosit indeksi, BARD: vücut kitle indeksi, AST-ALT oranı, Diyabet mellitus tanısı

Gruplar arasında 0-3-6 ay kilo, VKİ, FIB-4, APRI, API ve BARD değerlerinin değişiminin karşılaştırılmasına yönelik yapılan istatistiksel analiz sonuçları Tablo-7'de gösterilmiştir. Başlangıca göre 3. ayın değişimi Δ_1, 6. ayın değişimi ise Δ_2 olarak gösterilmiştir. Veriler incelendiğinde gruplar arasında kilo, VKİ, FIB-4 ve API değerlerinin Δ_1 ve Δ_2 değişim değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahipti ($p<0.05$). BARD ve APRI değerlerinde ise Δ_1 ve Δ_2 değişim değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi ($p>0.05$).

Yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı olan kilo, VKİ, FIB-4, API değerleri için ileri analiz yapıldı.

Bu analizlerde kilo ve VKİ değerlerindeki değişimlerde orlistat ve orlistat ile metformin beraber kullanan gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p=1.000$) Kilo ve VKİ azalışının sleeve gastrektomi olan grupta daha fazla olduğu görüldü, Δ_1 ve Δ_2 değişim değerlerinin ise orlistat ile sleeve gastrektomi, orlistat ve metformin beraber kullanan grup ile sleeve gastrektomi grupları arasında anlamlı bulundu ($p<0.05$).

İleri analizde FIB-4 indeksi incelendiğinde orlistat kullanan grupta azalma seyrinde iken orlistat+metformin tedavisi alan ve sleeve gastrektomi uygulanan gruplarında artış gösterdi. Gruplar arası yapılan incelemede Δ_1 değişim değerleri orlistat ile sleeve gastrektomi, orlistat ve metformin ile sleeve gastrektomi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla; $p<0.001$, $p=0.005$). Ayrıca Δ_2 değişim değerleri sadece orlistat ve sleeve gastrektomi grupları arasında anlamlı bulundu ($p<0.05$). Üçüncü ay sonunda başlangıca göre FIB-4 skorundaki artış en fazla sleeve gastrektomi uygulanan grupta görüldü.

API indeks sonuçları gruplar arası incelendiğinde ise değişkeninin Δ_1 değişim değerleri orlistat ile sleeve gastrektomi, orlistat ve metformin ile sleeve gastrektomi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla; $p<0.001$, $p=0.037$). Altıncı ayda görülen Δ_2 değişim değerleri orlistat ile sleeve gastrektomi grupları arasında anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Tablo 7: Gruplar arasında 0-3-6 ay kilo, VKİ, APRI, FIB-4, API ve BARD** skor değişimlerinin kıyaslanması

	Orlistat[1]	Orlistat+Metformin[2]	Sleeve Gastrektomi[3]	p-değeri	Post-hoc p-değeri
Kilo					
Δ_1	-8(-25/1)	-7(-23/3)	-23.40(-38.10/-9.50)	**<0.001**	1-2:1.000, **1-3: <0.001 2-3: <0.001**
Δ_2	-11(-30/1.40)	-11(-35.50/8.60)	-34.30(-51.20/-14.30)	**<0.001**	1-2:1.000, **1-3: <0.001 2-3: <0.001**
VKİ					
Δ_1	-3(-11.40/0.30)	-2.65(-8.90/1.20)	-8.50(-15.30/-3.60)	**<0.001**	1-2:1.000, **1-3: <0.001 2-3: <0.001**
Δ_2	-4.30(-11.80/0.40)	-4.65(-14.60/3.40)	-12.70(-20/-5.20)	**<0.001**	1-2:1.000, **1-3: <0.001 2-3: <0.001**
FIB-4					
Δ_1	-0.04(-0.50/0.62)	0.01(-0.73/0.18)	0.11(-0.46/0.79)	**<0.001**	1-2:1.000, **1-3:<0.001, 2-3:0.005**
Δ_2	-0.01(-0.43/0.38)	0.01(-0.91/0.83)	0.09(-0.74/1.11)	**0.003**	1-2:1.000, **1-3:0.003,** 2-3:0.070
APRI					
Δ_1	0.63/0.66)	0.002(-0.53/0.19)	0.006(-0.63/0.55)	0.179	-
Δ_2	-0.01(-0.32/0.09)	-0.009(-0.61/0.15)	-0.03(-0.83/0.38)	0.223	-
API					
Δ_1	0(-3/1)	0(-1/2)	0(-2/4)	**<0.001**	1-2:0.463, **1-3:<0.001, 2-3:0.037**
Δ_2	0(-2/1)	0(-2/3)	0(-2/3)	**0.004**	1-2:0.094, **1-3:0.003**, 2-3:0.937
BARD					
Δ_1	0(-2/2)	0(-2/2)	0(-2/2)	0.159	-
Δ_2	0(-2/2)	0(-2/2)	0(-2/2)	0.129	-

*Δ_1:3.ay-0.ay değişimi, Δ_2:6.ay-0.ay değişimi ifade eder. p-değerleri Kruskal Wallis testine ait p-değerleridir. Post-hoc p-değeri Dunn testine ait p-değeridir. Veriler medyan(min/max) olarak açıklanmıştır.

**VKİ: vücut kütle indeksi, APRI: AST-trombosit oranı, FIB-4: Fibrozis-4, API: Yaş-trombosit indeksi, BARD: vücut kitle indeksi, AST-ALT oranı, Diyabet mellitus tanısı

5. TARTIŞMA

Obezite ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı son yıllarda giderek artış göstermekte olup çağımızın pandemisi olarak görülmektedirler. Çok yönlü mekanizmalarla morbidite ve mortaliteye neden olmalarıyla önemli bir küresel sağlık ve sosyo-ekonomik sorun haline gelmişlerdir. Bu nedenle tanı, prognoz ve tedavileri üzerine yoğun çalışmalar devam etmektedir (57,110).

Karaciğer biyopsisi hepatik steatoz, NASH ve fibrozis için altın standart tanı yöntemi olmaya devam etmektedir (111). Ancak biyopsinin invaziv işlem olması, hastane yatışı gerektirmesi, maliyetinin fazla ve tekrarlanmasının güç olması, kanama gibi komplikasyonlara yol açabilmesi nedeniyle laboratuvar tetkiklerinden kolayca hesaplanabilen non-invaziv tanı metotları geliştirilmiştir (103). Çalışmamızda sadece orlistat, orlistat ve metformin tedavisi alan ve sleeve gastrektomi uygulanan hasta gruplarında karaciğer fibrozis tanısında yardımcı non-invaziv indekslerden olan APRI, FIB-4, API ve BARD indekslerini inceledik.

Çalışmamıza katılan hastaların dermografik verileri incelendiğinde yaş ortalamalarının orlistat, orlistat ve metformin tedavisi alan ve sleeve gastrektomi operasyonu uygulanan hasta gruplarında sırasıyla 42.27±10.91 yıl, 40.30±11.15 yıl ve 34.22±8.51 yıl olduğu görüldü. Sleeve gastrektomi operasyonu uygulanan hastaların yaş ortalaması diğer gruplara göre anlamlı derecede daha düşük bulundu. Çalışmamıza benzer şekilde Ignat ve arkadaşları tarafından yapılan bir klinik çalışmada sleeve gastrektomi uygulanan hastaların yaş ortalaması 35.2±9.4 yıl olarak bulunmuştur (112). Esmail ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da orlistat kullanımının karaciğer fibrozisi üzerine etkisi değerlendirilmiş ve orlistat kullanan gruptaki yaş ortalaması çalışmamıza benzer olarak 42.8±8.4 yıl olarak gösterilmiştir (113). Literatürdeki çalışmaların da (113,114) desteklediği şekilde cerrahi tedavi daha erken yaş grubunda obezite tedavisinde öncelikli tercih olarak görülmektedir. Bu durum, yaş ilerledikçe operasyona bağlı komplikasyon riskinin artışı ve hastalarda komorbid durumların daha fazla görülmesine bağlanabilir.

Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımı incelendiğinde ise anlamlı istatistiksel fark görülmedi. Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde ise kadın hastaların daha yüksek oranda obezite tedavisine başvurduğu gözlendi. Gökçel ve arkadaşları

tarafından 150 hasta ile obezite tedavisi için sibutramine, orlistat ve metformin kullanımıyla yapılan bir çalışmada bütün katılımcıların kadın olduğu görülmüştür (114). Yaklaşık 30.000 hastayı kapsayan 2011 ve 2016 yılları arasında yayınlanan 16 adet sleeve gastrektomi ile ilgili çalışma içeren bir meta-analiz incelendiği zaman çalışmalarda hastaların yüksek oranda kadın cinsiyet lehine olduğu tespit edilmiştir (115). Obezite ile ilgili yapılan çalışmalarda kadınların obezite tedavisi için medikal veya cerrahi tedaviye daha çok başvurmalarından dış görünüşlerine daha fazla önem verdikleri sonucu çıkarılabilmektedir.

Çalışmamıza katılan hastalar ek hastalıkları açısından incelendiği zaman 133 (%65.5) hastanın ek hastalık taşımadığı görüldü. Gruplar arasındaki dağılımı da istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızda gruplara göre kilo ve VKİ'de olan değişimler incelendiğinde sadece orlistat tedavisi alan grupta 6 ay içerisinde anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür. Üç ay sonunda ortalama kilo ve VKİ kaybı sırasıyla 8 kg ve 3 kg/m^2 iken 6. ay sonunda 11 kg ve 4.3 kg/m^2 olduğu görüldü. Benzer şekilde Yancy ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı bir çalışmada 65 orlistat kullanan kilo ortalaması 118kg olan obeziteli hasta 12 ay boyunca izlenmiş olup 6. ayda ortalama kilo kaybı 10.42 kg olarak bulunmuştur. Çalışmanın sonunda ise 12. ay sonunda ortalama kilo kaybının 9.42kg olduğu tespit edilmiştir (116). Orlistat kullanımı ile daha az kilo kaybının görüldüğü çalışmalar da mevcuttur. Toplak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada orlistat kullanımı ile 8. ay sonunda ortalama kilo kaybının yaklaşık 6 kg olduğu gösterilmiştir (117). Obezitenin farmakolojik tedavi yöntemlerinin incelendiği bir meta-analizde ise orlistatın plasebo ile karşılaştırıldığı 16 çalışma dahil edilmiştir. Bu çalışmalarda toplam hasta sayısı 10363 olup orlistat kullanımı plasebo grubu ile kıyaslandığında 12 ay sonunda 2.6 kg'lık kilo kaybının plaseboya göre istatsitiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuşyur (118). Bizim çalışmamızda kilo kaybının daha fazla görülmesi tedaviye başlangıç kilolarının daha yüksek ve çalışma sürelerinin farkına bağlanabilir. Ek olarak ilacın uzun dönem kullanımında tedaviye uyumsuzluğun arttığı düşünülebilir.

Orlistat ve metformin kombinasyon tedavisi uygulanan diğer grupta ise kilo ile VKİ'ndeki azalmada istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Üçüncü ay sonunda ortalama kilo ve VKİ değişimi sırasıyla 7 kg ve 2.65 kg/m^2 olarak tespit

edilirken 6. ay sonunda ise değişimler sırasıyla 11 kg ve 4.65 kg/m^2 idi. Orlistat kullanan grup ile karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sarı ve arkadaşları tarafından Akdeniz Üniversitesi'nde obezitesi bulunan hastalarla yapılan bir çalışmada metformin ve orlistat kombine kullanan 27 hasta ile sadece orlistat kullanan 30 hastanın kilo kayıpları kıyaslanmıştır. Çalışmada 4. ay sonunda ortalama kilo kaybının 4.8 kg olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda benzer şekilde 2 grupta da kilo kaybı görülmüş olup bu 2 grup arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (119). Farklı mekanizmalarla etki eden 2 ajanın birlikte kullanımının kilo üzerine sinerjik etkisi olabileceği düşünülse de çalışmalarda beklenenin aksine farklılık olmadığı gösterilmiştir.

Sleeve gastrektomi operasyonu uygulanan grup medikal tedavi verilen diğer iki grup ile kıyaslandığında 6 ay sonunda kilo ve VKİ düşüşü beklenildiği üzere daha fazla bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Çalışmamızda 3. ay sonunda ortalama kilo ve VKİ değişimi sırasıyla 23.4kg ve 8.5 kg/m^2 iken 6. ay sonunda 34.3kg ve 12.7 kg/m^2 olduğu görüldü. Salminen ve arkadaşlarının yaptığı SLEEVEPASS çalışmasında 121 sleeve gastrektomi uygulanan hasta 6 aylık periyodlarla takibe alınmıştır. Çalışmamıza benzer şekilde postoperatif 6. ayda ortalama VKİ düşüşü 11.5 kg/m^2 olarak tespit edilmiştir. Devam eden takiplerde 12. ayda ortalama VKİ değişimi 12.9 kg/m^2 olarak görülmüştür. (120) Obezitesi bulunan ama DM tanısı olmayan 221 hastanın sleeve gastrektomi operasyonu sonrasında ortalama VKİ değişiminin 12. ayda 12.15 kg/m^2 olduğu gösterilmiştir (121). McCarty ve arkadaşları tarafından 2008-2019 yılları arasında sleeve gastrektomi operasyonu uygulanan 28 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde 12 ay sonunda ortalama VKİ değerinin 11.31 kg/m^2 düştüğü gösterilmiştir (122). çalışmalarda farklı kilo kayıplarının görülmesi ameliyat protokolündeki değişikliklere, yapan cerrahi ekip tecrübesi ve becerisine, takip protokolü çeşitliliklerine, başlangıç kilo ile VKİ farklılıklarına bağlanabilmektedir.

Çalışmamızda her 3 grubu kendi içinde ve gruplar arasında non-invaziv fibrozis indekslerine göre kıyasladık. Literatürdeki çalışmalarda bu indekslerin genellikle ön planda hepatit ve siroz tanılı hastalarında değerlendirildiği gözlenmiştir. Obezite tedavisi için medikal ve/veya cerrahi tedavilerde bu indekslerin değerlendirilmesi açısından yeterli verinin kısıtlı olduğu görülmüştür.

En sık kullanılan noninvaziv fibrozis indeklerinden biri FIB-4'tür. Başlıca hepatit C enfeksiyonu olanlarda fibrozisi evrelemek için geliştirilen bu indeks ileri evre fibrozisi dışlamakta da kullanılmaktadır. FIB-4 skoru 1,3'ün altında olması % 90-95 negatif prediktif değere sahiptir (105). Literatürde ayrıca kilo verilmesini takiben FIB-4 indeksinin değişimlerini inceleyen makaleler de yer almaktadır. Brezilya'da 2021 yılında yapılan bir çalışmada sleeve gastrektomi uygulanan hastalarda preoperatif ve postoperatif 6. ayda karaciğer biyopsileri ile non-invaziv fibrozis indeksleri karşılaştırılmıştır. Non-invaziv fibrozis indeksleri olarak FIB-4 APRI, ve NAYKH skoru bakılmış ve sonucunda APRI ve FIB-4 skorlarının histolojik bulgularla iyi bir korelasyon sağladığı ve ileri fibrozis açısından yüksek negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir. Bu indeksler arasında fibrozisi en iyi yansıtanın indeksin FIB-4 olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca kullanılan tüm indekslerin ve karaciğer biyopsi sonuçlarının postoperatif 6. ayda gerileme gösterdiği saptanmıştır (123). Benzer şekilde başka bir çalışmada biyopsi ile NAYKH tanısı konmuş hastalarda FIB-4 indekslerinin fibrozisin şiddetini göstermekte etkin olduğu belirtilmiştir (124).

Bir başka non-invaziv fibrozis indeksi olan APRI indeksi ise AST ve trombosit değerleri ile hesaplanmaktadır. Siroz hastalarında portal hipertansiyona bağlı trombosit düşüşü ile artış gösterir. Kronik hepatit C hastaları ile yapılan 18 çalışmanın meta-analizinde APRI>2 değerinin siroz tanısı için %94 spesifiteye %48 sensiviteye, APRI>0.5 değerinin ise fibrozis için %81 spesifiteye %55 sensiviteye sahip olduğu saptanmıştır. NAYKH tanılı hastalar ile yapılan başka bir çalışmada ise APRI için 0.54 eşik değer seçilmiştir ve spesifite ve sensivitesi sırasıyla % 77.3 ve % 70.9 bulunmuştur (104). Kim ve arkadaşları tarafından yapılan yaklaşık 40700 NAYKH tanılı hastayı içeren geniş kapsamlı bir çalışmada ise 6 yıl gibi uzun bir süre boyunca hastalar takip edilmiş ve APRI değerleri referans alınarak kilo alımının artmış fibrozis progresyonu riskiyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (125).

Diğer kullanılan bir indeks olan API değeri; yaş ve trombosit değerleri üzerinden hesaplanıp ve 0 ila 10 arası puanlandırılmaktadır. Sonuçlar 0-2: fibrosiz yok veya minimal fibrozis, 3-5: birkaç septa oluşumu ile hafif fibrozis, 6≥: orta-şiddetli fibrozis olarak gruplandırılır (13). Sanai ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 366 hepatit B tanılı hastada karaciğer noninvaziv fibrozis indeksleri

değerlendirilmiş ve fibrozis için API değerlerinin 2'nin üstünde olmasının %75 sensivite, %56.2 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (126).

Çalışmamızda kullandığımız 4 indeksten sonuncusu olan BARD indeksi ise VKİ, AST-ALT oranı ve diyabet tanısı olup olmadığına göre 0-4 arası puanlandırılır. Skorun 2 veya daha fazla olması ileri derecede fibrozis ile ilişkilendirilmektedir (104). Cichoz-Lach ve arkadaşlarının 126 NAYKH hasta ile yaptığı klinik bir çalışmada BARD indeksiyle karaciğer biyopsi sonuçları kıyaslanmış ve BARD indeksinin fibrozis için pozitif prediktif değeri %68.57, negatif prediktif değeri %96.7 olarak tespit edilmiştir (127).

Grupların non-invaziv fibrozis indekslerindeki değişim incelendiği zaman orlistat kullanan hasta grubunda APRI, FIB-4, BARD indekslerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. API indeksindeki ortalama değerler ise 0-3. aylar ve 3-6. aylar arasında her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı gibi görünse de cut-off değeri olan 2'nin altında olduğu için klinik olarak bu sonucun anlamlı olmadığı düşünüldü. Sonuç olarak çalışmamızda sadece orlistat tedavisinin karaciğer fibrozis indekslerindeki düzelmede belirgin etkisinin olmadığı tespit edildi. Harrison ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada orlistat tedavisi alan 50 NAYKH tanılı hastalar 9 ay sonra karaciğer biyopsisi ile değerlendirilmiştir. Sonucunda da yaptığımız çalışma verilerine benzer şekilde orlistat kullanan hasta grubu plasebo grubu ile kıyaslandığında olguların orlistat tedavisinden histolojik açıdan değişim göstermediği tespit edilmiştir (128). Çalışmamızda görülenin aksine başka bir çalışmada ise 3 ay süre ile orlistat kullanımı sonrası karaciğer fibrozis indeksleri karşılaştırılmış ve FIB-4 indeksinin pleseboya göre anlamlı azaldığı tespit edilmiştir (113). Çeşitli meta-analizlere dayanan bir derlemede orlistat tedavisinin kilo verme üzerine etkili olduğu fakat mevcut kanıtların NASH tanılı hastalarda orlistatın karaciğer fibrozis üzerine etkinliğini desteklemekte yetersiz olduğu belirtilmiştir (129).

Çalışmamızda orlistat ve metformin tedavisi alan hasta grubunda da APRI, FIB-4, API ve BARD indekslerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürde orlistat ve metformin kombine kullanımında karaciğer fibrozis üzerine olan çalışmaların kısıtlı olduğu görülmüştür. Sadece metformin kullanımı incelendiğinde de hepatik fibrozis üzerine etkisinin net olmadığı tespit

edilmiştir. Said ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde metformin ile istatistiksel olarak anlamlı kilo farkı olmasına rağmen balonlaşma, steatoz ve fibrozis için karaciğer histolojik skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme görülmemiş ve metforminin lobüler inflamasyonu baskılayamadığı gösterilmiştir (130). Haukeand ve arkadaşlarının NAYKH tanılı hastalarla yaptığı bir çalışmada 6 ay metformin kullanımının karaciğer üzerine etkisi biyopsi ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmada da anlamlı kilo kaybı olması, serum glukoz ve kolesterol değerlerinde düşüş görülmesine rağmen karaciğer histolojisindeki iyileşmenin plasebodan farklı olmadığı gösterilmiştir (131). Öte yandan Loombda ve ark yaptığı başka bir çalışmada ise 12 ay boyunca metformin kullanımının karaciğer histolojisinde anlamlı düzeyde iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir ve bu durum verilen kilo düzeyi ile açıklanmıştır (132). Tek başına orlistat kullanımında olduğu gibi metformin ile kombinasyonunda da obeziteye bağlı karaciğer fibrozisinde etkisi tam açıklanmamış olup çalışma sonuçları kendi arasında değişiklik göstermektedir. Kilo kaybından bağımsız etkilerinin de olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda sleeve gastrektomi operasyonu uygulanan hasta grubumuzda 3. ay sonunda tüm 4 indekste de artış görülmüş olup FIB-4 ve API indekslerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu iki indeksteki artış diğer iki grup ile kıyaslandığında da istatistiksel olarak anlamlıydı. Başlangıca göre 6. ay kıyaslandığında FIB-4, API ve BARD skorlarında yükselme tespit edilirken, APRI değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş vardı. Bu indeksler arasında FIB-4 ile API indekslerinde orlistat grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanırken orlistat ve metformin kullanan gruba göre anlamlı fark yoktu. Ancak çalışmamızda 3. ve 6. ay kendi aralarında kıyaslandığında ise BARD hariç diğer indekslerde 3. aya göre 6. ay değerlerinin düştüğü görüldü. BARD skoru ortalaması ise başlangıçta 2.22 iken 6. ayda 2.91'e yükseldiği tespit edildi. Nickel ve arkadaşlarının NAYKH tanılı 100 hasta ile yaptığı bir çalışmada karaciğer fibrozisi AST/ALT oranı, NAFLD fibrozis skoru, APRI ve BARD skorları kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada preoperatif değerlen hesaplanıp ardından postoperatif 1. ve 12. aylar ile kıyaslanmıştır. Çalışmamıza BARD skoru açısından benzer şekilde operasyondan 12 ay sonrasında BARD skorunın yükselmiş olduğu saptanmıştır. Operasyondan önce BARD değeri 2.31 iken 12. ayda 2.83'e yükseldiği

gösterilmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Diğer bakılan indeks APRI değerinin ise 1. ayda yükselmekte olduğu gözlenip 12. ay sonunda başlangıcın da altına düştüğü gösterilmiştir (133).

Literatürdeki çalışmalarda sleeve gastrektomi operasyonu sonrası kilo kaybının etkisi ile karaciğer fibrozis indekslerinde gerileme olduğu görüşü hakimdir. Esquvial ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NAYKH tanılı olup sleeve gastrektomi opersasyonu uygulanan hastalar 12 ay sonunda biyopsi ile karaciğer fibrozisi yönünden değerlendirilmiş. Sonucunda hastalarda histolojik olarak iyileşme olduğu görülmüştür (134). Literatürdeki çalışmaların çoğunluğunda 12. ay sonunda iyileşme tespit edildiği yönündedir. Çalışmamızda sürenin uzatılması ile bu değerlerde iyileşme görülmesi olasılık dahilindedir. Her ne kadar fibrozis indekslerinde gerileme beklense de farklı makaleler incelendiğinde ise çalışmamızı destekler şekilde Londra'da yapılan ve bariyatrik cerrahi uygulanan hastalarda karaciğer histolojisinin değerlendirildiği bir meta-analizde, 6 adet çalışmada fibrozis indekslerinde önemli bir değişiklik gösterilmediği veya kötüleştiği gösterilmiştir. Sleeve gastrektomi ile karaciğer fibrozis indekslerinde azalma beklenirken hızlı kilo vermenin bir sonucu olarak fibrozisi kötüleştirdiği savunulmuştur (135). Kral ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada da ortalama kilo kaybının 38 ± 18 kg olduğu 104 biliopankreatik diversiyon operasyonu olan hastalarda biyopsi ile karaciğer fibrozis derecesinin 42 hastada 1.36 ± 1.14'den 1.56 ± 1.17'e yükseldiği gösterilmiştir. Bu hastalardan 34'ünde fibrozis derecesinin değişmediği, sadece 28'inde ise azaldığı tespit edilmiştir. Fibrozis değerlerindeki değişiklik operasyon öncesi fibrozis derecesi ile ilişkilendirilmiştir. Fibrozis derecesi 0 ila 1 olanlarda artış gözlenirken 2 ve 5 arası olan hastalarda azalma olduğu ortaya konmuştur. Bu artışın mekanizması net açıklanamamakla birlikle operasyonla indüklenen stresin fibrozis gelişiminde etkili sitokinleri ve reaktif oksijen metabolitlerini arttırmasının etkili olabileceği savunulmuştur. Ayrıca yapılan cerrahi prosedürdeki değişiklikler kaynaklı farklı sonuçların elde edilebileceği de öne sürülmüştür (136). Bizim çalışmamızda indekslerdeki artışın hastaların operasyon öncesi fibrozis düzeylerinin düşük olmasına bağlanabilir.

Mathurin ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı bir çalışmada ise 185 sleeve gastrektomi operasyonu uygulanan hastaların ameliyat sırasında ve 12 ay sonrasında

biyopsi ile karaciğer fibrozis skorları kıyaslanmıştır. Hastaların fibrozis skorlarında başlangıca göre 12. ayda artış olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucunda bariyatrik cerrahi uygulanan hastalarda fibrozis değerlerindeki artışın başka bir nedenin insülin direnci olabileceğini düşünmüşlerdir. Operasyon sonrası refrakter insülin direnci bulunmasının ameliyatın steatoz üzerine etkisini daha dirençli hale getirdiğini ileri sürmüşlerdir (137). Yine aynı ekip 3 yıl sonra yayınladıkları 376 bariyatrik cerrahi olan hastayı kapsayan başka bir çalışmada hastaları 60 ay kadar uzun bir süre takip etmiş ve karaciğer fibrozisi için altın standart tanı yöntemi olan biyopsi ile fibrozis skorlarını kıyaslamışlardır. Fibrozisin 12. ve 60. ayda artış gösterdiği saptanmış olup bu artışı da insülin direncinin sebat etmesine bağlamışlardır. Refrakter insülin direncine sahip olan hastaların biyopsi sonuçlarında steatoz ve balonlaşmanın daha sık meydana geldiğini göstermişlerdir (138). Kilo kaybıyla insülin direninde azalma beklenirken refrakter kalmasının altında kilo kaybından bağımsız başka mekanizmaların da olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmalarda cerrahi prosedürlerin ileriye dönük karaciğer üzerine etkilerinin değerlendirilmesinin önemli olduğunu vurgulanmıştır. Fibrozis değerlerindeki 12. ay sonunda görülen artışın azınlıkta olsa da bariyatrik cerrahinin uzun dönem etkilerinin değerlendirildiği çalışmaların artırılması gerekliliğini belirtmişlerdir (137).

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda obezite yönetiminde medikal veya cerrahi tedavi uygulanmasının kilo ve VKİ değişimi üzerine anlamlı düşüş sağladığı görülmüştür. Hastaların büyük çoğunluğunda başlangıç kilolarının %10'undan fazlasını vererek etkin kilo düşüşüne neden olduğu saptanmıştır. Beklenildiği üzere ortalama kilo kaybı medikal tedavi ile kıyaslandığında sleeve gastrektomi operasyonunda 3 kat daha fazla bulunmuştur. Orlistat ile orlistat ve metformin beraber kullanan gruplar arasında ise kilo ve VKİ kaybı açısından anlamlı fark görülmemiştir.

Katılımcıların tedavi öncesi, 3. ve 6. aydaki non-invaziv fibrozis indeksleri incelendiğinde ise orlistat ile orlistat ve metformin beraber kullanan hasta gruplarında anlamlı fark görülmemiştir. Sleeve gastrektomi grubunda ise 3. ayda yükselmeye başlayan değerlerin 6. ayda gerileme gösterdiği tespit edilmiştir. Her ne kadar literatürde sleeve gastrektomi sonrası karaciğer fibrozis değerlerinde iyileşme görülmesi hâkim görüş ise de çalışmamızı destekler şekilde indeksler haricinde karaciğer biyopsisi ile fibrozisin değerlendirildiği ve kötüleştiğinin gösterildiği yayınlar da mevcuttur. Bu durum kilo kaybından bağımsız, açıklanmaya ihtiyaç duyulan birçok patofizyolojik mekanizma olduğunu düşündürmektedir.

Karaciğer fibrozis değerlerinde yükselme görülmesi başlangıç karaciğer fibrozis değerlerinin düşük olması, operasyonla indüklenen sitokin ile reaktif oksijen metabolitleri salınımı, cerrahi prosedür farklılığı ve refrakter insülin direnci varlığı gibi çeşitli faktörler öne sürülse de aydınlatılmaya muhtaçtır.

7. KAYNAKLAR

1. Grace SG. Obesity: a sociological guide for health practitioners. *Aust J Prim Health*. 2020;26(5):362-366. doi:10.1071/PY20100
2. https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1 (erişim tarihi: 06.01.2021)
3. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMD) Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019 [İnternet] https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20190506163904-2019tbl_ kilavuz5ccdcb9e5d.pdf?a=1
4. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005;366(9492):1197-1209. doi:10.1016/S0140-6736(05)67483-1
5. Upadhyay J, Farr O, Perakakis N, Ghaly W, Mantzoros C. Obesity as a Disease. *Med Clin North Am*. 2018;102(1):13-33. doi:10.1016/j.mcna.2017.08.004
6. Jackson VM, Breen DM, Fortin JP, Liou A, Kuzmiski JB, Loomis AK et al. Latest approaches for the treatment of obesity. *Expert Opin Drug Discov*. 2015;10(8):825-839. doi:10.1517/17460441.2015.1044966
7. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMD) Bariyatrik Cerrahi Kılavuzu 2019 [İnternet] https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20190527160325-2019tbl_kilavuza1dab037d3.pdf
8. Biberci Keskin E, Çoban G. Non-Alkolik Steatohepatitli Hastalarda Karaciğer Biyopsi Bulgularının Değerlendirilmesi ve Noninvazif Fibroz Skorları ile Karşılaştırılması, *Medeniyet Med j*, 2019;34:354-9. doi:10.5222/MMJ.2019.48640
9. Campos-Murguía A, Ruiz-Margáin A, González-Regueiro JA, Macías-Rodríguez RU. Clinical assessment and management of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2020;26(39):5919-5943. doi:10.3748/wjg.v26.i39.5919
10. Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol*. 2018;53(3):362-376. doi:10.1007/s00535-017-1415-1
11. Mardini H, Record C. Detection assessment and monitoring of hepatic fibrosis: biochemistry or biopsy? *Ann Clin Biochem*. 2005;42(Pt 6):441-447. doi:10.1258/000456305774538210
12. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol*. 2018;68(2):305-315. doi:10.1016/j.jhep.2017.11.013
13. Hussain A, Gul MA, Khalid MU. Validation of Novel Fibrosis Index (NFI) for assessment of liver fibrosis: comparison with transient elastography (FibroScan). *BMJ Open Gastroenterol*. 2019;6(1):e000316. Published 2019 Oct 18. doi:10.1136/bmjgast-2019-000316
14. Bessesen DH. Update on obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2027-2034. doi:10.1210/jc.2008-0520
15. Pi-Sunyer FX. Obesity: criteria and classification. *Proc Nutr Soc*. 2000;59(4):505-509. doi:10.1017/s0029665100000732

16. Patel JJ, Rosenthal MD, Miller KR, Codner P, Kiraly L, Martindale RG. The Critical Care Obesity Paradox and Implications for Nutrition Support. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016;18(9):45. doi:10.1007/s11894-016-0519-8
17. Cetin D, Lessig BA, Nasr E. Comprehensive Evaluation for Obesity: Beyond Body Mass Index. *J Am Osteopath Assoc*. 2016;116(6):376-382. doi:10.7556/jaoa.2016.078
18. Dhawan D, Sharma S. Abdominal Obesity, Adipokines and Non-communicable Diseases. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;203:105737. doi:10.1016/j.jsbmb.2020.erişi105737
19. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index is inversely related to mortality in older people after adjustment for waist circumference. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(12):2112-2118. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.00505.x
20. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight (erişim tarihi: 11.01.2022)
21. Ural D, Kılıçkap M, Gökülük H, Karaaslan D, Kayıkçıoğlu M, Özer N ve ark. Türkiye'de obezite sıklığı ve bel çevresi verileri: Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme, meta-analiz ve meta-regresyonu. *Turk Kardiyol Dern Ars 2018;46(7):577-590 doi:10.5543/tkda.2018.62200*
22. Satman I, Ömer B, Tütüncü Y, Kalaca S, Gedik S, Dinççağ N ve ark. Türk erişkinlerinde diyabet ve prediyabet prevalansı ve risk faktörlerinde on iki yıllık eğilimler. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(2):169-180. doi:10.1007/s10654-013-9771-5
23. Oussaada SM, Galen KA, Cooiman MI, Kleinendorst L, Hazebroek EJ, Haelst MM, et al. The pathogenesis of obesity. *Metabolism*, 2019;92:26-36. DOI:https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.12.012
24. Rohde K, Maria K, Poulsen LC, Blüher M, Kovacs P, Böttcher Y. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism*. 2019;92:37-50. DOI:https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.007
A. Obri, D. Serra, L. Herrero, P. Mera, The role of epigenetics in the development of obesity, *Biochemical Pharmacology* (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113973
25. Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response?. *Curr Opin Pharmacol*. 2017;37:35-40. doi:10.1016/j.coph.2017.08.006
26. Marlatt KL, Ravussin E. Brown Adipose Tissue: an Update on Recent Findings. *Curr Obes Rep*. 2017;6(4):389-396. doi:10.1007/s13679-017-0283-6
27. Cheng L, Wang J, Dai H, Duan Y, An Y, Shi L, et al. Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. *Adipocyte*. 2021;10(1):48-65. doi:10.1080/21623945.2020.1870060
28. Wright SM, Aronne LJ. Causes of obesity. *Abdom Imaging*. 2012;37(5):730-732. doi:10.1007/s00261-012-9862-x
29. Biddle SJH, García Bengoechea E, Pedisic Z, Bennie J, Vergeer I, Wiesner G. Screen Time, Other Sedentary Behaviours, and Obesity Risk in Adults: A Review of Reviews [published correction appears in Curr Obes Rep. 2017 Jun 21;:. Bengoechea García, E [corrected to García Bengoechea, E]]. *Curr Obes Rep*. 2017;6(2):134-147. doi:10.1007/s13679-017-0256-9

30. Abuzzahab MJ, Roth CL, Shoemaker AH. Hypothalamic Obesity: Prologue and Promise. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(2):128-136. doi:10.1159/000496564
31. Ferraù F, Korbonits M. Metabolic Syndrome in Cushing's Syndrome Patients. *Front Horm Res*. 2018;49:85-103. doi:10.1159/000486002
32. Sanyal D, Raychaudhuri M. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(4):554-557. doi:10.4103/2230-8210.183454
33. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):270-284. doi:10.1038/nrendo.2018.24
34. Aguiar-Oliveira MH, Bartke A. Growth Hormone Deficiency: Health and Longevity. *Endocr Rev*. 2019;40(2):575-601. doi:10.1210/er.2018-00216
35. Verhaegen AA, Van Gaal LF. Drug-induced obesity and its metabolic consequences: a review with a focus on mechanisms and possible therapeutic options. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(11):1165-1174. doi:10.1007/s40618-017-0719-6
36. Harris KK, Zopey M, Friedman TC. Metabolic effects of smoking cessation. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(11):684. doi:10.1038/nrendo.2016.171
37. Chu DT, Minh Nguyet NT, Nga VT, Lien NVT, Vo DD, Lien N, et al. An update on obesity: Mental consequences and psychological interventions. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):155-160. doi:10.1016/j.dsx.2018.07.015
38. van der Valk ES, Savas M, van Rossum EFC. Stress and Obesity: Are There More Susceptible Individuals?. *Curr Obes Rep*. 2018;7(2):193-203. doi:10.1007/s13679-018-0306-y
39. Anekwe CV, Jarrell AR, Townsend MJ, Gaudier GI, Hiserodt JM, Stanford FC. Socioeconomics of Obesity. *Curr Obes Rep*. 2020;9(3):272-279. doi:10.1007/s13679-020-00398-7
40. Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Compr Physiol*. 2013;3(1):1-58. doi:10.1002/cphy.c110062
41. Myers J, Kokkinos P, Nyelin E. Physical Activity, Cardiorespiratory Fitness, and the Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2019;11(7):1652. doi:10.3390/nu11071652
42. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(4):364-373. doi:10.1016/j.tcm.2015.10.004
43. Sherling DH, Perumareddi P, Hennekens CH. Metabolic Syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017;22(4):365-367. doi:10.1177/1074248416686187
44. Edwards CM, Cusi K. Prediabetes: A Worldwide Epidemic. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(4):751-764. doi:10.1016/j.ecl.2016.06.007
45. Mahat RK, Singh N, Arora M, Rathore V, Health risks and interventions in prediabetes: A review, *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2019;13(4):2803-2011. doi: https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.07.041.
46. Verma S, Hussain ME. Obesity and diabetes: An update. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2017;11(1):73-39*

47. Cohen JB. Hypertension in Obesity and the Impact of Weight Loss. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(10):98. Published 2017 Aug 24. doi:10.1007/s11886-017-0912-4
48. Susic D, Varagic J. Obesity: A Perspective from Hypertension. *Med Clin North Am*. 2017;101(1):139-157. doi:10.1016/j.mcna.2016.08.008
49. Sundaram S, Palaniappan B, Nepal N, Chaffins S, Sundaram U, Arthur S. Mechanism of Dyslipidemia in Obesity-Unique Regulation of Ileal Villus Cell Brush Border Membrane Sodium-Bile Acid Cotransport. *Cells*. 2019;8(10):1197. doi:10.3390/cells8101197
50. Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V. Obesity and dyslipidemia. *Metabolism.* 2018;92:71-81
51. Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*. 2013;5(4):1218-1240. doi:10.3390/nu5041218
52. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):369-381. doi:10.1016/j.pcad.2013.10.016
53. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism.* 2018;92:98-107
54. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, Lőrincz I, Paragh G, Harangi M, et al. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *J Diabetes Res*. 2018;2018:3407306. doi:10.1155/2018/3407306
55. Lefere S, Van Steenkiste C, Verhelst X, Van Vlierberghe H, Devisscher L, Geerts A. Hypoxia-regulated mechanisms in the pathogenesis of obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(18):3419-3431. doi:10.1007/s00018-016-2222-1
56. Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(11):901-910. doi:10.1016/S2213-8587(14)70032-4
57. Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9330-9337. doi:10.3748/wjg.v20.i28.9330
58. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism.* Ymeta (2018), https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.014
59. Fan, J-G., Kim, S-U., Wong, V.W-S., New Trends on Obesity and NAFLD in Asia, Journal of Hepatology (2017), doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.06.003
60. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):22. doi:10.1186/s12958-018-0336-z
61. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. 2017;107(4):840-847. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.01.017
62. Lamm S, Chidakel A, Bansal R. Obesity and Hypogonadism. *Urol Clin North Am*. 2016;43(2):239-245. doi:10.1016/j.ucl.2016.01.005

63. Bednarska S, Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new?. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(2):359-367. doi:10.17219/acem/59380
64. Barber TM, Hanson P, Weickert MO, Franks S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019;13:1179558119874042. doi:10.1177/1179558119874042
65. Emerenziani S, Guarino MPL, Trillo Asensio LM, Altomare A, Ribolsi M, Balestriri P. et al. Role of Overweight and Obesity in Gastrointestinal Disease. *Nutrients*. 2019;12(1):111. doi:10.3390/nu12010111
66. Black DD, Gupta SK. Gastrointestinal Complications and Management of Obesity. *Gastroenterology*. 2018;155(6):1655-1658. doi:10.1053/j.gastro.2018.08.012
67. Ottaiano A, De Divitiis C, Capozzi M, Avallone A, Pisano C, Pignata S, et al. Obesity and Cancer: Biological Links and Treatment Implications. *Curr Cancer Drug Targets*. 2018;18(3):231-238. doi:10.2174/1568009617666170330125619
68. Dobbins M, Decorby K, Choi BC. The Association between Obesity and Cancer Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies from 1985 to 2011. *ISRN Prev Med*. 2013;2013:680536. doi:10.5402/2013/680536
69. Peters U, Suratt BT, Bates JHT, Dixon AE. Beyond BMI: Obesity and Lung Disease. *Chest*. 2018;153(3):702-709. doi:10.1016/j.chest.2017.07.010
70. Dickson BM, Roelofs AJ, Rochford JJ, Wilson HM, De Bari C. The burden of metabolic syndrome on osteoarthritic joints. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):289. doi:10.1186/s13075-019-2081-x
71. Ha H, Han C, Kim B. Can Obesity Cause Depression? A Pseudo-panel Analysis. *J Prev Med Public Health*. 2017;50(4):262-267. doi:10.3961/jpmph.17.067
72. Gallo S, Cheskin LJ. Treatment of Obesity: Beyond the Diet. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021;50(1):113-125. doi:10.1016/j.gtc.2020.10.003
73. Petridou A, Siopi A, Mougios V. Exercise in the management of obesity. *Metabolism*. 2019;92:163-169. doi:10.1016/j.metabol.2018.10.009
74. Tak YJ, Lee SY. Long-Term Efficacy and Safety of Anti-Obesity Treatment: Where Do We Stand?. *Curr Obes Rep*. 2021;10(1):14-30. doi:10.1007/s13679-020-00422-w
75. Son JW, Kim S. Comprehensive Review of Current and Upcoming Anti-Obesity Drugs. *Diabetes Metab J*. 2020;44(6):802-818. doi:10.4093/dmj.2020.0258
76. Lin CH, Shao L, Zhang YM, Tu YJ, Zhang Y, Tomlinson B, et al. An evaluation of liraglutide including its efficacy and safety for the treatment of obesity. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(3):275-285. doi:10.1080/14656566.2019.1695779
77. Hurt RT, Mundi MS, Ebbert JO. Challenging obesity, diabetes, and addiction: the potential of lorcaserin extended release. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018;11:469-478. doi:10.2147/DMSO.S126855
78. Bersoux S, Byun TH, Chaliki SS, Poole KG. Pharmacotherapy for obesity: What you need to know. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(12):951-958. doi:10.3949/ccjm.84a.16094

79. Cheung BM, Cheung TT, Samaranayake NR. Safety of antiobesity drugs. *Ther Adv Drug Saf*. 2013;4(4):171-181. doi:10.1177/2042098613489721
80. Smith SM, Meyer M, Trinkley KE. Phentermine/topiramate for the treatment of obesity. *Ann Pharmacother*. 2013;47(3):340-349. doi:10.1345/aph.1R501
81. Ruban A, Stoenchev K, Ashrafian H, Teare J. Current treatments for obesity. *Clin Med (Lond)*. 2019;19(3):205-212. doi:10.7861/clinmedicine.19-3-205
82. Igel LI, Sinha A, Saunders KH, Apovian CM, Vojta D, Aronne LJ. Metformin: an Old Therapy that Deserves a New Indication for the Treatment of Obesity. *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18(4):16. doi:10.1007/s11883-016-0568-3
83. Cwynar-Zając Ł. Metformin - a new approach. Metformina – nowe podejście. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;27(2):134-140. doi:10.5114/pedm.2021.107166
84. Doycheva I, Loomba R. Effect of metformin on ballooning degeneration in nonalcoholic steatohepatitis (NASH): when to use metformin in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Adv Ther*. 2014;31(1):30-43. doi:10.1007/s12325-013-0084-6
85. Kaya A. Ve ark, NASH çalıştayı sonuç raporu, 2018 [internet] https://www.turkdiab.org/admin/PICS/webfiles/NASH_2018_elit.pdf (erişim tarihi: 22.03.2022)
86. Steenackers N, Van der Schueren B, Mertens A, Lannoo M, Grauwet T, Augustijns P, et al. Iron deficiency after bariatric surgery: what is the real problem?. *Proc Nutr Soc*. 2018;77(4):445-455. doi:10.1017/S0029665118000149
87. Arterburn D, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and risks of bariatric surgery in adults: a review. *JAMA*. Published September 1, 2020. doi:10.1001/ jama.2020.12567
88. Chung AY, Thompson R, Overby DW, Duke MC, Farrell TM. Sleeve Gastrectomy: Surgical Tips. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018;28(8):930-937. doi:10.1089/lap.2018.0392
89. Herron D, Roohipour R. Complications of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Abdom Imaging*. 2012;37(5):712-718. doi:10.1007/s00261-012-9866-6
90. Li L, Yu H, Liang J, Guo Y, Peng S, Luo Y, et al. Meta-analysis of the effectiveness of laparoscopic adjustable gastric banding versus laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(9):e14735. doi:10.1097/MD.0000000000014735
91. Cazzo E, Pareja JC, Chaim EA. Liver failure following biliopancreatic diversions: a narrative review. *Sao Paulo Med J*. 2017;135(1):66-70. doi:10.1590/1516-3180.2016.0129220616
92. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med*. 2017;15(1):45. Published 2017 Feb 28. doi:10.1186/s12916-017-0806-8
93. Kolodziejczyk AA, Zheng D, Shibolet O, Elinav E. The role of the microbiome in NAFLD and NASH. *EMBO Mol Med*. 2019;11(2):e9302. doi:10.15252/emmm.201809302
94. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038-1048. doi:10.1016/j.metabol.2015.12.012
95. Ioannou GN. The Role of Cholesterol in the Pathogenesis of NASH. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(2):84-95. doi:10.1016/j.tem.2015.11.008

96. Godoy-Matos AF, Silva Júnior WS, Valerio CM. NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:60. doi:10.1186/s13098-020-00570-y
97. Pafili K, Roden M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to treatment concepts in humans. *Mol Metab*. 2021;50:101122. doi:10.1016/j.molmet.2020.101122
98. Virtue S, Vidal-Puig A. It's not how fat you are, it's what you do with it that counts. *PLoS Biol*. 2008;6(9):e237. doi:10.1371/journal.pbio.0060237
99. Piazzolla VA, Mangia A. Noninvasive Diagnosis of NAFLD and NASH. *Cells*. 2020;9(4):1005. doi:10.3390/cells9041005
100. Papatheodoridi M, Cholongitas E. Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Current Concepts. *Curr Pharm Des*. 2018;24(38):4574-4586. doi:10.2174/1381612825666190117102111
101. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review [published correction appears in JAMA. 2015 Oct 13;314(14):1521]. *JAMA*. 2015;313(22):2263-2273. doi:10.1001/jama.2015.5370
102. Sharma S, Khalili K, Nguyen GC. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(45):16820-16830. doi:10.3748/wjg.v20.i45.16820
103. Alkhouri N, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: Are we there yet?. *Metabolism*. 2016;65(8):1087-1095. doi:10.1016/j.metabol.2016.01.013
104. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B,Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46(1):32-36. doi:10.1002/hep.21669
105. Raza S, Rajak S, Upadhyay A, Tewari A, Anthony Sinha R. Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2021;26(2):206-237. doi:10.2741/4892
106. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med*. 2017;15(1):45. Published 2017 Feb 28. doi:10.1186/s12916-017-0806-8
107. Tacke F, Weiskirchen R. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)/non-alcoholic steatohepatitis (NASH)-related liver fibrosis: mechanisms, treatment and prevention. *Ann Transl Med*. 2021;9(8):729. doi:10.21037/atm-20-4354
108. Lange NF, Radu P, Dufour JF. Prevention of NAFLD-associated HCC: Role of lifestyle and chemoprevention. *J Hepatol*. 2021;75(5):1217-1227. doi:10.1016/j.jhep.2021.07.025
109. Canfora EE, Meex RCR, Venema K, Blaak EE. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):261-273. doi:10.1038/s41574-019-0156-z
110. Jennison E, Patel J, Scorletti E, Byrne CD. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J*. 2019;95(1124):314-322. doi:10.1136/postgradmedj-2018-136316
111. Ignat M, Vix M, Imad I, D'Urso A, Perretta S, Marescaux J, et al. Randomized trial of Roux-en-Y gastric bypass versus sleeve gastrectomy in achieving excess weight loss. *Br J Surg*. 2017;104(3):248-256. doi:10.1002/bjs.10400

112. Esmail VAW, Mohammed MO, Al-Nimer MSM. Short-term orlistat therapy improves fatty infiltration indices and liver fibrosis scores in patients with non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Arab J Gastroenterol*. 2021;22(1):1-5. doi:10.1016/j.ajg.2020.12.005
113. Gokcel A, Gumurdulu Y, Karakose H, et al. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2002;4(1):49-55. doi:10.1046/j.1463-1326.2002.00181.x
114. Magouliotis DE, Tasiopoulou VS, Sioka E, Zacharoulis D. Robotic versus Laparoscopic Sleeve Gastrectomy for Morbid Obesity: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*. 2017;27(1):245-253. doi:10.1007/s11695-016-2444-1
115. Yancy WS Jr, Westman EC, McDuffie JR, Grambow SC, Jeffreys AS, Bolton J, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet vs orlistat plus a low-fat diet for weight loss [published correction appears in JAMA Intern Med. 2015;175(3):470]. *Arch Intern Med*. 2010;170(2):136-145. doi:10.1001/archinternmed.2009.492
116. Toplak H, Ziegler O, Keller U, Hamann A, Godin C, Wittert G, et al. X-PERT: weight reduction with orlistat in obese subjects receiving a mildly or moderately reduced-energy diet: early response to treatment predicts weight maintenance. *Diabetes Obes Metab*. 2005;7(6):699-708. doi:10.1111/j.1463-1326.2005.00483.x
117. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis [published correction appears in JAMA. 2016 Sep 6;316(9):995]. *JAMA*. 2016;315(22):2424-2434. doi:10.1001/jama.2016.7602
118. Sarı R, Balcı MK, Çoban E, Yazıcıoğlu G. Obez kadınlarda orlistat ve orlistat artı metforminin kilo kaybı ve insülin direnci üzerindeki etkisinin karşılaştırılması. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(8):1059-1063. doi:10.1038/sj.ijo.0802707
119. Salminen P, Helmiö M, Ovaska J, Juuti A, Leivonen M, Peromaa-Haavisto P. et al. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss at 5 Years Among Patients With Morbid Obesity: The SLEEVEPASS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(3):241-254. doi:10.1001/jama.2017.20313
120. Diedisheim M, Poitou C, Genser L, Amouyal C, Bouillot JL, Ciangura C, et al. Weight Loss After Sleeve Gastrectomy: Does Type 2 Diabetes Status Impact Weight and Body Composition Trajectories?. *Obes Surg*. 2021;31(3):1046-1054. doi:10.1007/s11695-020-05075-1
121. McCarty TR, Jirapinyo P, Thompson CC. Effect of Sleeve Gastrectomy on Ghrelin, GLP-1, PYY, and GIP Gut Hormones: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2020;272(1):72-80. doi:10.1097/SLA.0000000000003614
122. Didoné Filho CN, Reginatto CJ, Ivantes CAP, Strobel R, Percicote AP,Petenusso M, et al. Comparison between non-invasive methods and liver histology to stratify liver fibrosis in obese patients submitted to bariatric surgery. *Obes Res Clin Pract*. 2021;15(2):152-156. doi:10.1016/j.orcp.2021.02.004

123. Takeuchi H, Sugimoto K, Oshiro H, Iwatsuka K, Kono S, Yoshimasu Y, et al. Liver fibrosis: noninvasive assessment using supersonic shear imaging and FIB4 index in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Med Ultrason (2001)*. 2018;45(2):243-249. doi:10.1007/s10396-017-0840-3
124. Kim Y, Chang Y, Cho YK, Ahn J, Shin H, Ryu S. Obesity and Weight Gain Are Associated With Progression of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(3):543-550.e2. doi:10.1016/j.cgh.2018.07.006
125. Sanai FM, Farah T, Albeladi K, Batwa F, Dahlan Y, Babatin MA, et al. Diminished accuracy of biomarkers of fibrosis in low replicative chronic hepatitis B. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):101. Published 2017 Aug 25. doi:10.1186/s12876-017-0658-x
126. Cichoż-Lach H, Celiński K, Prozorow-Król B, Swatek J, Słomka M, Lach T. The BARD score and the NAFLD fibrosis score in the assessment of advanced liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Med Sci Monit*. 2012;18(12):CR735-CR740. doi:10.12659/msm.883601
127. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology*. 2009;49(1):80-86. doi:10.1002/hep.22575
128. Younossi ZM, Reyes MJ, Mishra A, Mehta R, Henry L. Systematic review with meta-analysis: non-alcoholic steatohepatitis - a case for personalised treatment based on pathogenic targets. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(1):3-14. doi:10.1111/apt.12543
129. Said A, Akhter A. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Pharmacologic Agents in Non-alcoholic Steatohepatitis. *Ann Hepatol*. 2017;16(4):538-547. doi:10.5604/01.3001.0010.0284
130. Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbø HB, Volkmann HL, Raschpihler G, Bjøro K, et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(7):853-860. doi:10.1080/00365520902845268
131. Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE, Ricks M, Feld JJ, Borg BB, et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(2):172-182. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03869.x
132. Nickel F, Tapking C, Benner L, Sollors J, Billeter AT, Kenngott HG, et al. Bariatric Surgery as an Efficient Treatment for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in a Prospective Study with 1-Year Follow-up : BariScan Study. *Obes Surg*. 2018;28(5):1342-1350. doi:10.1007/s11695-017-3012-z
133. Esquivel CM, Garcia M, Armando L, Ortiz G, Lascano FM, Foscarini JM. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Resolves NAFLD: Another Formal Indication for Bariatric Surgery?. *Obes Surg*. 2018;28(12):4022-4033. doi:10.1007/s11695-018-3466-7
134. Bower G, Athanasiou T, Isla AM, Harling L, Li JV, Holmes E, et al. Bariatric surgery and nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(7):755-768. doi:10.1097/MEG.0000000000000375

135. Kral JG, Thung SN, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceu S, et al. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery*. 2004;135(1):48-58. doi:10.1016/j.surg.2003.10.003
136. Mathurin P, Gonzalez F, Kerdraon O, Leteurtre E, Arnalsteen L, Hollebecque A, et al. The evolution of severe steatosis after bariatric surgery is related to insulin resistance. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1617-1624. doi:10.1053/j.gastro.2006.02.024
137. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology*. 2009;137(2):532-540. doi:10.1053/j.gastro.2009.04.052