T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI

BARİATRİK CERRAHİ HASTALARINDA *FTO* GEN POLİMORFİZMLERİNİN KİLO KAYBI İLE ARASINDAKİ İLİŞKİ

DR. ENES ŞENTÜRK

GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. SEBAHATTİN ÇELİK

YARDIMCI DANIŞMAN

DOÇ. DR. GÖKHAN GÖRGİŞEN

VAN - 2024

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI

BARİATRİK CERRAHİ HASTALARINDA *FTO* GEN POLİMORFİZMLERİNİN KİLO KAYBI İLE ARASINDAKİ İLİŞKİ

DR. ENES ŞENTÜRK

GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. SEBAHATTİN ÇELİK

YARDIMCI DANIŞMAN

DOÇ. DR. GÖKHAN GÖRGİŞEN

VAN - 2024

Bu çalışma Van YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2023-10581 No'lu proje ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Asistan olarak çalıştığım 5 yıllık süre zarfında bilgi, tecrübe ve birikimlerini bana aktaran başta değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Çetin Kotan'a, uzmanlık tezimde desteklerini esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Sebahattin Çelik'e, daima bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım hocalarım Prof. Dr. Özgür Kemik'e, Prof. Dr. Remzi Kızıltan'a, Doç. Dr. Öztekin Çıkman'a, Doç. Dr. Abbas Aras'a, Doç. Dr. Özkan Yılmaz'a, Doç. Dr. Osman Toktaş'a, Doç. Dr. Ümit Haluk İliklerden'e, Dr. Öğr. Üyesi Necat Almalı'ya, Dr. Öğr. Üyesi İskan Çallı'ya, 5 yıl boyunca klinikte beraber çalışmaktan onur duyduğum asistan arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. Müjdat Uçak'a, Arş. Gör. Dr. Faruk Dündar'a, Arş. Gör. Dr. Serhat Güneş'e, Arş. Gör. Dr. Recep Güleç'e, Arş, Gör. Dr. Enis Oğuz'a, Arş. Gör. Dr Emrah Dağtekin'e, Arş. Gör. Dr. Tuba Bilen'e, Arş. Gör. Dr. Ahmet Burak Çiçek'e, Arş. Gör. Dr. Doğan Durman'a, Arş. Gör. Dr. Muhammed Halitoğlu'na, Arş. Gör. Dr. Erdem Şahin'e, birlikte çalıştığım ve şuanda uzman olan abilerim Op. Dr. Ali Rıza Karayıl'a, Op. Dr. Ozan Okyay'a, Op. Dr. Abdulselam Özdemir'e, Op. Dr. Fırat Aslan'a, Op. Dr. Serhat Binici'ye, Op. Dr. İbrahim Özalp'e, tezimin tüm aşamasında katkı ve destekleri için Doç. Dr. Gökhan Görgişen'e istatistik ve veri analizinde vermiş olduğu değerli katkıları nedeniyle Prof. Dr. Sıddık Keskin'e servisimizin ve polikliniğimizin güzide sekreterleri Erdal Işık'a, Sefer Teker'e, Nihan Mert'e, Gizem Dağhan'a, Genel Cerrahi Hemşiremiz Mukaddes Bilici'ye, Radyoloji raportörü Abdülaziz Acar'a, hastanede beraber çalıştığım tüm doktor ve sağlık çalışanlarına sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Herzaman yanımda olan desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen anneme, babama, abilerime, kardeşlerime, eşime ve çocuklarıma sonsuz şükranlarımı sunarım.

Dr. Enes ŞENTÜRK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER i
KISALTMALAR ve SİMGELER iii
TABLOLAR DİZİNİ v
ÖZET 2
ABSTRACT 3
1. GİRİŞ ve AMAÇ 4
2. GENEL BİLGİLER 7
2.1. Obezite Cerrahisine Genel Yaklaşım 7
2.2. Obezitenin cerrahi tedavisi 8
2.2.1. Obezite ve metabolik cerrahi endikasyonları 8
2.2.2. Obezite cerrahisinde uygulanan yöntemler ve etki mekanizmaları 10
2.3. Bariatrik Cerrahi Sonrası Kilo Kaybı 14
2.4. Obezitenin Genetik Temeli 16
2.5. *FTO* Geni 17
2.5.1. FTO Bağımlı Moleküler Mekanizmalar ve Obezite 18
2.5.2. *FTO* varyantları ve obezite 20
2.5.3. *FTO* ve Diabetes Mellitus (Diyabet obezite ilişkisinde *FTO* etkisi) 21
2.5.4. *FTO* Varyantlarının Bariatrik Cerrahi ile İlişkisi 23
2.6. Tez Projesinin Amacı 23
3. GEREÇ VE YÖNTEM 25
3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı 25
3.2. Çalışma ve Kontrol Grubu 25
3.3. Çalışma Prosedürü 26
3.3.1. Deneysel Aşamalarda Kullanılan Kimyasallar 26
3.3.2. Deneysel Aşamalarda Kullanılan Araç ve Gereçler 26
3.3.3. Periferik Kan Örneklerinin Saklanması 27
3.4. DNA İzolasyonu 27
3.4.1. DNA İzolasyonunda Kullanılan Solusyonlar 27
3.4.2. DNA İzolasyonunda İzlenen Basamaklar 27
3.5. DNA Kalitesinin ve Miktarının Belirlenmesi 28

3.6. Tek Nükleotid Polimorfizm (SNP) Genotipleme 28
3.7. Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı 30
3.8. İstatistiksel Analiz 30
4. BULGULAR 31
4.1. Olguların Tanımlayıcı Özellikleri 31
4.2. Olguların Cinsiyetlerine Göre Bariatrik Cerrahi Sonrası Tanımlayıcı Özellikleri 31
4.3. Olguların Cinsiyetten Bağımsız Olarak Bariatrik Cerrahi Sonrası Kilo Kaybı Oranlarındaki Değişimler 32
4.4. Olguların Özellikleri Arasındaki Korelasyon İlişkileri 33
4.5. Olgularda *FTO* rs9939609 Genotiplerinin Dağılımları 34
4.6. Olgularda *FTO* rs9930506 Genotiplerinin Dağılımları 35
4.7. Olgularda *FTO* rs9939609 Genotip Dağılımlarının Operasyon Sonrası Vücut Ağırlık Kaybı ile Arasındaki İlişki 36
4.8. Olgularda *FTO* rs9930506 Genotiplerinin Operasyon Sonrası Vücut Ağırlık Kaybı ile Arasındaki İlişki 37
4.9. Olgularda *FTO* rs9939609 ve rs9930506 Genotiplerinin Operasyon Öncesi ve Sonrası Özellikleri ile Kategorik Bileşen Analizleri 39
4.10. Kontrol ve Obez Bireylerde *FTO* rs9939609 ve rs9930506 Genotiplerinin Beraber Dağılımları 40
4.11. Obez Bireylerde *FTO* rs9939609 ve rs9930506 Genotiplerinin Beraber Dağılımları ve Operasyon Sonrası Özellikler ile Arasındaki İlişkisi 41
4.12. Olgularda *FTO* rs9939609 ve rs9930506 Kombine Genotiplerinin Operasyon Sonrası Özellikleri ile Kategorik Bileşen Analizleri 42
5. TARTIŞMA 44
6. SONUÇ 48
7. KAYNAKLAR 49

KISALTMALAR ve SİMGELER

BKİ : Beden Kitle İndeksi

FTO : Yağ Kütlesi ve Obezite İlişkili Gen

DNA : Deoksiriboz Nükleik Asit

RNA : Ribonüleik Asit

SNP : Tek Nükleotid Polimorfizm

SG : Sleeve Gastrektomi

MBS : Metabolik Bariatrik Cerrahi

T2DM : Tip II Diabetes Mellitus

PKOS : Polikistik Over Sendromu

RYGB : Roux-en-Y Gastrik Bypass

OAGB : Tek Anastomozlu Gastrik Bypass

LAGB : Gastrik Bantlama / Mide Kelepçesi

BPD-DS : Duodenal Switch

GLP-1 : Glukagon Benzeri Peptid 1

RKÇ : Randomize Kontrollü Çalışma

SOS : Prospektif İsveç Obez Hastalar Kohort Çalışması

MC4R : Melanocortin IV Receptor

NPY : Nöropeptid Y

LEP : Metabolizma Düzenleyici Protein

POMC : Proopiomelanokortin Ailesi

PCSK1 : Proprotein Konvertaz 1 Geni

ssDNA : Tek İplikli Deoksiriboz Nükleik Asit

ssRNA : Tek İplikli Ribonüleik Asit

mRNA : Mesajcı Ribonüleik Asit

m6A : N6-Metiladeniozin

FLOT2 : Flotillin 2

GLUT4 : Glukoz Taşıyıcı Protein 4

VYYÜ : Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi

SPSS : Statistical Pacekage For The Social Sciences

VKI : Vücut Kitle İndeksi

GWAS : Genome-Wide Associfafion Studies

FOXO1 : Forkhead Box O1 Protein Kodlayan Gen

FASN : Yağ Asidi Sentaz Enzimini Kodlayan Gen

G6PC : Glukoz 6 Fosfataz

DGAT2 : Diaçilgliserol Asiltransferaz 2

BAP : Bilimsel Araştırma Projeleri

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Obezite ve metabolik cerrahide prosedürlerin takip sonuçları (28). 15
Tablo 2. 3.1. FTO varyantlarına yönelik kullanılan prob dizileri 29
Tablo 3 3.2. SNP genotipleme reaksiyon içeriği 29
Tablo 4 3.3. Gerçek zamanlı kantitatif PZR sıcaklık değerleri (sn; saniye, dk; dakika) 30
Tablo 5 4.1. Obez ve kontrol grubuna ait yaş dağılım tablosu 31
Tablo 6 4.2. Obez bireylerin cinsiyete göre operasyon öncesi vücut ağırlık dağılım tablosu 31
Tablo 7 4.3. Obez bireylerin cinsiyete göre operasyon sonrası vücut ağırlık kaybı dağılım tablosu 32
Tablo 8 4.4. Obez bireylerin cinsiyetten bağımsız operasyon sonrası kilo kaybı oranları dağılım tablosu 33
Tablo 9 4.5. Obez bireylerin operasyon öncesi ve sonrası elde edilen özellikleri arasındaki korelasyon katsayısı tablosu (*: p<0.05; **: p<0.01) 34
Tablo 10 4.6. Obez ve kontrol bireylerde *FTO* rs9939609 genotiplerinin dağılımları 35
Tablo 11 4.7. Obez ve kontrol bireylerde rs9939609 varyantına ait A allel taşıyıcılarının dağılımları 35
Tablo 12 4.8. Obez ve kontrol bireylerde *FTO* rs9930506 genotiplerinin dağılımları 36
Tablo 13 4.9. Obez ve kontrol bireylerde rs9930506 varyantına ait A allel taşıyıcılarının dağılımları 36
Tablo 14 4.10. Obez bireylerde rs9939609 genotiplerinin vücut ağırlığı kaybı oranları arasındaki dağılım grafiği 37
Tablo 15 4.11. Obez bireylerde rs9930506 genotiplerinin vücut ağırlığı kaybı oranları arasındaki dağılım grafiği 38
Tablo 16 4.12. Obez bireylerde rs9939609 ve rs9930506 genotiplerinin vücut ağırlığı kaybı oranlarının kategorik bileşen analizi 39
Tablo 17 4.13. Kontrol ve obez bireylerde rs9939609 ve rs9930506 genotiplerinin beraber dağılımları 40
Tablo 18 4.14. Obez bireylerde rs9939609 ve rs9930506 genotiplerinin beraber dağılımları ve operasyon sonrası özellikler ile arasındaki ilişkisi 42
Tablo 19 4.15. Obez bireylerde rs9939609 ve rs9930506 kombine genotiplerinin vücut ağırlığı kaybı oranları ile kategorik bileşen analizi 43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Obezite ve metabolik cerrahide cerrahi prosedürler (Dr. Leven Efe, Uluslararası Obezite ve Metabolik Bozukluklar Cerrahisi Federasyonu'nun [IFSO] izniyle). (28)..... 10
Şekil 2 1.a Obezite ve metabolik cerrahide cerrahi prosedürler (Dr. Leven Efe, Uluslararası Obezite ve Metabolik Bozukluklar Cerrahisi Federasyonu'nun [IFSO] izniyle). (28)..... 11
Şekil 3 1.b Obezite ve metabolik cerrahide cerrahi prosedürler (Dr. Leven Efe, Uluslararası Obezite ve Metabolik Bozukluklar Cerrahisi Federasyonu'nun [IFSO] izniyle). (28)..... 12
Şekil 4 1.c Obezite ve metabolik cerrahide cerrahi prosedürler (Dr. Leven Efe, Uluslararası Obezite ve Metabolik Bozukluklar Cerrahisi Federasyonu'nun [IFSO] izniyle). (28)..... 12
Şekil 5 1.d Obezite ve metabolik cerrahide cerrahi prosedürler (Dr. Leven Efe, Uluslararası Obezite ve Metabolik Bozukluklar Cerrahisi Federasyonu'nun [IFSO] izniyle). (28)..... 13
Şekil 6 1.e Obezite ve metabolik cerrahide cerrahi prosedürler (Dr. Leven Efe, Uluslararası Obezite ve Metabolik Bozukluklar Cerrahisi Federasyonu'nun [IFSO] izniyle). (28)..... 14
Şekil 7 İnsan *FTO* geSni yapısı ve obezite ilişkili varyantların (SNP) gen içerisindeki lokalizasyonları (Xiaolan Deng, Front. Endocrinol., 30 July 2018 Sec. Cancer Endocrinology) 17
Şekil 8 *FTO* SNP ve obezite ile ilişkili diğer hastalıklar arasındaki ilişkiler (81). PKOS, polikistik over sendromu; T2DM, tip 2 diabetes mellitus..... 19

ÖZET

Giriş: Obezite, insan sağlığını bozacak düzeyde aşırı yağ birikimi olarak tanımlanan mutltifaktöriyel bir hastalıktır. Günümüzde obezite tedavisinde bariatrik cerrahi önemli yer tutmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, genetik faktörlerin bariatrik cerrahi sonrası erken kilo kaybını etkilediğini göstermektedir. Fat Mass and Obesity-Related (*FTO*) geni obeziteye yatkınlık ile ilişkilendirilen ilk gen olup, *FTO* gen varyantlarının bariatrik cerrahi sonrası erken kilo kaybı ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir.

Amaç: Bu çalışma kapsamında bariatrik cerrahi geçirmiş hastalarda *FTO* geni rs9939609 ve rs9930506 varyantlarının hastaların ameliyat sonrası kilo vermeleriyle olan ilişkisini ortaya koymak amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya 104 bariatrik cerrahi geçirmiş obez birey ve 149 kontrol birey dahil edildi. Katılımcılardan ameliyat öncesi alınan örneklerin, periferik kanlarından DNA izolasyonu gerçekleştirildi. Tek nükleotid polimorfizmleri Taqman Assayler aracılığıyla gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile belirlendi. Hastaların hepsine tüp mide ameliyatı yapıldı.

Bulgular: *FTO* geni rs9939609 A alleli taşıyıcılığının, rs9930506 GG genotipinin ve AA+GG genotip kombinasyonunun obezite gelişimine yatkınlık yarattığı saptanmıştır. Olguların bariatrik cerrahi sonrası kilo verme oranları kategorik bileşen analiz sonuçlarına göre *FTO* rs9939609 A alleli taşıyıcıları ile kilo verme arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, olguların bariatrik cerrahi sonrası 6. ay kontrollerinde belirlenen düşük BKİ değerleri arasında en yaygın olarak AA+GG genotipi saptanmıştır. Kategorik bileşen analizleri sonucunda ise rs9939609 A allel taşıyıcılığı ile rs9930506 G allel taşıyıcılığına ait birleşik genotiplerin olguların cerrahi sonrası ilk ay kilo verme oranları ile ilişki olduğu ortaya konmuştur.

Sonuç: Çalışma kapsamında Türkiye populasyonunda FTO geni rs9939609 ve rs9930506 varyantlarının obezite gelişimine yatkınlık yarattığı ve aynı genotiplerin kombine etkilerinin ise bariatrik cerrahi sonrası ilk ay ortalama kilo kaybı ile ilişkili olabileceği ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Bariatrik cerrahi, *FTO* gen polimorfizmi, kilo kaybı

ABSTRACT

Association of *FTO* Gene Polymorphisms with Weight Loss in Bariatric Surgery Patients

Introduction: Obesity is a multifactorial disease defined as the excessive accumulation of fat that can impair human health. In contemporary times, bariatric surgery plays a significant role in the treatment of obesity. Recent studies indicate that genetic factors influence early weight loss after bariatric surgery. The Fat Mass and Obesity-Related (*FTO*) gene is the first gene associated with susceptibility to obesity, and it is suggested that *FTO* gene variants may be linked to early weight loss following bariatric surgery**.**

Aim: This study aims to figure out the relationship between the *FTO* gene rs9939609 and rs9930506 variants and post-operative weight loss in patients who have undergone bariatric surgery.

Method: This study included 104 obese individuals who had undergone bariatric surgery and 149 control individuals. DNA isolation from peripheral blood samples was performed. Single nucleotide polymorphisms were determined through real-time polymerase chain reaction using TaqMan assays.

Results: The carrying of the *FTO* gene rs9939609 A allele, the rs9930506 GG genotype, and the AA+GG genotype combination have been found to predispose to obesity development. the rate of weight loss after bariatric surgery in the cases, categorical component analysis results have revealed an association between *FTO* rs9939609 A allele carriers and weight loss. Additionally, the most common genotype determined among cases in the 6th-month post-bariatric surgery controls was AA+GG. Categorical component analyses have shown an association between rs9939609 A allele carriage and rs9930506 G allele carriage combined genotypes with the rate of weight loss in the first month post-surgery among cases.

Conclusion: In this study, it has been shown that the variants of the FTO gene, rs9939609 and rs9930506, predispose to obesity development in the Turkish population, and the combined effects of these genotypes are associated with the average weight loss in the first month after bariatric surgery.

Keywords: Bariatric surgery, FTO gene polymorphism, weight loss

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü obeziteyi insan sağlığını bozabilecek anormal veya aşırı yağ birikimi olarak ifade etmektedir. Obezitede temel unsur, vücuda alınan kalori ile tüketilen kalori arasındaki enerji dengesizliğidir (1). Obezite tanısı alan hasta sayısı, dünya genelinde 1975 ile 2016 yılları arasında neredeyse 3 katına çıkmıştır. Dolayısıyla Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 verileri gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde obezitenin en önemli sağlık problemleri arasında yer aldığını göstermektedir. Bu bilgiler ışığında 2016 yılında 18 yaş üstü 1,9 milyardan fazla ergin bireyin aşırı kilolu olduğu ve bu bireylerin 650 milyondan fazlasının ise obezite sınıfında yer aldığı vurgulanmaktadır (1).

Obezite, psikolojik sıkıntılar, uyku apnesi, diyabet, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, dislipidemi ve bazı maligniteler (prostat, meme, endometriyal, rahim, rahim ağzı, safra kesesi, yumurtalık, kolon ve böbrek gibi) dahil olmak üzere yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili birden çok hastalığın riskini artırır. (2)

Obezitenin tedavisinde, egzersiz ve diyetin yanında bariatrik cerrahinin de önemli bir yer edindiği bildirilmektedir (3).

Bariatrik sözcüğü Yunancadan gelmekte olup, "bar" ve "iatrik" sözcüklerinin bir araya gelmesiyle oluşmuştur. İkisi birlikte ağırlık tedavisi anlamına gelmektedir. Bariatrik cerrahide amaç mide hacmini küçülterek enerji alımının kısıtlanması, emilimin azaltılması ve glisemik kontrolün sağlanabilmesidir. Yapılan ameliyatın tekniğine bağlı olarak bariatrik cerrahi sonrası genel vücut ağırlığında %54-72 oranında azalma söz konusu olabilmektedir (4). Bariatrik cerrahinin başarılı olmasında hastanın ırkı, cinsiyeti, yandaş hastalığının olup olmaması, yaşı, diyete uyumu, egzersiz yapıp yapmaması gibi faktörler sayılabilir. Cerrahi sonrası erken dönemde meydana gelen majör kilo kaybından cerrahinin tipi sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca son yapılan çalışmalar yapılan cerrahi şekline ek olarak erkenden kilo kaybını etkileyen ana faktörlerden bir diğerinin ise genetik etmenler olduğunu vurgulamaktadır (5-8).

Obezitenin patogenezinde genetik, moleküler ve çevresel faktörler önemli bir yer tutmaktadır (9). Bu bilgiler monozigotik ikizlerde beden kitle indeksi (BKİ) ile yapılan çalışmalar sonucunda kalıtımın rolünü destekleyen bulgulardan elde edilmiştir. Bu araştırmalarda, monozigotik ikizlerin uyumunun dizigotik ikizlerdekinden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu da genetik faktörlerin etkisinin obezitede önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak obezitede genetik faktörlerin etkileri karmaşıktır. Etkili olan pek çok gen, çevresel etmenlerle olduğu kadar (fiziksel aktivite, besin alımı, alkol kullanımı, sigara içme)

birbirleriyle de kombine bir şekilde çalışmaktadır (10-12). Moleküler genetik çalışmalar, son genom teknolojilerinden yararlanarak vücut ağırlığının düzenlenmesini etkileyen yaygın DNA varyantlarını ortaya çıkarmaya odaklanmaktadır (13). Beslenme ve enerji homeostazının hipotalamik kontrolünde yer alan proteinleri kodlayan çeşitli genlerdeki tek nükleotid polimorfizmleri (Single Nucleotide Polymorphism, SNP), obezite ile ilişkilendirilmiştir (14, 15).

Genom çapıyla ilişkili bir çalışmada, obeziteye yatkınlık geni olarak bilinen yağ kütlesi ve obezite ilişkili gen olan Fat Mass and Obesity-Related (*FTO*) geninin yağ kütlesi ve obezite gelişimindeki önemi vurgulanmaktadır (16). *FTO* geni hipotalamusta, visseral yağda ve karaciğerde yüksek oranda eksprese edilmektedir. Enflamatuar duruma, gıda alımına ve iştah artışına katkıda bulunmaktadır (17, 18). Ayrıca hipotalamusta leptin-melanokortin yolağı üzerindeki etkisiyle beslenme ve enerji homeostazını düzenlemektedir (19, 20). Dokuz ekzondan oluşan *FTO* geni, kromozom 16q12.2 (18) üzerinde yer almakta olup, 2-oksoglutarat bağımlı nükleik asit demetilaz aktivitesi gösteren proteini kodlamaktadır (21, 22). Rs178117449, rs9939609, rs3751812, rs1421085, rs9930506 ve rs7202116 dahil olmak üzere *FTO* geninde bulunan birçok polimorfizmi obezite ile ilişkilendirilmiştir (23). Özellikle intron 1'de bulunan SNP rs9939609, A aleline sahip olanların açlık ve yemek tüketim oranlarının TT genotipine göre %23.9 ve AT genotipine göre %21.8 daha yüksek olduğu görülmüştür (24). *FTO* gen polimorfizmi rs9939609, çok yeme ve yüksek enerjili besinler için bir tercih önererek beslenme ve gıda seçiminin kontrolünde de önemli bir yere sahip olabilir (25). *FTO* gen polimorfizmi rs9939609 varyantına ek olarak rs9930506 polimorfizminin de artan obezite gelişim riskine neden olduğu gözlemlenmiştir (18). Obezite, Metabolik sendrom ve Tip 2 diyabet gelişimi ile ilişkilendirilen *FTO* gen varyantları aynı zamanda bariatrik cerrahi sonrası, hastaların kilo verme oranları ile de ilişkilendirilmektedir (8).

Tüm bu bilgiler ışığında bu çalışmada, bariatrik cerrahi geçirmiş hastalarda *FTO* geni rs9939609 ve rs9930506 varyantlarının hastaların ameliyat sonrası kilo vermeleriyle olan ilişkisini ortaya koymak amaçlanacaktır. Tek nükleotid değişimlerinin fonksiyonel etkileri popülasyonlara özgü olabilmektedir. Bu nedenle fonksiyonel etkilerin her popülasyonda belirlenmesi, varyantların genel fenotipik etkileri hakkında bilgi sahibi olunmasını sağlamaktadır. Çalışma kapsamında incelenecek olan varyantlar popülasyonumuz üzerinde henüz çalışılmamıştır. Dolayısıyla elde edeceğimiz veriler ilgili polimorfik bölgelerin

bariatrik cerrahi sonrası popülasyonumuza özgü fonksiyonel etkileri hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlayacaktır.

Günümüzde bireysel tedavi yaklaşımları, özellikle de genomik tıp temelli ilerlemektedir. Bu durumda çalışmamız sonucunda elde edilen veriler literatürdeki verilerle karşılaştırılarak bireye özgü obezite tedavi yaklaşımlarına katkı sağlayacaktır. Polimorfik bölgeler fonksiyonel etkilerini kombine şekilde göstermektedir. Çalışmamız kapsamında tek gene ait iki polimorfik bölge seçilme nedeni varyantların birleşik fonksiyonel etkilerini de gözlemlemektir. Günümüzde *FTO* gen polimorfizmlerinden rs9930506 ve rs9939609 bölgeleri ayrı ayrı çalışılmış olsa da literatürde birleşik etkilerini gösteren bir çalışma söz konusu değildir. Dolayısıyla ilgili polimorfizmlerin obezite tedavisindeki birleşik etkileri de literatürde ilk kez gösterilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite Cerrahisine Genel Yaklaşım

Günümüzdeki obezite salgını küresel olarak endişe verici boyutlara ulaşmış ve bu durum en acil halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmiştir. Obezite sıklığı arttıkça, bu karmaşık ve yaygın sorunu ele almak için etkili tedavilere yönelme ihtiyacı da artmıştır. Obezite için davranışsal ve farmasötik tedavilere rağmen, vücut ağırlığının yaklaşık %5-10'u kadar kısa vadeli bir kilo kaybı gerçekleşebilirken, uzun vadeli etkinlikleri hala istenilen seviyelere ulaşmamıştır (26). Bu noktada bariatrik cerrahi, obezite sorunu yaşayan bireyler için önemli ve sürdürülebilir kilo kaybı sonuçları sunabilen son derece etkili bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmıştır. Bu cerrahi yaklaşım, gastrointestinal sistem anatomisini değiştiren çeşitli prosedürleri içermesi nedeniyle besin alımını ve besin emilimini azaltarak kilo kaybını gerçekleştirmeyi, komorbiditede iyileşmeleri ve sürdürülebilir olmayı amaçlamaktadır. Sleeve gastrektomi, mide bypassı, ayarlanabilir mide bandı ve biliopankreatik diversiyon ile duodenal switch gibi tanımlanmış prosedürlerin başarılı olduğu gösterilmiştir (27).

Obezite cerrahisi için potansiyel endikasyonu var olan hastalarda başarının sağlanabilmesi için cerrahi girişimin yanı sıra operasyona hazırlayıcı farklı ve alternatif koruyucu tedavi seçenekleri de sunulmaktadır (28). Bu yaklaşımlar bireye özgü yaklaşımlar olup, diyet danışmanlığını, egzersiz ve davranışsal terapi kombinasyonunu ve her hasta özelinde bireyselleştirilmiş beslenme önerilerini içermektedir. Bu tedaviler, beden kitle değeri (BKİ) 35 kg/m^2'yi geçen bir hastanın 6 veya 12 aylık takip süreçlerinde başlangıç kilosunun en az %10'unun kaybedilmesini hedeflemektedir (28). Bu konuda yapılan bir çalışmada, BKİ değeri 40 kg/m^2'nin üzerinde olan hastalarda diyet danışmanlığı ile birlikte etkili, yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizin 12 haftada 5,3 (3,3 - 7,3) kg kilo kaybı ve kardiyovasküler risk faktörlerinde (karın çevresi -7,5 cm [-9,8 - -5,1 cm], ortalama kan basıncı -11 mmHg [-14 - -8 mmHg]) önemli bir iyileşme ile sonuçlandığını göstermektedir (28, 29).

Diyet danışmanlığı ve kombine davranış terapisi tedavi edilen obezite (BKİ >30 kg/m2) hastalarının dahil edildiği 91 çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği bir meta-analizde uzun vadeli sonuçlar araştırılmıştır. Evre II ile III obezitesi olan hastaların alt küme analizinde, 6 ila 24 aylar süresince genel kilo kaybı sırasıyla %5,3 ve %6,3 olmuştur (28,29,30). Buna göre konservatif tedavi, obezite cerrahisi isteyen beden kitle değeri (BKİ) 35

kg/m2 aşan hastaların disiplinler arası hazırlık aşamasının ve ameliyat sonrası bakımının bir bileşeni olarak yerini almıştır (28). Temel tedaviyi mutlaka obezite cerrahisinin takip etmesi gerekmeyebilir. Bu stratejinin etkinliği, obezite cerrahisinden önceki ve sonraki 12 ay içinde beslenme danışmanlığı, davranış terapisi ve egzersiz dahil olmak üzere hedefe yönelik müdahaleler üzerine yapılan çalışmaların meta analizinde gösterilmiştir. Ameliyattan 12 ay sonra, bu şekilde tedavi edilen hastalar, başka herhangi bir hedefe yönelik müdahale olmaksızın obezite ameliyatı geçiren kontrol hastalarından 4,4 kg [1,69 - 7,1] daha fazla kilo kaybetmiştir (31).

2.2. Obezitenin cerrahi tedavisi

"Obezite cerrahisi" terimi, sürdürülebilir kilo kaybı sağlamayı hedef alarak obeziteye eşlik eden hastalıkları önlemeyi veya sonuçlarını iyileştirmeyi ve hastanın yaşam kalitesini arttırmayı hedefleyen herhangi bir operasyonu (örneğin, sleeve gastrektomi, roux- en –y gastrik baypas) ifade eder. Cerrahi endikasyonunun temelini hastanın vücut ağırlığı oluşturmaktadır (32).

2.2.1. Obezite ve metabolik cerrahi endikasyonları

2022 yılında Amerikan Metabolik ve Bariatrik Cerrahi Topluluğu ile Uluslararası Metabolik Bozukluklar ve Obezite Cerrahisi Federasyonu tarafından yayınlanan metabolik ve bariatrik cerrahi için endikasyonlar makalesinde obezite cerrahisi endikasyonları şu şekilde ifade edilmiştir: (33)

- BKİ ≥35 kg/m^2 olan bireylerde eşlik eden komorbitenin varlığı, yokluğu ve ağırlığından bağımsız olarak obezite cerrahisi önerilmektedir.
- BKİ ≥30 kg/m^2 olan ve kontrolsüz diyabeti olan hastalara obezite cerrahisi önerilmektedir.
- Sınıf I obez olarak belirlenen BKİ 30-34.9 kg/m^2 olan cerrahi dışı yaklaşımlarla hedeflenen veya sürdürülebilir düzeyde kilo kaybı gerçekleşmeyen ya da komorbiditesinde gelişme görülmeyen bireylerde obezite cerrahisi değerlendirmeye alınmalıdır.
- BKİ eşik değerli obezite terimi her populasyon için benzerlik göstermemektedir. Asya populasyonunda klinik obez terimi için BKİ>25 kg/m^2 kabul edilmektedir. Dolayısıyla populasyona özgü değerler göz önünde bulundurulmalıdır.

- Obezite cerrahisi için üst yaş limiti bulunmamaktadır. Cerrahi düşünülen hastaların komorbiditeleri ve zayıflıkları ameliyat öncesi dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.
- Çocuklarda ve adelosanlarda BKİ, 95. yüzdeliğin %120 üzerinde ve önemli bir komorbit olanlarda veya 95. yüzdeliğin %140 üzerinde bir BKİ'ye sahip olanlar, bir uzmanlık merkezinde multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirildikten sonra MBS için düşünülmelidir

Obezite ile ilişkili olduğu düşünülen komorbiditeler şu şekildedir:

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), obstrüktif uyku apne sendromu, kalp yetmezliği, arteriyel hipertansiyon, hiperlipidemi, nefropati, polikistik over sendromu (PKOS) obezite-hipoventilasyon sendromu, Pickwick sendromu, koroner arter hastalığı, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, psödotümör serebri, üriner inkontinans, reflü hastalığı, astım, kronik venöz yetmezlik, immobilize eklem hastalığı, kısırlık sorunları (28).

2022 yılında yayınlanan Amerikan Metabolik ve Bariatrik Cerrahi Topluluğu ile Uluslararası Metabolik Bozukluklar ve Obezite Cerrahisi Federasyonu tarafından yayınlanan metabolik ve bariatrik cerrahi için endikasyonlar makalesinden önce cerrahi endikasyonlar:

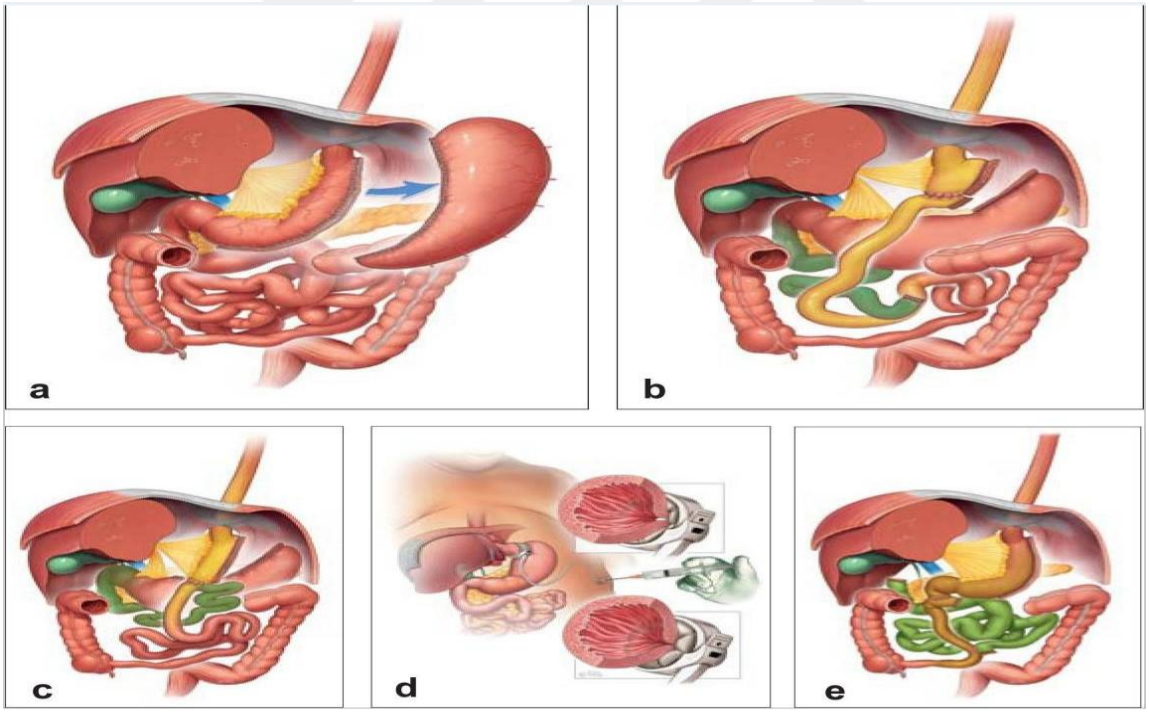
Evre II obezitesi (BKİ ≥35 ila <40 kg/m^2) ve T2DM tanısı olan hastalarda, kılavuzlarda belirtilen T2DM tedavi hedeflerine yalnızca konservatif tedavi ile ulaşılamadığında metabolik cerrahi endikasyonu vardır. T2DM ve evre III obezitesi (BKİ >40kg/m^2) olan hastalar için, potansiyel kontrendikasyonlar hariç tutulduğu sürece glisemik kontrolden bağımsız olarak cerrahi endikedir (28). Primer endikasyonda olduğu gibi, konservatif obezite tedavisinin etkisizliğinin belgelenmesi gerekli değildir (28). Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB) veya tüp mide (sleeve gastrektomi; SG) ameliyatından en az beş yıl sonra diyabet remisyonuna ilişkin veriler, özellikle kısa bir T2DM öyküsü olan, insülin kullanmayan, az sayıda antidiyabetik ilaç içeren bir tedavi rejimi ve konservatif tedavi altında iyi glisemik kontrolü (HbA1c <%7) olan hastaların metabolik cerrahiden fayda sağlayabileceğini ortaya koymaktadır (34). Ayrıca 94.579 hastadan elde edilen verilerin meta-analizinde gösterildiği üzere, metabolik cerrahi sonrası diyabet remisyonu başlangıçtaki BKİ değerinden bağımsızdır (35). Bu bulgular, yakın gelecekte metabolik cerrahi endikasyonlarının yeniden değerlendirilmesini gerektirebilir.

Obezite cerrahisi ve metabolik cerrahi için kontrendikasyonlar klinik uygulama kılavuzlarında açıkça belirtilmiştir. Bunlar arasında tedavi edilmemiş bulimia nervoza, aktif madde bağımlılığı veya tedavi edilmemiş endokrin obezite nedenleri yer almaktadır (28).

2.2.2. Obezite cerrahisinde uygulanan yöntemler ve etki mekanizmaları

Obezite cerrahisinin hedefleri artık yalnızca kilo vermenin çok ötesine geçmiş olsa da, hastanın vücut ağırlığı ameliyat endikasyonunun temelini oluşturan ana kriter olmaya devam etmektedir (28, 32).

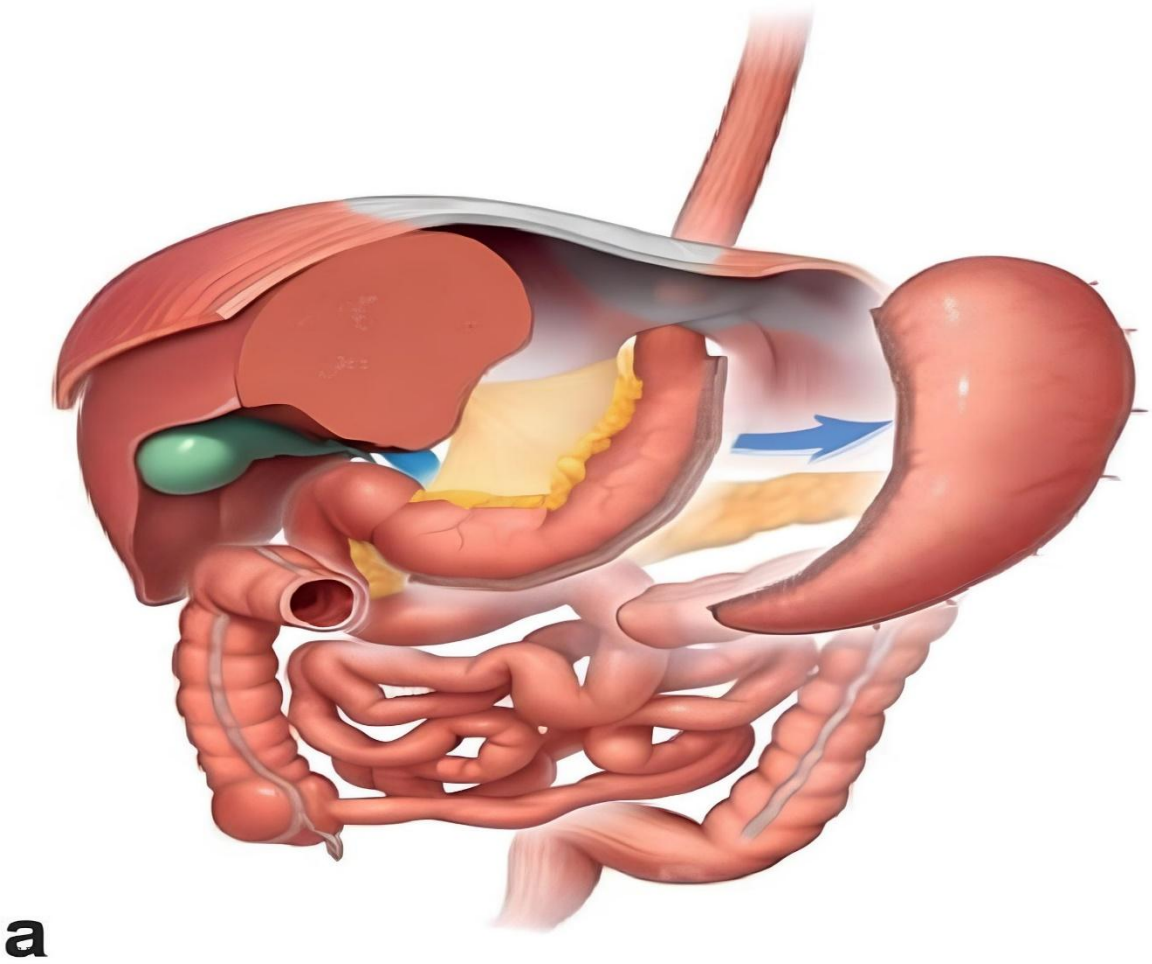
Obezite cerrahisinin temel amacı mide hacminin cerrahi olarak azaltılarak enerji alımını ve emilimini kısıtlamaktır. Böylece birey yalnızca küçük porsiyonlarda yiyecek tüketilebilir. Cerrahi prosedürler genellikle mide küçültme ile birlikte duodenum ve jejunumun bir kısmının bypass edilmesini içerir. En yaygın cerrahi prosedürler Şekil 1'de gösterilmiştir (28).



Şekil 1 Obezite ve metabolik cerrahide cerrahi prosedürler (Dr. Leven Efe, Uluslararası Obezite ve Metabolik Bozukluklar Cerrahisi Federasyonu'nun [IFSO] izniyle). (28).

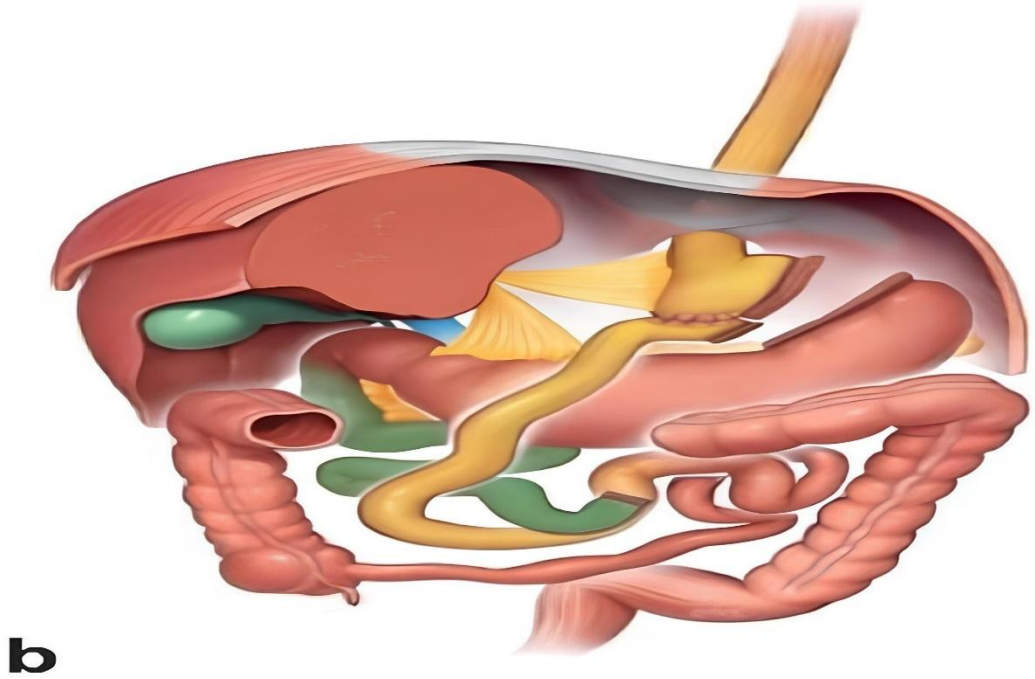
a) Tüp Mide Ameliyatı (SG- Sleeve Gastrektomi): Mideye ağızdan gönderilen bir kalibrasyon tüpü (çapı 1,2-1,5 cm) boyunca midenin %80-90'ının çıkarıldığı tüp mide

ameliyatıdır. Tüp haline getirilen midenin rezeke edilen kısmı çıkarılır. SG genel olarak obezite ameliyatlarının yaklaşık %50'sinde başvurulan obezite ameliyatı türüdür (Şekil.1a).



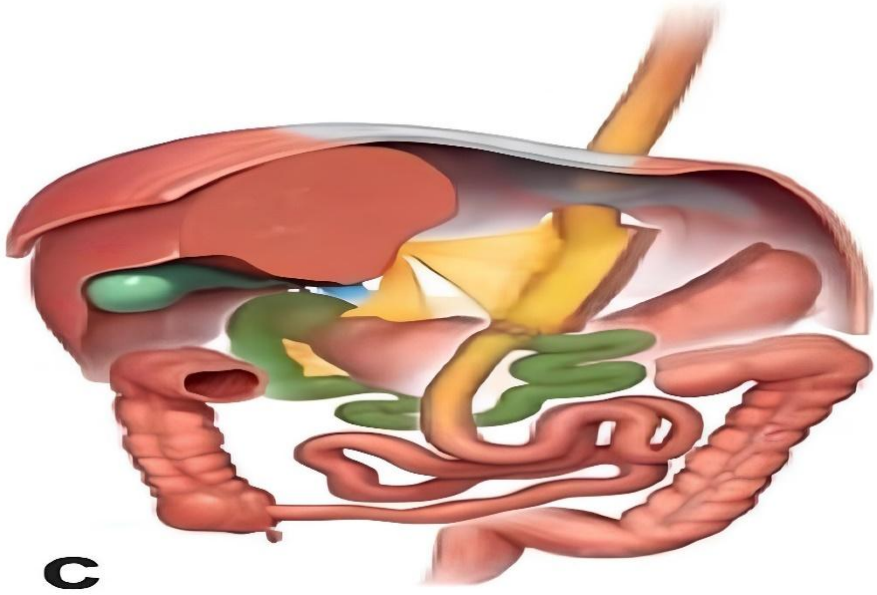
Şekil 2 1.a Obezite ve metabolik cerrahide cerrahi prosedürler (Dr. Leven Efe, Uluslararası Obezite ve Metabolik Bozukluklar Cerrahisi Federasyonu'nun [IFSO] izniyle). (28).

b) Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB): Ufak, uzun bir mide kesesi (20-30 mL) oluşturulur. Oluşturulan mide poşu Roux-en-Y rekonstrüksiyon yöntemi ile doğrudan ince bağırsağa anastomoze edilir. Biliopankreatik (yeşil) ve beslenme (sarı) kanallarının uzunlukları değişkendir; tipik olarak beslenme kanalı 150 cm uzunluğunda ve biliopankreatik kanal 50 cm uzunluğundadır. Bu durum hipoabsorpsiyona yol açar fakat malabsorpsiyonla sonuçlanmaz. Gastrik bypass, obezite için yapılan tüm işlemlerin yaklaşık %32'sini oluşturan en yaygın ikinci obezite cerrahisi türüdür. Mide veya bağırsağın herhangi bir kısmının rezeksiyonunu içermediği için cerrahi olarak geri döndürülebilir bir uygulamadır (Şekil.1b).



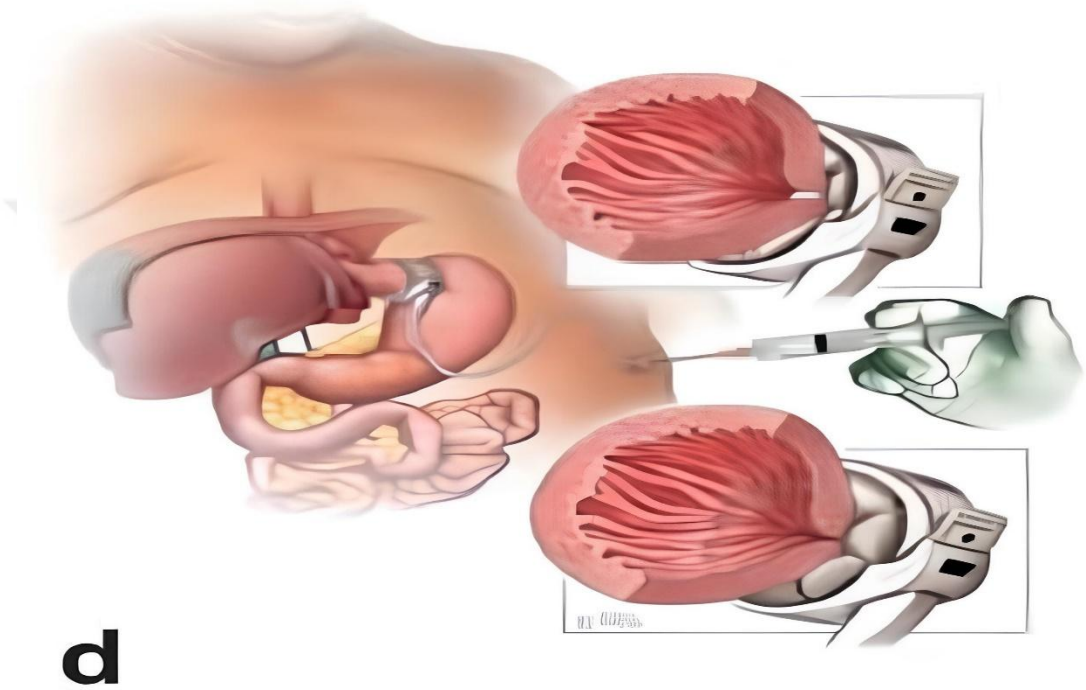
Şekil 3 1.b Obezite ve metabolik cerrahide cerrahi prosedürler (Dr. Leven Efe, Uluslararası Obezite ve Metabolik Bozukluklar Cerrahisi Federasyonu'nun [IFSO] izniyle). (28).

c) Tek anastomozlu gastrik bypass (OAGB): RYGB'de yapılan prosedüre benzer, ancak biraz daha uzun bir gastrik kese oluşturulur. Daha sonra İnce bağırsak mideye bir omega loop olarak anastomoz edilir. Biliopankreatik (yeşil) kanal tipik olarak 150-250 cm uzunluğundadır, fakat birden fazla varyasyon tanımlanmıştır. OAGB, obezite için uygulanan cerrahi prosedürlerin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır (Şekil.1c).



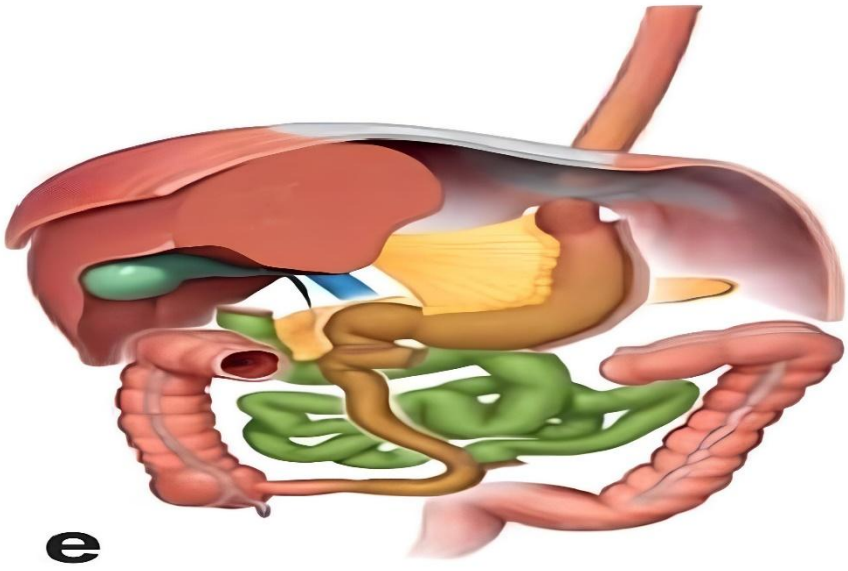
Şekil 4 1.c Obezite ve metabolik cerrahide cerrahi prosedürler (Dr. Leven Efe, Uluslararası Obezite ve Metabolik Bozukluklar Cerrahisi Federasyonu'nun [IFSO] izniyle). (28).

d) Gastrik bantlama/ mide kelepçesi (LAGB): Mide kelepçesi gastroözofageal bileşkenin hemen altına yerleştirildikten sonra cilt altına yerştirilen bir porta bağlanır. Bu port ile mide kelepçesinin iç yastığının doluluk derecesi ve aynı zamanda kelepçenin iç çapı dışarıdan düzenlenebilir. Birçok komplikasyonu ve diğer obezite cerrahisi türlerine göre kilo üzerindeki daha az etkisi nedeniyle, mide kelepçesi artık sadece özel durumlarda kullanılmaktadır (prosedürlerin yaklaşık %1'i) (Şekil.1d).



Şekil 5 1.d Obezite ve metabolik cerrahide cerrahi prosedürler (Dr. Leven Efe, Uluslararası Obezite ve Metabolik Bozukluklar Cerrahisi Federasyonu'nun [IFSO] izniyle). (28).

e) Duodenal switch (BPD-DS): Bu prosedürde tüp mide ameliyatı pilorun distalinde duodenum ile birleştirilir. Pasajın rekonstrüksiyonu esas olarak RYGB'ye benzer, ancak loop uzunlukları belirgin şekilde farklıdır. Sindirim kanalı yaklaşık 250 cm uzunluğundadır ve ortak distal segment (ortak kanal) 75-100 cm uzunluğundadır. Genellikle ölçülmeyen biliopankreatik loop birkaç metre uzunluğundadır. Ortak kanal çok kısa olduğundan, duodenal switch belirgin hipoabsorpsiyona yol açar, bu nedenle parenteral vitamin takviyesini gerektirir ve sık, lapa gibi dışkıya yol açar. Bu prosedür çok nadir uygulanmaktadır (tüm operasyonların yaklaşık %0,5'i) (Şekil.1e).



Şekil 6 1.e Obezite ve metabolik cerrahide cerrahi prosedürler (Dr. Leven Efe, Uluslararası Obezite ve Metabolik Bozukluklar Cerrahisi Federasyonu'nun [IFSO] izniyle). (28).

Genel olarak en yaygın olarak uygulanan SG ve RYGB cerrahi prosedürleri, makro besin maddelerinde klinik açıdan önemli bir emilim bozukluğuna neden olmamaktadır (36). Malabsorpsiyonun RYGB sonrası kilo kaybına katkısı sistematik bir derlemede %11 olarak tahmin edilmiştir (37). Anatomik detayları farklı olsa da, farklı obezite cerrahisi prosedürlerinin hepsi, glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) ve dolaşımdaki safra asitlerinin yanı sıra daha düşük ghrelin seviyeleri de dahil olmak üzere karmaşık bağırsak hormonal değişikliklerine neden olur; klinik olarak, hastalar ameliyat öncesi durumlarına kıyasla daha az iştah, daha az sinirsel uyarılabilirlik ve daha az gıda isteğine sahip olurlar (38). Ameliyat sonrası hormonal değişiklikler, ghrelin ve kolesistokinin seviyelerini yükseltebilen ve iştahı artırabilen konservatif tedavinin neden olduğu değişikliklerin kısmen tersidir (39). Obezite cerrahisinden sonra tanımlanan entero-endokrin düzenleme gerçekleşmeseydi, midenin uzun vadede genişlemesi yine büyük porsiyonlarda gıda tüketimine izin vereceğinden, bunu izleyen sürekli kilo kaybı açıklanamazdı (40).

2.3. Bariatrik Cerrahi Sonrası Kilo Kaybı

Onbir randomize kontrollü çalışmanın (RKÇ) dahil edildiği ~~bir~~ meta-analiz sonuçları, obezite cerrahisinin iki yılda konservatif tedaviye göre ortalama 26 kg [31 - 21)kg] daha fazla kilo kaybına yol açtığını ortaya koymuştur (-38,5 - -14,4 kg'a karşı -7,9 - +1,0 kg) (41). Obezite cerrahisi sonrası kilo kaybına ilişkin bugüne kadar ki tek Cochrane incelemesi, diğer çalışmaya benzer olarak 12-24 ayda 21,3 kg'lık [18,9 - 23,6 kg] bir fark ortaya koymuştur

(42). Araştırmaya dahil edilen çalışmaların birinden elde edilen uzun süreli takip verileri, 10 yılda RYGB ile konservatif tedavi arasında kilo kaybında büyük ve sürekli bir fark olduğunu göstermektedir (RYGB, -37,3 kg; konservatif tedavi, -6,5 kg; iki müdahale arasındaki fark, 30,8 kg [16,7 - 44,8 kg]) (43). 4047 hastayı içeren, Prospektif İsveç Obez Hastalar (SOS) kohort çalışmasında, 15 yılda genel kilo kaybı RYGB'den sonra %27 iken, kontrol hastalarında (bazıları obezite için spesifik bir tedavi görmemiştir) %3 olmuştur (44)

Tablo 1, farklı obezite cerrahisi prosedürlerinden sonra kilo kaybına ilişkin ayrıntılı bir özet içermektedir. Birçok RKÇ'de, en yaygın iki cerrahi prosedür olan SG ve RYGB'nin benzer derecelerde kilo kaybına yol açtığı bulunmuştur (42). 2021'de yayınlanan iki farklı çalışmada SG ve RYGB sonuçları karşılaştırılmış, RYGB'nin beş yılda önemli ölçüde daha fazla kilo kaybına yol açtığı rapor edilmiştir (aşırı kilo kaybı %62,7'ye karşı %55,5) (44, 45). RYGB'nin SG'ye göre avantajı, güncel üç metaanalizde ve 7 yıllık takip verilerine sahip bir RKÇ'de de benzer şekilde rapor edilmiştir (46-49).

Şekil tipi	**Kilo kaybı (%)**			**Tip 2 diabetes mellitus (%)**				**30 günlük mortalite (%)**
	1–2 yıl	**5–7 yıl**	**≥ 10 yıl**	**2–3 yıl remisyon**	**5 yıl remisyon**	**5 yıl kısmi remisyon**	**≥ 10 yıl remisyon**	
LSG	%51–79	%54–57	%53–62	%50–67	%28–59	%74	%58	%0,03–0,33
RYGB	%63–72	%66–72	%27–69	%75	%37–76	%77,5	%25–62	%0,07
OAGB	%31–89	%30–73	%70–84	%60	%67–94	%85	%67	%0–0,26
BPD-DS/BPD	%73	%75	%61–94	%98	%88–99	%63	%50–68	%0,6–0,8
LAGB	%33–34	%42–57	%27–66	%20	%16	%23	%18	%0–0,1

Tablo 1. Obezite ve metabolik cerrahide prosedürlerin takip sonuçları (28) BPD-DS/ BPD: duodenal switch ile biliopankreatik diversiyon ve biliopankreatik diversiyon; LAGB, gastrik kelepçe; LSG, sleeve gastrektomi; RYGB, Roux-en-Y gastrik bypass; OAGB, tek anastomozlu gastrik bypass.

Klinik olarak anlamlı kilo geri alımı (en düşük seviyeden en az %25 artış olarak tanımlanır) beş yıllık medyan takipte hastaların yaklaşık %20'sinde görülür ve SG sonrasında RYGB sonrasına göre daha yüksektir (50). Bu gibi durumlarda, yeniden ameliyat endike

olabilir. Yeniden kilo alımını en aza indirmek için, primer prosedür sırasında mide çevresine silikon halkalar yerleştirilebilir. Silikon halkalar kullanıldığında, RYGB veya SG'den üç ila beş yıl sonra kilo alımının önemli ölçüde daha az olduğu bulunmuştur (51, 52).

2.4. Obezitenin Genetik Temeli

Obezite, günümüzde hızla artış gösteren, Dünya Sağlık Örgütü tarafından "global epidemi" olarak tanımlanan bir durum haline gelmiştir. Dünya Obezite Atlası 2023 verilerine göre dünyada 2020 yılında 5 yaşından büyük 988 milyon insan obeziteden etkilenirken 2035 yılında bu sayının 1,914 milyar olması öngörülmektedir (53).

Obezite genetik ve çevresel faktörlerden etkilenen, sedenter yaşam tarzı gibi "obezogenik çevre" sonucu ortaya çıkan multifaktöriyal bir hastalıktır. Genetik olarak monogenik ve poligenik obezite olarak iki alt sınıfa ayrılmaktadır. Monogenik obezite mendeliyan kalıtım gösteren, spesifik bir genin belirli bir bölgesinde meydana gelen mutasyonlar sonucu ortaya çıkan, klinikte sendromik veya nonsendromik olarak sınıflanabilen, erken yaşlarda genellikle daha ağır bir fenotipin gözlemlendiği ve obez bireylerin yaklaşık %5'inde görülen grubu oluşturmaktadır (54). Buna karşın poligenik obezite, obez bireylerin %95'ini kapsayan, multifaktöriyal özellikte olan, kompleks kalıtım modeli gösteren ve birçok gen varyantının etkilişimi sonucu ortaya çıkmaktadır (53). Dolayısıyla poligenik obezite genetiğinin aydınlatılması obezitede bireysel tedavi yaklaşımlarının gerçekleştirilmesi ve bireylerin risk profillerinin belirlenmesi açısından oldukça önem taşımaktadır. Poligenik obeziteye yönelik gen keşifleri 1990'lı yılların başında aday gen çalışmaları ve aile temelli linkaj çalışmaları ile yavaş başlamış olsa da günümüzde genom çapında ilişkilendirme çalışmalarının öncülü olup tüm genom analizleri ile hız kazanmıştır (55).

Günümüzde genom çapında gerçekleştirilen ilişkilendirme çalışmaları sayesinde obezite oluşumuna katkı sağlayan birçok genin keşfi gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda aday genler obezite riski, BKİ ve vücut yapı özellikleri ile ilişkilendirilmiştir (56). Bu çalışmalar sonucunda 2007 yılında BKİ ile ilişkilendirilen ve çok kuvvetli ilişki sinyallerinin alındığı ilk gen olan fatty-mass and obesity-associated gene olarak adlandırılan FTO geni tanımlanmıştır (25).

2.5. *FTO* Geni

İnsan genomlarındaki yaygın genetik varyasyonlar SNP (Single Nucleotid Plymorphsim) olarak ifade edilir. Bireylerde hastalıkların moleküler temelini ve karmaşık özelliklerin temelini tanımlamak için önemli bir yer edinmektedir. (57). Bugüne kadar 23.715 şüpheli SNP'nin obezite ile ilişkili hücre dizilerinin güçlendirici (enhancer) bölgelerinde yer aldığı (58) ve *MC4R, NPY, LEP, LEPR, FTO, ADIPOQ, POMC ve PCSK1* gibi çeşitli genlerin obezitede doğrudan rol oynadığı bulunmuştur (59). Bu genler arasında fat mass and obesity-related gene (*FTO*; yağ kütlesi ve obezite ile ilişkili gen), farklı ülkelerdeki birçok popülasyonda obeziteye neden olan ilk ve en güçlü ilişkiye sahip gen olarak tanımlanmıştır (60). Bu gene yönelik çalışmalar güncel literatürde artarak devam etmektedir.



Şekil 7 İnsan *FTO* geSni yapısı ve obezite ilişkili varyantların (SNP) gen içerisindeki lokalizasyonları (Xiaolan Deng, Front. Endocrinol., 30 July 2018 Sec. Cancer Endocrinology)

Omurgalılarda ve bazı deniz alglerinde bulunan FTO geni evrimsel açıdan korunmuş nükleotid ve aminoasit dizisine sahiptir. İnsan *FTO* geni, genomda 16q12.2 üzerinde lokalize, 9 ekzondan ve 8 introndan oluşan toplan 410.50 kb büyüklüğünde 2 okzoglutarat Fe (II) bağımlı AlkB ailesi dioksigenaz (Fe (II)/2-OG bağımlı demetilaz) proteinini kodlamaktadır (61) (Şekil 7).

FTO proteininin 3metiltimin (3-meT) ve 3-metilurasil (3-meU) tek iplikli DNA ve RNA için güçlü bir afinitesi olduğundan (22), FTO'nun in vitro olarak tek iplikli DNA (ssDNA) ve tek iplikli RNA'da (ssRNA) demetillenmiş 3-meT ve 3-meU'yu oksitleyebildiği gösterilmiştir (62). FTO ayrıca mRNA'daki N6-metiladenozini (m6A), N6-2'-Ometiladenozini (m6Am), U6RNA'daki m6A'yı, snRNA'lardaki m6A'yı ve tRNA'daki N1metiladenozini (m1A) demetile edebilir (63). FTO'nun obeziteye ek olarak tip 2 diabetes mellitus (T2DM),

polikistik over sendromu (PKOS) ve meme (64), tiroid (65) ve endometriyal kanser (66) gibi çeşitli maligniteler dahil olmak üzere birçok hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir.

2.5.1. FTO Bağımlı Moleküler Mekanizmalar ve Obezite

FTO geninin fonksiyonel etkilerine yönelik çalışmalar *fto* geni susturulmuş fare modellerinden elde edilmiştir. *Fto* geni bulunmayan fare modellerinin, yabanıl tip kontrollerine göre vücut ağırlıklarının, kas ve kemik kütlelerinin hayat boyu daha az olduğu gözlemlenmiştir. Erken dönem *fto* geni homozigot susturulmuş 20 haftalık erkek farelerin yabanıl tiplerine göre vücut ağırlının yabanıl tiplere göre %13 daha az tespit edilmiştir (67). Erişkin dönemde *fto* geni susturulmuş farelerde kilo alınımının 7. ve 9. haftalarda yabanıl tiplere göre azaldığı, 12 hafta sonrasında ise ortalama vücut ağırlığınının kontrollere göre az olduğu gözlemlenmiştir (68).

FTO protein düzeyinde, m6A bağımlı demetilaz aktivitesi aracılığıyla mRNA işlenme aşamalarını etkileyerek adipogenez ve tümorigenez yolaklarında rol almaktadır.

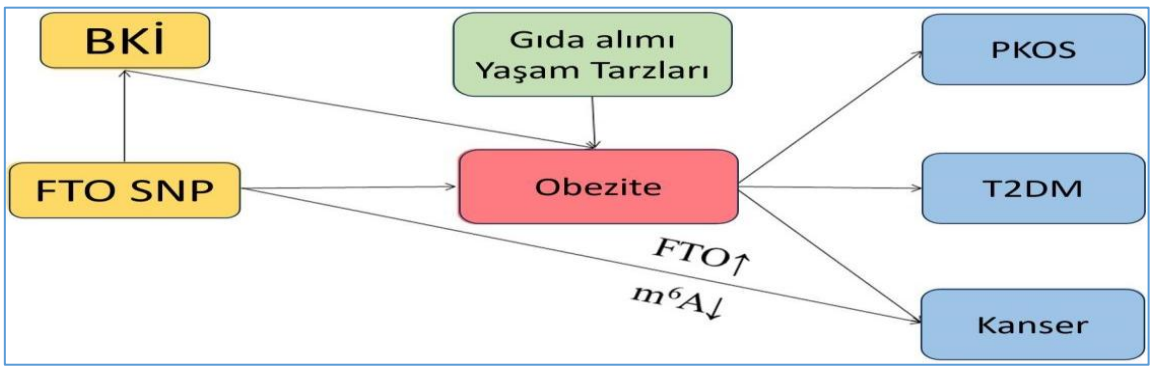
FTO proteini, adipogenezisde rol alan molekülleri ve iştahla ilişkili hormonlarının m6A seviyelerini etkileyerek obezite gelişimine katkı sağlamaktadır. 2013 yılında Karra ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada FTO ifade artışının ghrelin hormonu mRNA' sının m6A modifikasyonunu arttırdığı ve bu artışa bağlı olarak hücrelerde ghrelin protein ve peptid seviyelerinde artışa neden olduğu saptanmıştır (69). Bir başka çalışmada ise FTO' nun adipogenik regülatör olan RUNX1T1' in ekzonik splicing mekanizmasını m6A modifikasyonu ile düzenlediği bunun sonucunda ise hücre farklılaşmasını modüle ettiği saptanmıştır (70). FTO' nun preadipositlerin farklılaşmalarını sağlayan m6A-bağımlı transkripsiyon faktörlerinin ifadelerini düzenleyerek mitotik klonal ekspansiyonu indüklediği görülmüştür (71).

FTO' nun mRNA demetilaz rolü üzerinde çalışmaların yoğunlaşması ve obezite ve kanser başta olmak üzere bir çok hastalığın gelişiminde etkin rol oynaması nedeniyle FTO proteinine yönelik spesifik inhibitörlerin geliştirilmesi çalışmaları hız kazanmıştır. Yüksek yağlı diyetle beslenen insanlarda kilo alınımını geri çevirdiği düşünülen Kassik asit olarak da bilinen doğal bir ürün olan Rhein molekülünün yapılan araştırmalar sonucunda FTO proteinin katalitik bölgesine bağlanarak insan FTO demetilaz inhibitörü olarak görev aldığı belirlenmiştir (72). 2019 yılında ise Peng ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kilo

alınımını azalttığı ve kan glukoz seviyesi düşürmesiyle nedeniyle Entacapone potensiyel FTO inhibitörü olarak tanımlanmıştır (73)

İnsülin direnci, obezite, hiperandrojenizm vb. PKOS'un başlıca özellikleridir; bu konuda yapılan bir çalışma FTO'nun KGN hücrelerinde FLOT2'nin pozitif düzenleyicisi olduğunu, FLOT2 mRNA'sındaki m6A seviyelerini düşürdüğünü ve *FLOT2* mRNA'sının stabilitesini artırarak FLOT2'nin ekspresyonunu artırdığını, böylece hücre proliferasyonunu teşvik ettiğini, hücre apopitozunu inhibe ettiğini ve KGN hücrelerinde indüklenen insülin ile GLUT4 membran taşınmasını azalttığını bildirmiştir (74). FTO varyasyonu PKOS hastalarında başlangıçtaki lipid oksidasyonunu etkileyebilir (75). FTO geninin PKOS hastalarının vücut ağırlığındaki artışın altında yatan mekanizmalardan biri olabileceğini varsaymak mantıklıdır. Ayrıca, FTO varyasyonu hiperandrojenizm açısından da önemli bir rol oynayabilir ve yüksek serbest testosteron seviyelerinin FTO'daki rs9939609 A aleli ile anlamlı bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (76).

T2DM ve obezite hastalarında m^6A ekspresyon seviyelerinin azalması, artan *FTO* ekspresyonu ile negatif yönde korelasyon göstermektedir (77). Yüksek demetilazlar (*FTO* ve *ALKBH5*) m^6A RNA ekspresyonunda azalmaya neden olabilir ve bu durum obezite ile sonuçlanabilir (78). FTO proteini, glikolipid metabolizmasında yer alan dört genin *(FOXO1, FASN, G6PC* ve *DGAT2*) mRNA ekspresyonunu indükleyebilir (79). *FTO* mRNA seviyesinde bir birimlik artışla T2DM riski 2.797 kat artmaktadır ve *FTO* mRNA seviyelerinin artması T2DM'de m^6A'nın azalmasından sorumlu olabilir. Bu durumun da T2DM'nin komplikasyonlarını arttırabileceği düşünülmektedir (80). Sonuç olarak, *FTO* T2DM'nin moleküler mekanizmalarında yer alabilir (81).



Şekil 8 *FTO* SNP ve obezite ile ilişkili diğer hastalıklar arasındaki ilişkiler (81). PKOS, polikistik over sendromu; T2DM, tip 2 diabetes mellitus.

2.5.2. *FTO* varyantları ve obezite

Obez hastalar, genellikle belirli bir ya da daha fazla *FTO* polimorfizmi ile ilişkili diyet değişiklikleri ve yaşam alışkanlıklarından etkilenmektedir. SNP, insan genomunda DNA dizilimine bağlı gen ekspresyonunu düzenleyen ana varyasyon grubunu oluşturmaktadır (82).

FTO geninde en yaygın gözlemlenen rs9939609 varyantlarıdır (Şekil 7). rs9939609 'un A aleli yüksek obezite riski ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (82). Yüksek lifli diyetlerin antropometrik parametreler üzerinde olumlu etkileri olabilir; ancak *FTO* genotiplerine bağlı olarak lipid profillerini de kötüleştirebilmektedir (83). *FTO* genine ait diğer bir varyant olan rs1421085 TC + CC genotipleri yağ alımı ile ilişkilendirilmiştir (84). Ayrıca, *FTO* rs1421085 C aleli adolesan erkek ve kadınlarda abdominal yağ birikiminin derecesi ile bağlantılı bulunmuştur; ancak *FTO* rs1421085 C risk alelinin obezite üzerindeki etkisinin günlük enerji alımı, makro besin alımı veya fiziksel aktivite ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir (85). *FTO* gen polimorfizmleri, beslenme alışkanlıklarında da önemli bir rol oynayabilmektedir. Örneğin, *FTO* rs9939609 polimorfizminde A aleli içeren genotip gruplarına sahip bireylerde yaşla birlikte yüksek oranda duygusal yeme durumunda azalma gözlemlenmiştir (86). rs9939973, rs8050136, rs1781749 ve rs3751812 minör alel taşıyıcısı olan bireyler, yabanıl tip homozigot genotipe sahip bireylere kıyasla, aynı tarzda, yoğun Akdeniz diyetiyle beslendiklerinde daha düşük obezite riskine sahip olduğu bulunmuştur (87).

Obez hastalarda kilo alımı, çeşitli *FTO* gen polimorfizmlerinin sıklığından etkilenmektedir. Obez hastaların, obez olmayan hastalara kıyasla daha fazla *FTO* (rs9939609) AA genotipine sahip oldukları görülmektedir. Obez bireylerde görülen nadir *FTO* alellerinin (A) sıklıklarının yanı sıra AT/AA (A allel taşıyıcısı) genotipi kontrollere göre obez bireylerde daha sık gözlemlenmektedir (88). Benzer şekilde, rs9939609 TT homozigot genotipine sahip olanlar ile rs10163409 T aleli taşıyıcıları karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek BKİ ve yağ kütlesi indeksi değerlerine sahip olan SNP rs9939609 A aleli taşıyıcılarının (AT/AA), Türk popülasyonunda SNP rs10163409'un AA genotipi taşıyıcılarından daha yüksek merkezi obezite riskine sahip oldukları bulunmuştur (89). Türkiye'de rs9939609 AA genotipli bireylerin toplam yağ yüzdesi daha yüksektir (90). Ayrıca rs9939609 A/T'de AA genotipinin sıklığı ne kadar yüksekse, popülasyondaki obez birey sayısının da o kadar fazla olduğu belirtilmiştir (81).

FTO polimorfizmleri obez popülasyonda cinsiyet, etnik grup ve bölge farklılıklarına göre genetik farklılıklar göstermektedir. rs9930506 varyantının minör alelini taşıyan kadınlar, yaş ilerledikçe BKİ'de anlamlı düzeyde daha fazla bir artışa sahiptir; bu durum rs9930506'nın cinsiyete bağlı yaş ve BKİ ile pozitif etkileşimler sergilediğini göstermektedir (91). *FTO* rs8050136 A alelini taşıyan erkekler, egzersiz müdahalesinden sonra taşıyıcı olmayanlara göre daha fazla kilo verirken, kadınlarda bu durum söz konusu değildir (92). *FTO* rs1421085 varyantının, okul çağındaki çocuklarda obezite ile ilişkili genetik bir faktör olduğu gözlemlenmiştir. Aynı çalışmada *FTO* rs1421085 ve rs9939609 varyantlarının sadece kızlarda obezite için genetik duyarlılığı etkilediği; rs8057044 varyantının ise sadece erkeklerde aşırı kilo durumu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (93). *FTO* rs1558902 ve rs1421085 varyasyonlarının kadınlarda obezite üzerinde güçlü bir etkiye sahip olabileceği ve aşırı kilo alımının cinsiyete bağlı olarak farklı genetik faktörler tarafından da düzenlenebileceği belirtilmiştir (94). *FTO* varyasyonları, Kafkas, Çin, Afro-Amerikan ve Hispanik popülasyonda obeziteye yatkınlığa katkıda bulunmaktadır (95). *FTO* rs9939609 A aleli ve rs1421085 C risk aleli Balililerde obezite riskini arttırmaktadır (96) ve *FTO* varyantı rs1421085 CT genotipi Pakistanlı bireylerde aşırı kilo/obezite riskini 1,583 katına çıkarmakla ilişkilendirilmiştir (97). Brezilya popülasyonundaki şiddetli obezite, *FTO* rs9939609 aleli (A) ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (98).

2.5.3. *FTO* ve Diabetes Mellitus (Diyabet obezite ilişkisinde *FTO* etkisi)

T2DM, birçok genetik faktör, çevre, obezite ve epigenetik faktörün neden olduğu ve birçok komorbiditenin eşlik ettiği yaygın görülen bir poligenik ve karmaşık bir metabolik hastalıktır. Obezite, T2DM gelişimi için önemli bir risk faktörüdür ve *FTO* polimorfizmleri sadece obezite ile ilişkili değil, aynı zamanda T2DM'nin ana nedenlerinden biri olabilir (81).

FTO polimorfizmleri çeşitli popülasyonlarda farklı şekilde eksprese olmaktadır ve *FTO*'nun farklı alelleri diyabete neden olur. *FTO* geninin ilk intronundaki SNP, T2DM ile ilişkilendirilmiştir (99). *FTO* rs9939609 gen varyasyonu, T2DM gelişiminin erken dönem öngörücüsüdür (100). *FTO* geni rs9940128 A/G polimorfizminin Kuzey Hindistanlılarda T2DM ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (101). Güney Asya yerlilerinde rs9939609 lokusundaki A aleli T2DM ile yüksek oranda ilişkili bulunmuştur ve BKİ, bel çevresi ve diğer vücut ölçüm değişkenlerine göre düzenleme yapıldıktan sonra T2DM ile ilişkisi hala anlamlıdır (102). *FTO* rs9939609 polimorfizmi kuzeydoğu İran popülasyonunda ailede diyabet öyküsü ile ilişkilendirilmiştir (103). Sadece *FTO* varyantları T2DM ile ilişkili

değildir, aynı zamanda bazı varyantlar İran'daki obez kadınlarda hormonlar ve androjenlerle güçlü bir şekilde bağlantılıdır (99). *FTO* rs141115189, rs9926289 ve rs9939609 polimorfizmlerinin genel popülasyonda T2DM ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. *FTO* rs9939609 A aleli beyaz ırkta artmış diyabet ve obezite riski ile ilişkilendirilmiş ve sadece rs1421085 C alelinin Afrikalı Amerikalılıarda diyabete karşı koruyucu olduğu bulunmuştur (96). Bununla birlikte, *FTO* rs9939609'un AA genotipi PPARγ rs1801282'deki CC genotipi veya CC MC4R rs2229616 genotipinin varlığı, T2DM gelişimi üzerinde olumlu bir etkiye sahip olmuştur (104). Güney Asya'daki Hintlilerde (105) ve Pakistan'daki Karaçi'de (106) yapılan çalışmalar, rs9939609'da minör alel A'ya sahip popülasyonun T2DM'ye yatkın olduğunu ve varyasyonun BKİ üzerinde etkili olabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte, *FTO* rs8050136 Suudi halkında T2DM ile ilişkisi bulunmamıştır (107). Özetle, *FTO* geni farklı yaş, ırk ve bölgelerde T2DM riskini artırabilir (81). Bu nedenle de her ırk, yaş grubu ve geniş bölgeler özelinde bu genetik özelliklerin değerlendirilmesi genetik ilişkileri ortaya koyabilmek adına faydalı olabilir.

Diyabet ayrıca diyabetik nefropati, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve depresyon gibi çeşitli komplikasyonlara da neden olabilir. Enflamasyonu olan T2DM hastalarında arterioskleroz riski artmıştır. T2DM hastalarının enflamatuar durumu, damar sertliği sorunlarının gelişmesinde obezitenin kardiyovasküler hastalık üzerindeki etkisinden daha güçlü bir rol oynamaktadır (108). *FTO* gen polimorfizmi rs7204609'un C aleli, kronik böbrek hastalığının genetik yatkınlığına katkıda bulunmaktadır (109). Merkezi obezite, hipertansiyon, yüksek proteinüri ve diyabeti olan kronik böbrek hastaları, tek başına kronik böbrek hastalığı olan hastalardan daha yaygındır. Taira'nın çalışması ilk kez Japonya'daki T2DM hastalarında *FTO*'daki rs56094641'in G/A alelleri ile diyabetik nefropatiye yatkınlık arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır (110). Ayrıca sonuçlar, kan şekeri ve depresyonun kontrol altına alınmasıyla kognitif gerileme ve bunamanın önlenebileceğini göstermiştir (111).

Bariatrik ve metabolik cerrahi uygulamalarının temel endikasyonunu oluşturan obezite ve T2DM hastalıklarının *FTO* ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir ve ilgi odağı olmaya devam etmektedir. Bu açıdan yapılan bazı sınırlı sayıda çalışmada ise bariatrik ve metabolik cerrahi tedaviler sonrasında kilo verme düzeyi ve T2DM durumu ile *FTO* genleri arasındaki ilişkiler değerlendirilmiş ve bazı anlamlı sonuçlar rapor edilmiştir (112). Bununla birlikte bu özelliklerin her toplum ve yaş grubu özelinde incelenmesi, uygulanan cerrahinin sonuçlarının öngörülmesine faydalı olabileceğinden, halen çalışmaya değer bir konu olmaya devam etmektedir.

2.5.4. *FTO* Varyantlarının Bariatrik Cerrahi ile İlişkisi

Morbid obezitenin kontrol altına alınmasında ve tedavisinde yaşam tarzı değişimleri önem taşısa da Dünya Sağlık Örgütü tedavide uzun süreli sonuçların elde edilmesi için bariatrik cerrahinin tek çözüm yolu olduğunu belirtmektedir (113). Ancak bariatrik cerrahi sonrası elde edilen veriler, cerrahi girişim sonrasında beklenen sonuçlarda bireyler arası farklılıkların olduğunu ortaya koymaktadır. Bu durum bariatrik cerrahi sonrası beklenen etkilerde genetik faktörlerin de rol aldığını ortaya koymaktadır. Dolayısıyla günümüzde çalışmalar, hekimlere cerrahi sonrası kilo kaybı ve glisemik kontrolün en iyi şekilde gözlemleyebileceği, cerrahide en fazla faydanın sağlanabileceği hasta grubunun belirlemesinde kullanabileceği genetik tanı varyantlarının tanımlanmasına odaklanmaktadır (8).

Bu alanda gerçekleştirilen çalışmalar, obezite ile ilk olarak ilişkilendirilmesi ve metabolik sendrom gelişiminde de büyük önem taşıması nedeniyle FTO gen varyantları üzerine yoğunlaşmaktadır. Mısır populasyonunda, FTO varyantlarından rs9939609' ın laparoskopik sleeve bariatrik cerrahi sonrası hastaların kilo verme oranları arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada A aleli taşıyan bireylerin TT genotipine sahip bireylerden daha fazla kilo verdiğini ortaya koymuştur (114). Tayvan populasyonu üzerinde gerçekleştirilen çalışmada da benzer sonuçların elde edildiği gözlemlenmiştir (115).

Brezilya populasyonunda gerçekleştirilen bir çalışma da ise bariatrik cerrahi sonrası 24 aylık takipte FTO varyantlarından rs9939609' ın cerrahi sonrası kilo vermeyi etkilemediği istatistiksel olarak bir farklılık gözlemlemediklerini belirtmişlerdir (116).

Meksika populasyonunda FTO geninde bulunan rs9930506 varyantlarının hastaların bariatrik cerrahi sonrası kilo verme oranları ile ilişkisini inceleyen çalışmada G aleli içeren genotiplere sahip bireylerin AA genotipine sahip bireylerden 6 aylık takip sonrası istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla kilo kaybının gerçekleştiği bildirilmiştir (117).

2.6. Tez Projesinin Amacı

Bugüne kadar yapılan çalışmalar ışığında özetle proje konusu olan *FTO* geni varyantlarının bariatrik cerrahi sonrası hastaların kilo verme oranlarını etkileyebileceğini düşündüren ip uçları aşağıda sunulmaktadır:

- *FTO* gen varyantları obezite gelişiminde önemli rol oynaması

- *FTO* gen varyantlarından rs9939609 ve rs9930506' nın obezite ile ilişkili en kuvvetli varyantlar olması
- *FTO* rs9939609 ve rs9930506 varyantlarının farklı populasyonlarda bariatrik cerrahi sonrası hastaların kilo verme oranlarında populasyona özgü etkiler göstermesi
- Günümüzde bariatrik cerrahide bireysel tedavi yaklaşımları kapsamında genetik faktörlerin rolünün etkin olduğunun gösterilmesi
- Populasyonumuzda *FTO* rs9939609 ve rs9930506 varyantlarının bariatrik cerrahi sonrası hastaların kilo verme oranları üzerindeki etkilerini belirleyen bir çalışmanın bulunmaması
- Literatürde *FTO* rs9939609 ve rs9930506 varyantlarının bariatrik cerrahi sonrası hastaların kilo verme oranları üzerindeki *kombine* etkilerini belirleyen bir çalışmanın olmaması

Bu ipuçları ve literatürdeki eksikliklerden yola çıkarak, tez projesi kapsamında popülasyonumuzda *FTO* rs9939609 ve rs9930506 varyantlarının bariatrik cerrahi sonrası hastaların kilo verme oranları arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı

Prospektif olarak planlanan bu kohort çalışması, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi (VYYÜ) Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda 7 Ekim 2022 – 7 Ekim 2023 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Hastaların bariatrik cerrahi sonrası 1, 3 ve 6. aylarında takipleri gerçekleştirildi. Bu çalışma Van YYÜ BAP birimi tarafından desteklendi.

3.2. Çalışma ve Kontrol Grubu

Van YYÜ Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Genel Cerrahi Polikliniği'nde obezite tanısı alıp bariatrik cerrahi uygulanacak ya da uygulanmış (sleeve gastrektomi, tüp mide) BKİ değeri ≥35 kg/m^2 olan erişkin hastalar arasından toplam 100 vaka ile BKİ değeri normal aralıkta olan (18,5 – 24,99 kg/m^2) ve kronik hastalığı bulunmayan sağlıklı 149 birey kontrol grubu olarak çalışmanın evrenini oluşturmuştur. Kontrol grubu hastaneye rutin kontrolleri nedeniyle başvuran ve ek hastalığı olmayan sağlıklı kişiler arasından seçilmiştir.

Tüm bireyler bilgilendirilmiş onam formunu imzaladıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma protokolümüz, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenelerek, kurulun 2022 tarihli 11-04 nolu kararı ile gerçekleştirilmesi uygun bulunmuştur.

Dahil etme kriterleri:

- Vaka grubu için dahil etme kriterleri:
    - 18-65 yaş arasında olan,
    - BKİ değeri > 40 kg/m^2 olan veya BKİ değeri > 35 kg/m^2 olup obezite ile ilişkili en az bir komorbid hastalığı olan,
    - Sleeve gastrektomi yapılan,
    - Çalışmaya katılmaya gönüllü olan
- Kontrol grubu için dahil etme kriterleri:
    - 18 – 65 yaş arasında olan,
    - BKİ değeri 18,5 – 24,99 kg/m^2 arasında olan,

- Ek hastalığı olmayıp, rutin kontroller amacıyla hastaneye başvuran,
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olan

Dışlama kriterleri:

- Revizyon cerrahisi planlanan hastalar,
- Çalışma için onamının olmaması,
- Bariatrik cerrahi ile eş zamanlı operasyon planlananlar,
- Kanser öyküsü olanlar,
- Sleeve gastrektomi dışında bariatrik cerrahi prosedürü yapılanlar
- Ameliyat sırasında ya da sonrasında hastanede yatışı uzatan ciddi (darlık, kaçak, intrabdominal apse) komplikasyonu olanlar dahil etme kriterlerine uymayan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

3.3. Çalışma Prosedürü

Çalışmada kullanılan hasta ve kontrol gubuna ait periferik kan örnekleri, bireylerin rutin tetkikleri sırasında K3EDTA"lı steril tüplere alınan kanın 200 mikrolitresi kullanılmış olup, hastalardan çalışmaya özel ayrı bir kan alınmamıştır.

3.3.1. Deneysel Aşamalarda Kullanılan Kimyasallar

1. Etanol (Sigma Aldrich, Almanya)
2. Taqman Genotyping Master Mix (Thermo Scientific, Amerika)
3. Taqman Genotyping SNPAssay kit, rs9939609 (Thermo Scientific, Amerika)
4. Taqman Genotyping SNPAssay kit, rs9930506 (Thermo Scientific, Amerika)

3.3.2. Deneysel Aşamalarda Kullanılan Araç ve Gereçler

1. Nano drop (Thermo Scientific, Amerika)
2. Real Time PCR (BioRad, Amerika)
3. 96 Fast well plate (BioRad, Amerika)
4. Otoklav (Nüve, Türkiye)

5. Isıtıcı tabla (Biosan Dry Thermostat, Danimarka)

6. Vorteks (Biosan, Danimarka)

7. Buz dolabı ve derin dondurucu (Panasonic Berlin, Almanya)

8. Santrifüj (Biosan, Danimarka)

9. Optical Adhesive covers (BioRad, Amerika)

3.3.3. Periferik Kan Örneklerinin Saklanması

Çalışmada kullanılan hasta ve kontrol gubuna ait periferik kan örnekleri, hasta ve kontrol grupları belirli bir sayıya ulaşana kadar -20 ^{o}C'de saklanmıştır.

3.4. DNA İzolasyonu

DNA izolasyonu için ticari olarak satılan ve spin kolon santrifügasyon tekniğine dayanan kitler kullanılmıştır. Bu amaç doğrultusunda proje kapsamında Vivantis GF-1 Blood DNA Extraction (Malezya) Kit kullanılmış olup, firma tarafından önerilen ve aşağıda basamaklar halinde belirtilen protokol uygulanmıştır.

3.4.1. DNA İzolasyonunda Kullanılan Solusyonlar

- Lizis Tamponu
- Proteinaz K
- Yıkama Solusyonu 1
- Yıkama Solusyonu II
- Elüsyon Tamponu

3.4.2. DNA İzolasyonunda İzlenen Basamaklar

İzolasyon protokolü uygulanmadan önce Yıkama Tamponu I 30 ml, Yıkama Tamponu II 80 ml moleküler çalışmalara uygun absolute Etanol ile sulandırıldı. Ayrıca, elüsyon tamponu protokolde belirtildiği üzere çalışma öncesinde 65 ^{o}C' de ısıtılmaya bırakıldı.

1. Hasta ve kontrol bireylere ait kanlar oda sıcaklığında erimeye bırakıldı.
2. Homojenizasyon sağlanması amacıyla eriyen kanlar vortekslendi.
3. Her örnek için 200 µl kan, 200 µl Lizis Tamponu ile karıştırıldı ve vortekslendi.
4. Hazırlanan homojen karışım üzerine 20 µl Proteinaz K eklendi ve karışım tekrar vortekslendi.

5. Örnekler, ısıtıcı blokta 10 dk. 65 ^{o}C' de inkübe edildi.
6. İnkübasyon sonunda örneklere 200 µl Absolute etanol eklendi ve karışım homojen hale gelinceye kadar vortekslendi.
7. Homojen karışım spin kolonlara aktarıldı.
8. Spin kolonlar 5000xg' de 1 dk. Santrifüj edildi.
9. Santrifüj sonunda toplama tüpünde oluşan hücre debrisleri ortamdan uzaklaştırıldı.
10. Spin kolona 500 µl Yıkama Tamponu I eklendi ve örnekler 5000xg'de 1 dk. santrifüj edildi.
11. Santrifüj sonunda toplama tüpünde oluşan hücre debrisleri ortamdan uzaklaştırıldı.
12. Spin kolona 500 µl Yıkama Tamponu II eklendi ve örnekler 5000xg'de 1 dk. santrifüj edildi. Toplama tüpünde oluşan hücre debrisleri ortamdan uzaklaştırıldı.
13. Spin kolona bir kez daha 500 µl Yıkama Tamponu II eklendi ve örnekler maksimum hızda 3 dk. santrifüj edildi.
14. Santrifüj sonrasında toplama tüpü ortamdan uzaklaştırıldı ve spin kolon steril ependorfa yerleştirildi.
15. 100 µl önceden ısıtılmış Elüsyon tamponu spn kolon içerisindeki silika filtrenin üzerine eklendi ve örnekler oda sıcaklığında 2 dk. inkübe edildi.
16. İnkübasyon sonrasında örnekler 5000xg' de 1 dk. santrifüj edildi.
17. Spin kolon uzaklaştırıldı ve elde edilen DNA örnekleri kullanılana kadar -20°C' de saklandı.

3.5. DNA Kalitesinin ve Miktarının Belirlenmesi

DNA' ların kalitesinin (saflığının) ve konsntrasyonlarının belirlenmesi amacıyla Thermo Scientific Nanodrop cihazı kullanıldı. DNA kalitesi 260 nm dalga boyunda elde edilen optik yoğunluğun (OD) 280 nm' de elde edilen optik yoğunluğa oranı ile belirlendi. OD_{260}/OD_{280} oranı 1.5-1.8 aralığında bulunan DNA örnekleri saf olarak kabul edildi. DNA konsantrasyonu ise 260 nm' de elde edilen OD oranı kullanılarak belirlendi. DNA örnekleri kullanılana kadar -20°C' de saklandı.

3.6. Tek Nükleotid Polimorfizm (SNP) Genotipleme

Çalışmamız kapsamında incelenen *FTO* geninde lokalize olan rs9939609 ve rs9930506 varyantlarına yönelik spesifik olarak dizayn edilen floresan işaretli problar kullanıldı. Prob dizileri ve ilgili varyantlara yönelik kullanılan floresan boyalar Tablo 3.1.'de

sunuldu. Laboratuvar ortamında hasta ve kontol DNA' ları kalıp alınarak ilgili bölgelere yönelik olan özgün primerler ve problar aracılığıyla *FTO*'nun varyantları içeren bölgelerinin çoğaltılması ve genomik profillemelerin yapılabilmesi için SNP genotipleme reaksiyonu kuruldu.

FTO varyantları	Prob Dizileri
rs9939609 (VIC/FAM)	GGTTCCTTGCGACTGCTGTGAATTT[A/T]GTGATGCACTTGGA TAGTCTCTGTT
rs9930506 (VIC/FAM)	AGGGACACAAAAAGGGACATACTAC[A/G]TGAATTACTA ATATCTAAGAAAATA

Tablo 2. 3.1**.** FTO varyantlarına yönelik kullanılan prob dizileri

Tüm reaksiyon aşamaları steril PCR kabini içerisinde gerçekleştirildi. Çalışmaya başlanmadan önce kabin içerisi ve kullanılan tüm teknik malzemeler UV aracılığıyla bir kez daha steril hale getirildi.

Amplifikasyon reaksiyonu kurulmadan önce -20°C'de saklanan DNA örneklerinin buz üzerinde çözünmesi sağlandı. Taqpath ProAmp master miks, Dnase-Rnase free water ve SNP Assay kitleri vorteklendi ve kısa süreli santrifüj edildi. Her örnek için üretici firma protokolü göz önüne alınarak Tablo 3.2.'de sunuluna PCR içeriği hazırlandı.

SNP genotipleme amplifikasyon içeriği	Miktar
DNase-Rnase free water	3,75 µl
Taqman SNP assay Kit(40X)	0,25 µl
2XTaqPath ProAmp master mix	5 µl
Genomik DNA (3-10 ng)	1 µl
Toplam Hacim	10 µl

Tablo 3 3.2. SNP genotipleme reaksiyon içeriği

Her bir varyant bölgesine yönelik, yukarıda belirtilen amplifikasyon içeriği miktarlarına bağlı olarak örnek ve iki adet negatif kontrol sayısı kadar reaksiyon karışımı buz üzerinde DNA eklenmeden ayrı ayrı hazırlandı ve vortekslendi. Karışımdan 96 kuyulu plate' lerin her bir kuyusuna 9 µl eklendi. Sonrasında her kuyuya 3-10 ng konstrasyona sahip ilgili DNA örneklerinden 1 µl DNA eklendi. Negatif kontrollere herhangi bir DNA eklenmedi.

Plate adhesive cover ile kapatıldı ve gerçek zamanlı Biorad CFX96 PCR cihazına yerleştirildi. İlgili firmanın önerdiği protokole bağlı olarak Tablo 3.3.'de belirtilen ısı döngüsü reaksiyonu gerçekleştirildi.

	Sıcaklık (^{o}C)	Zaman	Döngü Sayısı
Polimeraz Aktivasyonu	95	10 dk.	1
Denatürasyon	95	15 sn.	40
Birleşme/Uzama	60	1 dk.	

Tablo 4 3.3. Gerçek zamanlı kantitatif PZR sıcaklık değerleri (sn; saniye, dk; dakika)

Reaksiyon, sonrasında floresan işaretlerin verdiği SNP genotip profilleri, allelik diskriminasyon tablosuna bağlı olarak cihaza ait biyoinformatik programlar aracılığıyla analiz edildi.

3.7. Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı

Araştırmacılar tarafından ilgili literatürün incelenmesiyle sonuçlar açısından etkili olabilecek parametreler belirlendi. Bu parametrelerin sorgulandığı bir veri toplama formu oluşturuldu ve bütün olgulardan bu bilgiler toplandı. Sonrasında veriler SPSS programında dijital ortama aktarılarak uygun istatistiksel analizler yapıldı.

3.8. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizleri SPSS 26.0 paket programında gerçekleştirildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve ShapiroWilk testi ile değerlendirildi. Sürekli sayısal değişkenlerin özetlenmesinde ortalama, standart sapma, median, minimum ve maksimum değerleri, kategorik değişkenlerin özetlenmesinde sayı ve yüzde değerleri sunuldu. Karegorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırmasında Pearson ki-kare ve Fisher'ın kesin testi kullanıldı. Sürekli sayısal değişkenlerin iki bağımsız grup arasında karşılaştırmasında normal dağılım varsayımı sağlanmadığı durumlarda MannWhitney U testi, normal dağılım varsayımı karşılandığında ise bağımsız örneklemler (student's) *t* testi kullanıldı. Birden fazla grup arasındaki ilişki Anova analizi ile gerçekleştirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak, p değerinin 0,05'in altında olması sınır kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Olguların Tanımlayıcı Özellikleri

Van YYÜ Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Genel Cerrahi Polikliniği'nde obezite tanısı alıp bariatrik cerrahi uygulanarak çalışmaya dahil edilmiş hasta bireyler ile kontrol grubuna ait bireylerin yaşlarına göre dağılımları Tablo 4.1.' de sunuldu. Çalışmaya dahil edilen obez ve kontrol bireylerin dahil edilen obez hastaların yaş ortalaması 32,63, kontrol bireylerin yaş ortalaması ise 42,93 olarak belirlendi. Kontrol grubu ile hasta grubu arasındaki yaş farkı istatiksel olarak anlamlı bulundu.

		N	Ort.	St.Sap.	Min.	Mak.	P
Yaş	**Kontrol**	149	42,93	14,476	18	79	,000
	Hasta	104	32,63	9,987	19	66	
	Toplam	253	38,70	13,772	18	79	

Tablo 5 4.1. Obez ve kontrol grubuna ait yaş dağılım tablosu

4.2. Olguların Cinsiyetlerine Göre Bariatrik Cerrahi Sonrası Tanımlayıcı Özellikleri

Çalışma kapsamına alınan obez bireylerin cinsiyetlerine göre cerrahi öncesi vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında erkek obez bireylerin kilo ortalaması 132,33 kg, kadın obez bireylerin kilo ortalamaları 113,343 kg olarak belirlendi. Operasyon öncesi erkek obez bireylerin kadın bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla vücut ağırlığına sahip oldukları saptandı. (Tablo 4.2)

		N	Ort.	St. Sap.	Min.	Mak.	p
Operasyon Öncesi Vücut Ağırlıkları(kg)	**Erkek**	18	132,333	13,3725	102,0	152,0	0,001
	Kadın	86	113,343	16,1734	93,0	196,0	
	Total	104	116,630	17,2480	93,0	196,0	

Tablo 6 4.2. Obez bireylerin cinsiyete göre operasyon öncesi vücut ağırlık dağılım tablosu

Hasta bireylerin cerrahi sonrası yapılan 1. ay takibinde cinsiyete göre kilo verme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmezken; hastaların 3. ay ve 6. ay takiplerinde erkeklerde kadınlara oranlara istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla kilo

kaybının söz konusu olduğunu belirlendi. Erkek hastaların 3. ay takibinde ortalama kilo kaybı 29,17 kg olarak saptanırken, bu oran kadın hastalarda 26,03 kg olarak belirlendi. (p=0,004). Hastaların 6. ay takibinde ise ortalama kilo kaybı erkeklerde 44,278 kg, kadınlarda ise 37,366 kg olarak gözlemlendi (p=0,001) (Tablo 4.3).

		N	Ort.	St. Sap.	Min.	Mak.	p
Operasyon sonrası 1. Ay kilo kaybı (kg)	**Erkek**	18	13,167	3,1107	8,0	19,0	0,313
	Kadın	86	12,529	2,2590	8,0	18,0	
	Total	104	12,641	2,4238	8,0	19,0	
Operasyon sonrası 3. Ay kilo kaybı (kg)	**Erkek**	18	29,17	4,423	23	40	0,004
	Kadın	86	26,03	4,091	17	40	
	Total	104	26,58	4,297	17	40	
Operasyon sonrası 6. Ay kilo kaybı (kg)	**Erkek**	18	44,278	7,1192	33,0	55,0	0,001
	Kadın	86	37,366	5,6357	25,0	52,0	
	Total	104	38,563	6,4404	25,0	55,0	

Tablo 7 4.3. Obez bireylerin cinsiyete göre operasyon sonrası vücut ağırlık kaybı dağılım tablosu

4.3. Olguların Cinsiyetten Bağımsız Olarak Bariatrik Cerrahi Sonrası Kilo Kaybı Oranlarındaki Değişimler

Olguların operasyon sonrası 1. 3. ve 6. aylarında gerçekleştirilen takiplerinde ilgili aylara ait ortalama kilo kaybı oranlarındaki değişimler cinsiyetten bağımsız olarak belirlendi ve bu değerler birbirleriyle karşılaştırıldı (Tablo 4.4).

Hastaların cerrahi sonrası gerçekleştirilen değerlendirmelerinde operasyon öncesi vücut ağırlıklarına oranla ortalama kilo kaybı oranı 1. ay takibinde 12,641 kg (%10,87), 3. ay takibinde 26,60 kg (%22,99) ve 6. ay takibinde 38,563kg (%33,23) olarak belirlendi. Cerrahi sonrası hastaların 1. ay - 3. ay, 1. ay – 6. Ay ve 3. ay – 6. ay takiplerinde belirlenen ortalama kilo kaybı oranları birbirleriyle karşılaştırıldığında takipler arasında belirlenen tüm ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmadı (p=0.001) (Tablo 4.4.).

	Ort.	St.Sap	Fark. Ort.	Fark. St.Sapma	p
Operasyon sonrası 1. Ay kilo kaybı (kg)	12,641	2,4238	-13,9612	3,9112	0,001
Operasyon sonrası 3. Ay kilo kaybı (kg)	26,60	4,310			
Operasyon sonrası 1. Ay kilo kaybı (kg)	12,641	2,4238	-25,9272	6,0348	0,001
Operasyon sonrası 6. Ay kilo kaybı (kg)	38,568	6,4717			
Operasyon sonrası 3. Ay kilo kaybı (kg)	26,58	4,297	-11,9856	4,1104	0,001
Operasyon sonrası 6. Ay kilo kaybı (kg)	38,563	6,4404			
Operasyon sonrası 1. Ay kilo kaybı (%-kg)	10,8759	2,53269	-12,10459	3,28617	0,001
Operasyon sonrası 3. Ay kilo kaybı (%-kg)	22,9805	3,49188			
Operasyon sonrası 1. Ay kilo kaybı (%-kg)	10,8759	2,53269	-22,36146	4,25409	0,001
Operasyon sonrası 3. Ay kilo kaybı (%-kg)	33,2374	4,40388			
Operasyon sonrası 3. Ay kilo kaybı (%-kg)	22,9805	3,49188	-10,25687	3,06006	0,001
Operasyon sonrası 3. Ay kilo kaybı (%-kg)	33,2374	4,40388			

Tablo 8 4.4. Obez bireylerin cinsiyetten bağımsız operasyon sonrası kilo kaybı oranları dağılım tablosu

4.4. Olguların Özellikleri Arasındaki Korelasyon İlişkileri

Olguların cerrahi öncesi ve sonrası cinsiyetten bağımsız olarak vücut kitle indeksleri, kilo kaybı oranları arasındaki değişimler korelasyon katsayıları temel alınarak değerlendirildi. Elde edilen veriler ışığında hastaların operasyon öncesi vücut ağırlığı ile operasyon sonrası 1, 3 ve 6. Ay kontrollerindeki vücut ağırlıkları arasındaki korelasyon katsayıları sırasıyla 0,197*; 0,479** ve 0,618** olarak belirlendi. Bu değişimler aynı zamanda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (*: $p<0.05$; **: $p<0.01$) (Tablo 4.5).

Obez bireylerin cinsiyetten bağımsız operasyon öncesi vücut kitle indeksleri ile operasyon sonrası 6. ay vücut kitle indeksleri arasındaki korelasyon katsayısı 0,905** olarak belirlenmiş olup, bu değişim aynı zamanda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (**: $p<0.01$) (Tablo4.5).

	Cerrahi öncesi vücut ağırlığı (kg)	Cerrahi öncesi beden kitle endeksi (BKİ)	Cerrahi sonrası 1. ay vücut ağırlığı değişimi (kg)	Cerrahi sonrası 3. ay vücut ağırlığı değişimi (kg)	Cerrahi sonrası 6. ay vücut ağırlığı değişimi (kg)	Cerrahi sonrası 6. ay beden kitle indeksi (BKİ)
Cerrahi öncesi vücut ağırlığı (kg)	1					
Cerrahi öncesi beden kitle endeksi (BKİ)	,734**	1				
Cerrahi sonrası 1. ay vücut ağırlığı değişimi (kg)	,197*	,175	1			
Cerrahi sonrası 3. ay vücut ağırlığı değişimi (kg)	,479**	,345**	,438**	1		
Cerrahi sonrası 6. ay vücut ağırlığı değişimi (kg)	,618**	,439**	,361**	,778**	1	
Cerrahi sonrası 6. ay vücut kitle indeksi (BKİ)	,728**	,905**	,042	,086	,114	1

Tablo 9 4.5. Obez bireylerin operasyon öncesi ve sonrası elde edilen özellikleri arasındaki korelasyon katsayısı tablosu (*: $p<0.05$; **: $p<0.01$)

4.5. Olgularda *FTO* rs9939609 Genotiplerinin Dağılımları

Obez ve kontrol bireyler arasında *FTO* geni rs9939609 varyantına ait genotip dağılımları belirlendi. Elde veriler ışığında kontrol bireylerin 34 (%23)'ünde AA genotipi, 53 (%35,8)'ünde AT genotipi ve 61 (%41,2)'ünde ise TT genotipi saptandı. Obez bireylerin ise 34 (%32,7)' sinde AA genotipi, 36 (%34,6)'sında AT genotipi, 34 (%32,7)' sinde TT genotipi belirlendi (Tablo 4.6). Kontrol grubu ile çalışma gurubu arasındaki genotip farklılığı istatiksel olarak anlamlı izlenmedi.

rs9939609			Grup	
			Kontrol	Hasta
rs9939609	AA	Olgu Sayısı	34	34
		Olgu %	23,0%	32,7%
	AT	Olgu Sayısı	53	36
		Olgu %	35,8%	34,6%
	TT	Olgu Sayısı	61	34
		Olgu %	41,2%	32,7%
Toplam		Olgu Sayısı	148	104
		Olgu %	100,0%	100,0%

Tablo 10 4.6. Obez ve kontrol bireylerde *FTO* rs9939609 genotiplerinin dağılımları

Obez ve kontrol bireyler arasında *FTO* rs9939609 varyantlarından A alleli taşıyıcılarının dağılımları (dominant model) belirlendi. Kontrol bireylerin 87 (%58,8)'si A allelini içerirken, obez bireylerin 70(%67,3)'inin A allel taşıyıcısı olduğu saptandı. TT genotipi ise kontrol bireylerin 61 (%41,2)'inde, obez bireylerin ise 34 (%32,7)'sinde belirlendi (Tablo 4.7).

rs9939609			Grup	
			Kontrol	Hasta
rs9939609	AA+AT	Olgu Sayısı	87	70
		Olgu %	58,8%	67,3%
	TT	Olgu Sayısı	61	34
		Olgu %	41,2%	32,7%
Toplam		Olgu Sayısı	148	104
		Olgu %	100,0%	100,0%

Tablo 11 4.7. Obez ve kontrol bireylerde rs9939609 varyantına ait A allel taşıyıcılarının dağılımları

4.6. Olgularda *FTO* rs9930506 Genotiplerinin Dağılımları

Obez ve kontrol bireyler arasında *FTO* geni rs9930506 varyantına ait genotip dağılımları belirlendi Elde veriler ışığında kontrol bireylerin 73 (%49,3)'ünde AA genotipi, 42 (%28,4)'sinde AG genotipi ve 33 (%22,3)'ünde ise GG genotipi saptanmıştır. Obez bireylerin ise 28 (%26,9)' sinde AA genotipi, 44 (%42,3)'ünde AG genotipi, 44 (%42,3)'ünde GG genotipi belirlendi (Tablo 4.8).

rs9930506			Grup	
			Kontrol	Hasta
rs9930506	AA	Olgu Sayısı	73	28
		Olgu %	49,3%	26,9%
	AG	Olgu Sayısı	42	32
		Olgu %	28,4%	30,8%
	GG	Olgu Sayısı	33	44
		Olgu %	22,3%	42,3%
Toplam		Olgu Sayısı	148	104
		Olgu %	100,0%	100,0%

Tablo 12 4.8. Obez ve kontrol bireylerde *FTO* rs9930506 genotiplerinin dağılımları

Obez ve kontrol bireyler arasında FTO rs9930506 varyantlarından A alleli kontrol bireylerin 115 (%77.7)'inde, obez bireylerin 60 (%57.7)'ında belirlendi. Buna karşın GG genotipini kontrol bireylerin 33 (%22,3)'ünde, obez bireylerin 44 (%42,3)'ünde saptandı (Tablo 4.9).

rs9930506			Grup	
			Kontrol	Hasta
rs9930506	AA+AG	Olgu Sayısı	115	60
		Olgu %	77,7%	57,7%
	GG	Olgu Sayısı	33	44
		Olgu %	22,3%	42,3%
Toplam		Olgu Sayısı	148	104
		Olgu %	100,0%	100,0%

Tablo 13 4.9**.** Obez ve kontrol bireylerde rs9930506 varyantına ait A allel taşıyıcılarının dağılımları

4.7. Olgularda *FTO* rs9939609 Genotip Dağılımlarının Operasyon Sonrası Vücut Ağırlık Kaybı ile Arasındaki İlişki

Olguların *FTO* rs9939609 genotip dağılımlarına bağlı olarak operasyon öncesi ve operasyon sonrası değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında AA genotipine sahip olguların operasyondan 6 ay sonra gerçekleştirilen kontrollerinde belirlenen ortalama BKİ değerinin 42,06'dan 27,93'e, AT genotipine sahip olgularda bu değerin 43,58'ten 29,21'e ve TT genotipine sahip olgularda ise 43,02'den 28,83'e düştüğü belirlendi. AA genotipine sahip bireylerde ortalama vücut ağırlığı kaybı 1. ay takibinde %10,65, 3. ay takibinde %23,3 ve 6.

ay takibinde %33,47 olarak belirlendi. AT genotipine sahip olgularda bu değerler 1. ay takibinde %11,19, 3. ay takibinde %23,03 ve 6. ay takibinde %33 olarak saptandı. TT genotipine sahip olgularda ise ilk ay gerçekleşen ortalama kilo kaybı oranı %10,8, 3. ay takibinde %22,62 ve 6. ay takibinde ortalama kilo kaybı değeri %33,28 olarak saptandı. Olguların genotipleri ile vücut ağırlık değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi (Tablo 4.10.).

rs9939609		Olgu sayısı	Ortalama	Std. Sapma
Operasyon Öncesi Vücut Ağırlığı (kg)	**AA**	34	111,988	13,9549
	AT	36	119,083	15,3893
	TT	34	118,606	21,2031
Operasyon Öncesi Vücut Kitle İndeksi	**AA**	34	42,0613	3,78522
	AT	36	43,5826	3,95982
	TT	33	43,0214	7,48114
Operasyon Öncesi Vücut Kitle İndeksi (6. ay)	**AA**	34	27,938	3,1793
	AT	36	29,208	3,3976
	TT	34	28,830	6,1797
Operasyon sonrası 1. ay Vücut Ağırlık Kaybı (%)	**AA**	34	10,649	2,5549
	AT	36	11,188	2,3232
	TT	34	10,780	2,7612
Operasyon sonrası 3. ay Vücut Ağırlık Kaybı (%)	**AA**	34	23,298	2,7372
	AT	36	23,027	3,5135
	TT	34	22,625	4,1456
Operasyon sonrası 6. ay Vücut Ağırlık Kaybı (%)	**AA**	34	33,474	3,9477
	AT	36	32,984	4,0366
	TT	34	33,278	5,2680

Tablo 14 4.10. Obez bireylerde rs9939609 genotiplerinin vücut ağırlığı kaybı oranları arasındaki dağılım grafiği

4.8. Olgularda *FTO* rs9930506 Genotiplerinin Operasyon Sonrası Vücut Ağırlık Kaybı ile Arasındaki İlişki

Olguların *FTO* rs9939506 genotip dağılımlarına bağlı olarak operasyon öncesi ve operasyon sonrası değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında AA genotipine sahip bireylerin 6

ay sonra gerçekleştirilen kontrollerinde belirlenen ortalama BKİ değerinin 41,79'dan 27,94'e, AG genotipine sahip bireylerde 45,08'den 30,25'e ve GG genotipine sahip bireylerde 42,07'den 28'e düştüğü belirlendi. AA genotipine sahip bireylerde ortalama vücut ağırlığı kaybı 1. Ay takibinde %10,75, 3. ay takibinde %22,69 ve 6. ay takibinde %33,19 olarak belirlendi. AG genotipine sahip olgularda bu değerler 1. ay takibinde %10,97, 3. ay takibinde %22,33 ve 6. ay takibinde %33,08 olarak saptanmadı. GG genotipine sahip olgularda ise ilk ay gerçekleşen ortalama kilo kaybı oranı %10,9, 3. ay takibinde %23,64 ve 6. ay takibinde ortalama kilo kaybı değeri %33,38 olarak saptanmadı. Olguların genotipleri ile vücut ağırlık değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi (Tablo 4.11.).

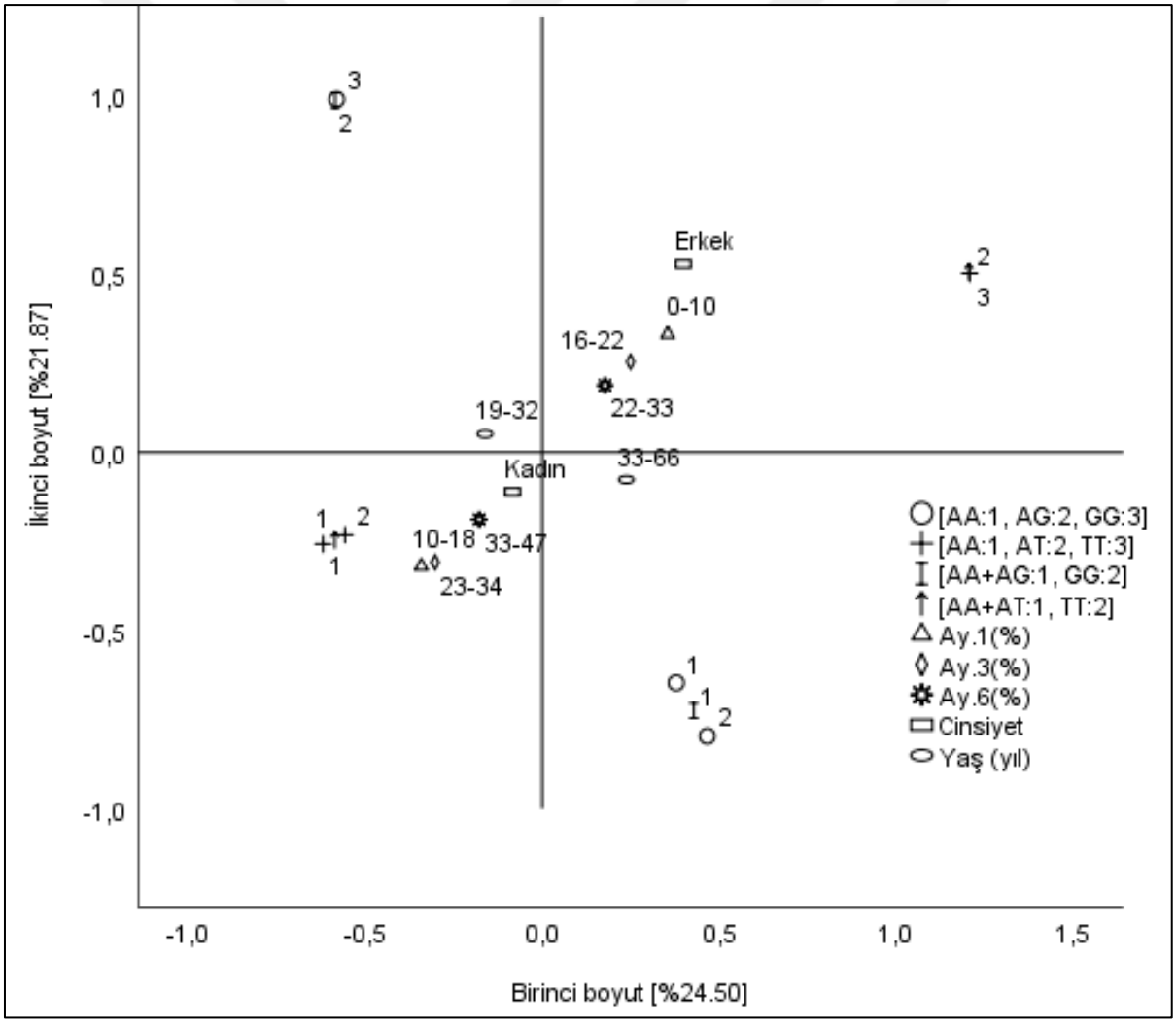
rs9930506		**Olgu Sayısı**	**Ortalama**	**Std. Sapma**
Operasyon Öncesi Vücut Ağırlığı (kg)	**AA**	28	118,768	14,9062
	AG	32	119,322	22,5748
	GG	44	113,259	13,6194
Operasyon Öncesi Vücut Kitle İndeksi	**AA**	28	41,7922	3,68662
	AG	31	45,0753	8,10259
	GG	44	42,0738	2,66836
Operasyon Öncesi Vücut Kitle İndeksi (6. ay)	**AA**	28	27,937	3,3617
	AG	32	30,246	6,4842
	GG	44	27,989	2,6582
Operasyon sonrası 1. ay Vücut Ağırlık Kaybı (%)	**AA**	28	10,754	2,2624
	AG	32	10,973	2,2033
	GG	44	10,889	2,9416
Operasyon sonrası 3. ay Vücut Ağırlık Kaybı (%)	**AA**	28	22,693	3,3242
	AG	32	22,332	2,8077
	GG	44	23,645	3,9657
Operasyon sonrası 6. ay Vücut Ağırlık Kaybı (%)	**AA**	28	33,190	3,9669
	AG	32	33,085	4,0547
	GG	44	33,385	4,9845

Tablo 15 4.11. Obez bireylerde rs9930506 genotiplerinin vücut ağırlığı kaybı oranları arasındaki dağılım grafiği

4.9. Olgularda *FTO* rs9939609 ve rs9930506 Genotiplerinin Operasyon Öncesi ve Sonrası Özellikleri ile Kategorik Bileşen Analizleri

FTO rs9939609 ve rs9930506 genotiplerinin, obez bireylerin operasyon öncesi ve sonrası özellikleri ile arasındaki bağlantının ortaya konması adına kategorik bileşen analizi gerçekleşdirildi. Elde edilen veriler ışığında obez erkek, rs9939609 A alleli taşıyan genotipe (dominant model) sahip bireylerin operasyon sonrası vücut ağırlıklarının 1. ay takibinde %0-%10'ununu, 3. ay takiplerinde %16-22'sini ve 6. ay takiplerinde ise %22-33'ünü kaybettiği görülmektedir. (Tablo 4.12).

Obez kadın rs9939609 A alleli taşıyan genotipe sahip bireylerin operasyon sonrası vücut ağırlıklarının 1. ay takibinde %10-%18'ini, 3. ay takiplerinde %23-34'ünü ve 6. ay takiplerinde ise %33-47'sini kaybettiği görülmektedir. (Tablo 4.12).



Tablo 16 4.12. Obez bireylerde rs9939609 ve rs9930506 genotiplerinin vücut ağırlığı kaybı oranlarının kategorik bileşen analizi

4.10. Kontrol ve Obez Bireylerde *FTO* rs9939609 ve rs9930506 Genotiplerinin Beraber Dağılımları

Olgularda *FTO* rs9939609 ve rs9930506 genotiplerinin beraber dağılım oranları incelenmiş olup, kontrol grubunda en fazla belirlenen genotip grubunun rs9939609 TT ve rs9930506 AA genotipleri olduğu belirlendi. TT+AA genotipi kontrol grubundaki olguların 29 (%19,5)'unda saptandı. Obez grubunda ise iki varyantın birleşimine ait en yaygın görülen genotip 18 (%17,3) olguda görülen rs9939609 AA ve rs9930506 GG (AA+GG) grubudur (Tablo 4.13).

			Grup		Toplam
			Kontrol	Hasta	
rs9939609 rs9930506 Kombinasyon	AA+AA	Olgu Sayısı	16	6	22
		Olgu %	10,7%	5,8%	8,7%
	AA+AG	Olgu Sayısı	9	10	9
		Olgu %	6,0%	9,6%	7,5%
	AA+GG	Olgu Sayısı	10	18	28
		Olgu %	6,7%	17,3%	11,1%
	AT+AA	Olgu Sayısı	28	12	40
		Olgu %	18,8%	11,5%	15,8%
	AT+AG	Olgu Sayısı	15	11	26
		Olgu %	10,1%	10,6%	10,3%
	AT+GG	Olgu Sayısı	10	13	23
		Olgu %	6,7%	12,5%	9,1%
	TT+AA	Olgu Sayısı	29	10	39
		Olgu %	19,5%	9,6%	15,4%
	TT+AG	Olgu Sayısı	18	11	29
		Olgu %	12,1%	10,6%	11,5%
	TT+GG	Olgu Sayısı	14	13	27
		Olgu %	9,4%	12,5%	10,7%
Toplam		Olgu Sayısı	149	104	253
		Olgu %	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 17 4.13**.** Kontrol ve obez bireylerde rs9939609 ve rs9930506 genotiplerinin beraber dağılımları

4.11. Obez Bireylerde *FTO* rs9939609 ve rs9930506 Genotiplerinin Beraber Dağılımları ve Operasyon Sonrası Özellikler ile Arasındaki İlişkisi

Obez bireylerde *FTO* rs9939609 ve rs9930506 genotiplerinin beraber dağılımları ile operasyon sonrası olguların kilo verme ve BKİ değişimleri arasındaki ilişkileri incelendi. Olguların rs9939609 ve rs9930506 genotip dağılımları ile 1., 3. ve 6. ay takibinde saptanan yüzde ortalama kilo verme oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki belirlenmezken, genotip dağılımları ile olguların 6. ay kontrollerinde belirlenen BKİ değerleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi. (p:0,014). Bu verilere göre düşük BKİ değerleri arasında en yaygın görülen genotip 18 olguda görülen AA+GG genotipidir (Tablo 4.14).

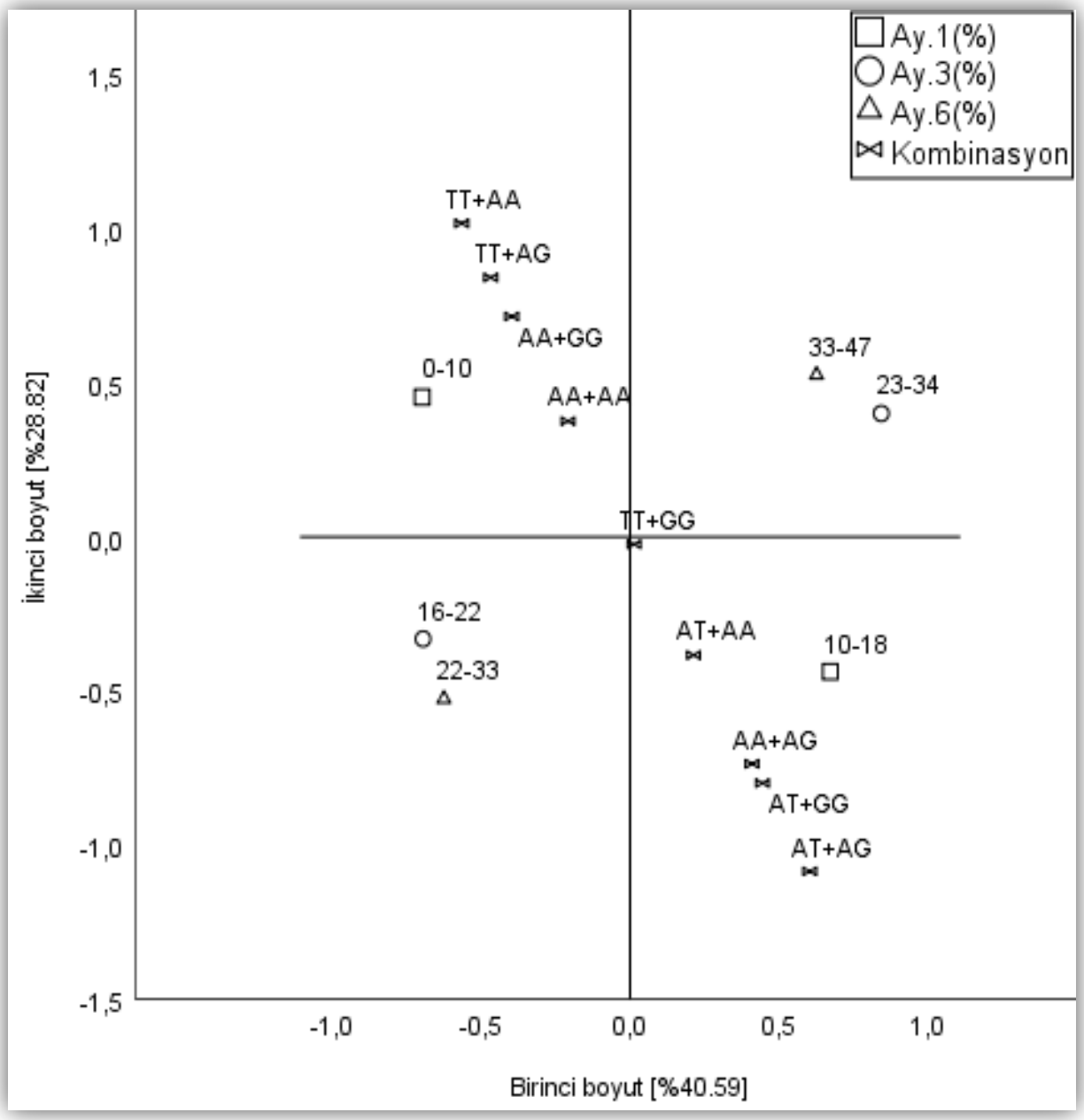
		N	Ort.	St. Sap.	Min.	Mak.	p
Operasyon Sonrası Vücut Kitle İndeksi (6. ay)	**AA+AA**	6	29,199 [b]	5,2827	25,4	39,5	0,014
	AA+AG	10	27,238 [b]	3,4733	24,2	36,1	
	AA+GG	18	27,907	2,0437	24,7	31,5	
	AT+AA	12	28,758	2,5492	24,7	34,1	
	AT+AG	11	30,119	4,6410	24,1	41,8	
	AT+GG	13	28,853	2,9431	23,9	34,9	
	TT+AA	10	26,195	2,2641	21,2	29,3	
	TT+AG	11	33,107	8,9372	23,8	53,0	
	TT+GG	13	27,239	3,0516	21,1	32,6	
	Toplam	104	28,670	4,4365	21,1	53,0	
Operasyon Sonrası 1. AyVücut ağırlık kaybı (%)	**AA+AA**	6	10,648	1,6761	7,7	12,9	0,532
	AA+AG	10	11,764	1,8437	9,2	15,3	
	AA+GG	18	10,030	2,9846	0	14,1	
	AT+AA	12	10,731	2,3815	54	13,6	
	AT+AG	11	11,393	2,4428	5,7	14,3	
	AT+GG	13	11,437	2,2926	7,4	14,7	
	TT+AA	10	10,847	2,6162	7,6	17,1	
	TT+AG	11	9,833	1,9430	7,7	14,3	
	TT+GG	13	11,530	3,3544	7,6	18,6	
	Toplam	104	10,878	2,5342	,0	18,6	
Operasyon	**AA+AA**	6	22,784	4,2410	16,0	26,7	

Sonrası 3. AyVücut ağırlık kaybı (%)	**AA+AG**	10	23,218	2,3966	19,8	28,2	0,676
	AA+GG	18	23,515	2,4630	19,4	28,6	
	AT+AA	12	23,265	2,7412	20,2	29,1	
	AT+AG	11	22,532	2,5226	17,1	25,2	
	AT+GG	13	23,227	4,8465	16,2	31,5	
	TT+AA	10	21,951	3,5947	17,7	27,6	
	TT+AG	11	21,325	3,3109	16,3	28,1	
	TT+GG	13	24,244	4,8650	16,9	34,9	
	Toplam	104	22,984	3,4896	16,0	34,9	
Operasyon Sonrası 6. AyVücut ağırlık kaybı (%)	**AA+AA**	6	32,554	5,1540	25,1	36,9	0,945
	AA+AG	10	34,009	3,4672	27,3	38,6	
	AA+GG	18	33,483	3,9506	26,1	38,9	
	AT+AA	12	32,356	3,0702	27,8	37,9	
	AT+AG	11	33,409	3,8007	25,3	37,8	
	AT+GG	13	33,203	5,1220	23,8	41,2	
	TT+AA	10	34,573	4,1964	30,8	42,0	
	TT+AG	11	31,920	4,8207	24,0	41,6	
	TT+GG	13	33,431	6,3742	22,0	47,1	
	Toplam	104	33,240	4,4116	22,0	47,1	

Tablo 18 4.14. Obez bireylerde rs9939609 ve rs9930506 genotiplerinin beraber dağılımları ve operasyon sonrası özellikler ile arasındaki ilişkisi

4.12. Olgularda *FTO* rs9939609 ve rs9930506 Kombine Genotiplerinin Operasyon Sonrası Özellikleri ile Kategorik Bileşen Analizleri

Olguların rs9939609 ve rs9930506 genotip dağılımları ile 1., 3. ve 6. ay takibinde saptanan yüzde kilo verme oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki belirlenmemiş olmasına rağmen, rs9939609 ve rs9930506 kombine genotiplerinin operasyon sonrası ortalama yüzde kilo verme oranları ile ilişkisine yönelik kategorik bileşen analizi sonucunda göre AA+GG ve AA+AA genotiplerine sahip bireyler ile ilk ay ortalama %0-10 kilo verme oranı arasındaki yakın ilişki olduğu görülmektedir. Benzer şekilde AT+AA ve AA+AG genotiplerine sahip bireyler ile ilk ay ortalama %10-18 kilo verme oranı arasında da yakın ilişki olduğu belirlendi (Tablo 4.15).



Tablo 19 4.15. Obez bireylerde rs9939609 ve rs9930506 kombine genotiplerinin vücut ağırlığı kaybı oranları ile kategorik bileşen analizi

5. TARTIŞMA

Obezite, genetik ve çevresel faktörlerin temel rol oynadığı multifaktöriyal bir hastalıktır. Yaşam tarzı değişimleri obezitenin kontrol altına alınmasında önemli bir yer teşkil etse de Dünya Sağlık Örgütü morbid obezite tedavisinde beriatrik cerrahinin tek ve en önemli tedavi yaklaşımı olduğunu belirtmektedir (118).

Bariatrik cerrahi farklı cerrahi yaklaşımları içeren ağır obez bireylerin tedavisinde önemli oranda vücut ağırlık kaybının yanı sıra obeziteye eşlik eden klinik tabloların da iyileştirilmesinde kullanılan özgün bir tedavi yaklaşımıdır. Yapılan çalışmalar bariatrik cerrahi sonrası kilo kaybında uygulanan bireysel ve ırksal özelliklerin de etkin olabileceğini dolayısıyla bariatrik cerrahi sonrası gerçekleşen kilo kaybı ve metabolik iyileşme de genetik faktörlerinde önemli olacağı düşünülmüştür (116,119).

GWAS çalışmaları sonucunda obezite ile ilişkilendirilen ilk gen olması nedeniyle çalışmalar *FTO* geni üzerine yoğunlaşmıştır. *FTO* genine ait varyantlar bireylerde obeziteye yatkınlık ve obez hastalarda kilo alımı ile ilişkilendirilmektedir. *FTO* gen varyantları arasında en sık görülen varyantlardan bir tanesi rs9939609 olup, obez bireylerde A allel taşıyıcılarının daha sık görüldüğü bildirilmiştir (88). Türkiye' de Ağagündüz ve arkadaşları tarafından 2019 yılında gerçekleştirilen çalışmada *FTO* rs9939609 AA genotipine sahip bireylerde vücut yağlanma oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir (90). Çiçekliyurt ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise populasyonda AA genotipine sahip bireylerin obezite riskini 2.7 kat arttırdığı bildirilmiştir (120). Bu çalışma kapsamında *FTO* rs9939609 varyantına ait genotip dağılımı açısından kontrol bireylerin %23' ünde AA genotipi saptanırken aynı genotip obez bireylerin %34,6'sında belirlenmiştir. Ayrıca allelik dağılımlar göz önünde bulundurulduğunda kontrol bireylerde A allel taşıyıcılığı oranı; kontrol bireylerde %58,8, obez bireylerde %67,3 olarak belirlenmiştir. Genotip-fenotip ilişkisi açısından gerçekleştirilen istatistiksel analizlerde bu oranlar anlamlı olarak belirlenmemiş olsa da rs9939609 TT genotipi dağılımının kontrol grubunda yüksek olması (%41,2) ve elde edilen sonuçların farklı populasyonlarda gerçekleştirilen çalışmalar ile benzerlik göstermesi nedeniyle obez bireylerde, *FTO* rs9939609 varyantı A allel taşıyıcılığının daha yüksek olduğu söylenebilmektedir.

FTO genine ait bir çok varyant bulunmakta olup *FTO* rs9930506 varyantı vücut ağırlığı, yapısı ve BKİ ile ilişkilendirilmiştir. Ancak bugüne kadar obezite ile olan ilişkisi

üzerine yapılan çalışmalar sınırlı olup sonuçlar çelişkilidir. Bu noktadan yola çıkarak 2019 yılında yayınlanan *FTO* rs9930506 ve obezite riskine yönelik gerçekleştirilen meta analiz çalışması kapsamında toplam 3337 obez ve 3159 sağlıklı bireyi içeren 2019 yılına kadar yapılan yayınlar incelenmiş olup *FTO* rs9930506 GG genotipine sahip bireylerde obezite geliştirme risklerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (121). *FTO* rs9930506 varyantı ile obezite ilişkisine yönelik Türkiye'de herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Bu çalışmada *FTO* rs9930506 AA genotipi kontrol bireylerin %49,3'ünde saptanırken; obez bireylerin ise %26,9'sında belirlenmiştir. *FTO* rs9930506 GG genotipi ise kontrol grubun %22,3'ünde obez grubun ise %42,3'ünde belirlenmiştir. Kontrol ve obez grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Dolayısıyla literatür ve populasyonlar ile de uyumlu olarak *FTO* rs9930506 GG genotipinin obezite gelişim riskini arttırdığı söylenebilmektedir.

FTO gen varyantlarının bariatrik cerrrahi sonrası kilo kaybı ile ilişkisine yönelik çalışmalar sınırlı olmakla beraber, araştırmaların bu yönde hız kazandığı görülmektedir. Çalışmalar farklı populasyonlar üzerinde, farklı bariatrik cerrahi yaklaşımları ve farklı takip süreleriyle gerçekleşmiştir. Literatürde Mısır toplumu üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada 6 aylık takip sonrası olguların kilo verme oranlarının rs9939609 AA genotipine bağlı bireylerde daha fazla olduğu belirlenmiştir (114). Ancak Brezilya populasyonunda aynı genotipe ait bu ilişki olguların 3. ay takiplerinde meydana gelen kilo kaybı ile istatistiksel olarak anlamlı görülürken, olguların operasyon sonrası 9. ve 12. ay takiplerinde anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir (119). Buna karşın farklı bir çalışmada bariatrik cerrahi sonrası 24. ay takibinde olguların kilo verme oranlarının AA genotipine sahip bireylerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (122). AA genotipine sahip bireyler rs9939609 genotiplerinin biliopankreatik diversiyon cerrahi sonrası kilo verme ve kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiye yönelik gerçekleştirilen başka bir çalışmada da *FTO* 'ya ait diğer varyantlar ile anlamlı bir ilişkinin olmadığı bildirilmiştir (123). Dolayısıyla tüm bu değişikliklerden kaynaklı elde edilen ve yayınlanan veriler farklılıklar göstermektedir. Çalışma kapsamında *FTO* rs9939609 ve rs9930506 genotiplerinin dağılımları ile hastaların operasyon öncesi ve sonrası 1., 3. ve 6. ay takiplerinde kilo verme ve BKİ değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir değişiklik gözlemlenmedi. Ancak birincil ve ikincil düzlem grafiğine bağlı olarak rs9939609 A alleli taşıyıcısı erkek olguların 1. ay takibinde %0-%10'unu, 3. ay takiplerinde %16-22'sini ve 6. ay takiplerinde ise %22-33'ünü kaybettiği, obez kadın vücut ağırlıklarının 1. ay takibinde %10-%18'ini, 3. ay takiplerinde %23-34'ünü ve 6. ay takiplerinde ise %33-47'sini kaybettiği görülmektedir. Tüm bu değişimlerin aynı düzlem üzerinde yakın noktalarda bulunması

birbirileri ile ilişkili olduğunu göstermektedir. rs9939609 genotip dağılımları ile olguların kilo verme ve BKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlenmemesinin nedeni daha büyük örneklemlere ihtiyacı gösterebilmektedir. Ayrıca cerrahi sonrası daha uzun takip sürelerine bağlı olarak olguların kilo verme oranları genotipleri ile ilişkili olabilimektedir.

FTO geninde bulunan rs9930506 varyantının bariatrik cerrahi sonrası olguların kilo verme oranları arasındaki ilişkisine yönelik çalışmalar oldukça sınırlıdır. Meksika populasyonunda gerçekleştirilen bir çalışmada genotiplerin G alleli taşıyıcılarının operasyon sonra 6. ay kontrollerinde AA genotipine göre daha fazla kilo verdiği bildirilmiştir (117). Bu çalışmada ise rs9930506 genotip dağılımları ile olguların kilo verme yüzdeleri ve BKİ değerleri arasında hem istatistiksel hem de düzlem boyutlarında herhangi ilişki gözlemlenmemiştir. Bu noktada *FTO* rs9930506 GG varyantının obezite gelişim riskini arttırdığı ancak bariatrik cerrahi sonrası olguların 6 aylık döneme kadar kilo verme oranları ile ilişkili olmadığı söylenebilir. Bu verilerin rs9939609 varyantında da olduğu gibi daha geniş olgularda kontrol edilmesi ve daha uzun süreli takip sürelerinin de incelenmesi verilerin desteklenmesi açısından oldukça önem taşımaktadır.

FTO gen varyantlarının obezite gelişimindeki beraber etkilerine yönelik bir çalışma bulunmamakla beraber, elde edilen veriler kontrol grubuna kıyasla ve obez grubu içerisinde en yaygın görülen rs9939609 ve rs9930506 varyantlarına ait genotipler AA+GG genotipi olarak belirlenmiştir. Bu durum literatürde FTO rs9939609 ve rs9930506 varyantlarının birbirinden bağımsız olarak obeziteye yatkınlık yarattığı bildirilen AA ve GG genotiplerinin birleşiminden oluşması, bu genotipleri erbaer taşıyan bireylerde obezite gelişim riskinin daha da yüksek olabileceği ihtimalini ortaya koymaktadır (90, 121). rs9939609 ve rs9930506 varyantlarına ait genotiplerin beraber dağılımlarının kilo verme arasındaki ilişkiye yönelik elde edilen veriler özellikle AT+AA, AA+AG, AA+GG ve AA+AA genotiplerinin operasyon sonrası ilk ay yüzde kilo verme oranları ile yakın ilişki içinde olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu durum genotiplerin birbirinden bağımsız olarak değerlendirildiği çalışmalardan rs9939609 A allel taşıyıcılarının kilo verme oranlarını ile ilişkili olabileceğini yönelik sonuçlarla parallelik göstermekle beraber (114,119), verilerin daha büyük örneklem gruplarında, daha uzun hasta takip süreleriyle ve farklı populasyonlarda çalışılması önem taşımaktadır.

Çalışmanın kısıtlıkları:

Her nekadar çalışmanın yapıldığı populasyonda genetik analizin yapıldığı ilk çalışma olsa da, bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı kilo kaybını etkileyen çevresel faktörlerin kontrol edilememesidir. Hastaların önerilen diyete ve spora uyumu çalışmadaki en önemli karıştırıcı faktördür. Geri kilo alımının ve/veya ideal kiloyu korumanın takibi için uzun dönem sonuçlarının olmaması da çalışmanın diğer bir zayıf noktasıdır.

6. SONUÇ

Çalışma kapsamında *FTO* rs9939609 ve rs9930506 varyantlarının bariatrik cerrahi sonrası hastaların kilo verme oranları arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmış ve aşağıda belirtilen sonuçlar elde edilmiştir.

- *FTO* geninde bulunan rs9939609 A alleli taşıyan genotipe sahip bireyler kontrol grubuna kıyasla obez grubunda daha fazla saptanmıştır. Dolayısıyla rs9939609 A alleli obezite riskini arttırmaktadır.
- *FTO* geninde bulunan rs9930506 G alleli taşıyan genotipe sahip bireyler kontrol grubuna kıyasla obez grubunda daha fazla saptanmıştır. Dolayısıyla rs9930506 G alleli obezite riskini arttırmaktadır.
- *FTO* geninde bulunan rs9939609 A alleli taşıyan genotipe sahip obez bireylerin bariatrik cerrahi sonrası kilo verme yüzdeleri arasında ilişki gözlemlenmiş olup, daha büyük örneklemlerde çalışma verilerinin doğrulanması uygundur.
- *FTO* geninde bulunan rs9930506 G alleli taşıyan genotipe sahip obez bireylerin bireylerin bariatrik cerrahi sonrası kilo verme yüzdeleri arasında herhangi bir ilişki gözlemlenmemiştir.
- *FTO* rs9939609 ve rs9930506 genotiplerinin beraber dağılımında kontrol grubuna kıyasla ve obez grubunda en yaygın AA+GG genotipi saptanmıştır.
- *FTO* rs9939609 ve rs9930506 genotiplerinin beraber dağılımında AA+GG ve AA+AA genotiplerine sahip bireyler ile ilk ay ortalama %0-10 kilo verme oranı arasındaki yakın ilişki olduğu görülmüştür. Benzer şekilde AT+AA ve AA+AG genotiplerine sahip bireyler ile ilk ay ortalama %10-18 kilo verme oranı arasında da yakın ilişki olduğu belirlenmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Obesity and overweight (9 Haziran 2021) https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

2. F. Xavier Pi-Sunyer (2002) The Obesity Epidemic: Pathophysiology and Consequences of Obesity, Obesity Research Vol. 10 Suppl. 2 December 2002 97S

3. Scozzari, G, Passera R, Benvenga R, Toppino M, Morino M. Age as a long-term prognostic factor in bariatric surgery. Ann Surg. 2012;256(5):724-8.

4. Hussain, A., & El-Hasani, S. (2013). Bariatric emergencies: current evidence and strategies of management. World Journal of Emergency Surgery, 8(1), 1-9.

5. Campos, G. M., Rabl, C., Mulligan, K., Posselt, A., Rogers, S. J., Westphalen, A. C., ... & Vittinghoff, E. (2008). Factors associated with weight loss after gastric bypass. *Archives of Surgery*, *143*(9), 877-884.

6. Still CD, Wood GC, Chu X, et al. Clinical factors associated with weight loss outcomes after Roux-en-Y gastric bypass surgery. Obesity (Silver Spring, Md.). 2014;22(3):888–94.

7. Cadena-Obando D, Ramírez-Rentería C, Ferreira-Hermosillo A. Are there really any predictive factors for a successful weight loss after bariatric surgery? BMC Endocr Disord. 2020;20:67-4.

8. Torrego-Ellacuría M, Barabash A, Matía-Martín P, Sánchez-Pernaute A, Torres AJ, Calle-Pascual AL, Rubio-Herrera MA. Combined Effect of Genetic Variants on Long-Term Weight Response after Bariatric Surgery. J Clin Med. 2023 Jun 26;12(13):4288

9. Barness LA, Opitz JM, Gilbert-Barness E. Obesity: genetic, molecular, and environmental aspects. Am J Med Genet A. 2007;143:3016–34.

10. Kim SY, Yoo DM, Kwon MJ, Kim JH, Kim JH, Bang WJ, Choi HG. Differences in Nutritional Intake, Total Body Fat, and BMI Score between Twins. Nutrients. 2022 Sep 4;14(17):3655.

11. Bougneres, P. Genetics and obesity and type 2 diabetes. Diabetes. 2002;51:295303.

12. Clement K, Boutin P, Froguel P. Genetics of obesity. Am J Pharmacogenomics. 2002;2(3);177-87.

13. Hinney A, Vogel CIG, Hebebrand J. From monogenic to polygenic obesity: Recent advances. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2010;19(3):297–310.

14. Rolls ET. Understanding the mechanisms of food intake and obesity. Obes Rev. 2007;8(Suppl 1):67–72.

15. Walley AJ, Asher JE, Froguel P. The genetic contribution to non-syndromic human obesity. Nat Rev Genet. 2009;10(7):431–42.

16. Hinney A, Nguyen TT, Scherag A, et al. Genome wide association (GWA) study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants. PLoS One. 2007;2(12):e1361.

17. Fredriksson R, Hagglund M, Olszewski PK, et al. The obesity gene, FTO, is of ancient origin, up-regulated during food deprivation and expressed in neurons of feeding-related nuclei of the brain. Endocrinology. 2008;149(5):2062–71.

18. Scuteri A, Sanna S, Chen WM, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. PLoS Genet. 2007;3(7):e115.

19. Grimm ER, Steinle NI. Genetics of eating behavior: established and emerging concepts. Nutr Rev. 2011;69(1):52–60.

20. Tung YC, Ayuso E, Shan X, et al. Hypothalamic-specific manipulation of Fto, the ortholog of the human obesity gene FTO, affects food intake in rats. PLoS One. 2010;5(1):e8771.

21. Rendo T, Moleres A, Marti Del Moral A. Effects of the FTO gene on lifestyle intervention studies in children. Obes Facts. 2009;2(6):393–9.

22. Gerken T, Girard CA, Tung YC, et al. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. Science. 2007;318(5855):1469–72.

23. Speakman JR, Rance KA, Johnstone AM. Polymorphisms of the FTO gene are associated with variation in energy intake, but not energy expenditure. Obesity. 2008;16(8):1961–5.

24. Dougkas A, Yaqoob P, Givens DI, Reynolds CK, Minihane AM. The impact of obesity-related SNP on appetite and energy intake. Br J Nutr. 2013;110(6):1151–6. doi:10.1017/S00071145 13000147.

25. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. Science. 2007;316(5826):889–94.

26. Tsenteradze T, Fayyaz F, Ekhator C, Ahmed I, Oliveira Souza Lima SR, Daher OA, Bakht D, Arif H, Bellegarde SB, Anika NN, Al-Shaikhly FF, Hussain A. Navigating Bariatric Surgery: Understanding and Managing Short-Term and Long-Term Complications. Cureus. 2023 Nov 9;15(11):e48580

27. Aderinto N, Olatunji G, Kokori E, Olaniyi P, Isarinade T, Yusuf IA. Recent advances in bariatric surgery: a narrative review of weight loss procedures. Ann Med Surg (Lond). 2023 Nov 1;85(12):6091-6104

28. Fink J, Seifert G, Blüher M, et al. Obesity Surgery: Weight Loss, Metabolic Changes, Oncological Effects, and Follow-Up. Dtsch Arztebl Int. 2022;119(5):70–80.

29. Reljic D, Frenk F, Herrmann HJ, Neurath MF, Zopf Y. Low-volume highintensity interval training improves cardiometabolic health, work ability and well-being in severely obese individuals: a randomized-controlled trial substudy. J Transl Med 2020; 18: 419.

30. Bauer K, Lau T, Schwille-Kiuntke J, et al. Conventional weight loss interventions across the different BMI obesity classes: a systematic review and quantitative comparative analysis. Eur Eat Disord Rev 2020; 28: 492–512.

31. Stewart F, Avenell A. Behavioural interventions for severe obesity before and/or after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. Obes Surg 2016; 26: 1203–14.

32. Dietrich A, Aberle J, Wirth A, Muller-Stich B, Schütz T, Tigges H. Obesity surgery and the treatment of metabolic diseases. Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 705–11.

33. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, Aminian A, Angrisani L, Cohen RV, De Luca M, Faria SL, Goodpaster KPS, Haddad A, Himpens JM, Kow L, Kurian M, Loi K, Mahawar K, Nimeri A, O'Kane M, Papasavas PK, Ponce J, Pratt JSA, Rogers AM, Steele KE, Suter M, Kothari SN. 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO):

Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. Surg Obes Relat Dis. 2022 Dec;18(12):1345-1356

34. Aminian A, Brethauer SA, Andalib A, et al. Individualized metabolic surgery score: procedure selection based on diabetes severity. Ann Surg 2017; 266: 650–7.

35. Panunzi S, De Gaetano A, Carnicelli A, Mingrone G. Predictors of remission of diabetes mellitus in severely obese individuals undergoing bariatric surgery: do BMI or procedure choice matter? A meta-analysis. Ann Surg 2015; 261: 459–67.

36. Camastra S, Palumbo M, Santini F. Nutrients handling after bariatric surgery, the role of gastrointestinal adaptation. Eat Weight Disord. 2022;27(2)449-61.

37. Mahawar KK, Sharples AJ. Contribution of malabsorption to weight loss after Roux-en-Y gastric bypass: a systematic review. Obes Surg 2017; 27: 2194–206.

38. Pucci A, Batterham RL. Mechanisms underlying the weight loss effects of RYGB and SG: similar, yet different. J Endocrinol Invest 2019; 42: 117–28.

39. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. N Engl J Med 2011; 365: 1597–604.

40. Abdeen G, le Roux CW. Mechanism underlying the weight loss and complications of Roux-en-Y gastric bypass. Review. Obes Surg 2016; 26: 410–21.

41. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2013; 347.

42. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. Cochrane Database Syst Rev 2014; CD003641.

43. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-year followup of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. Lancet 2021; 397: 293–304.

44. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. J Intern Med 2013; 273: 219–34.

45. Wölnerhanssen BK, Peterli R, Hurme S, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy: 5-year outcomes of merged data from two randomized clinical trials (SLEEVEPASS and SM-BOSS). Br J Surg 2021; 108: 49–57.

46. Sharples AJ, Mahawar K. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials comparing long-term outcomes of Roux-En-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy. Obes Surg 2020; 30: 664–72.

47. Grönroos S, Helmiö M, Juuti A, et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs Roux-en-Y gastric bypass on weight loss and quality of life at 7 years in patients with morbid obesity: the SLEEVEPASS randomized clinical trial. JAMA Surg 2020; 156:137–4.

48. Yang P, Chen B, Xiang S, Lin XF, Luo F, Li W. Long-term outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: results from a meta-analysis of randomized controlled trials. Surg Obes Relat Dis 2019; 15: 546–55.

49. Gu L, Huang X, Li S, et al. A meta-analysis of the medium- and long-term effects of laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. BMC Surg 2020; 20: 30.

50. King WC, Hinerman AS, Courcoulas AP. Weight regain after bariatric surgery:a systematic literature review and comparison across studies using a large reference sample. Surg Obes Relat Dis 2020; 16: 1133–44.

51. Fink JM, Hetzenecker A, Seifert G, et al. Banded versus nonbanded sleeve gastrectomy: a randomized controlled trial with 3 years of follow-up. Ann Surg 2020; 272: 690–5.

52. Lemmens L: Banded gastric bypass: better long-term results? A cohort study with minimum 5-year follow-up. Obes Surg 2017; 27: 864–72.

53. Keller M, Svensson SIA, Rohde-Zimmermann K, Kovacs P, Böttcher Y. Genetics and Epigenetics in Obesity: What Do We Know so Far? Curr Obes Rep. 2023 Dec;12(4):482-501

54. Salum KCR, Rolando JM, Zembrzuski VM, Carneiro JRI, Mello CB, Maya-Monteiro CM, Bozza PT, Kohlrausch FB, da Fonseca ACP. When leptin is not there: a review of what nonsyndromic monogenic obesity cases tell us and the benefits of exogenous leptin. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:722441

55. Trang K, Grant SFA. Genetics and epigenetics in the obesity phenotyping scenario. Rev Endocr Metab Disord. 2023 Oct;24(5):775-793

56. Huang C, Chen W, Wang X. Studies on the fat mass and obesity-associated (FTO) gene and its impact on obesity-associated diseases. Genes Dis. 2022 May 6;10(6):2351-2365.)

57. Stalin A, Lin D, Josephine Princy J, et al. (2022) Computational analysis of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in PPARγ associated with obesity, diabetes and cancer. J Biomol Struct Dyn 40, 1843–1857.

58. Dong SS, Zhang YJ, Chen YX, et al. (2018) Comprehensive review and annotation of susceptibility SNPs associated with obesity-related traits. Obes Rev 19, 917–930.

59. Mendoza-Pérez J, Gu J, Herrera LA, et al. (2017) Prognostic significance of promoter CpG island methylation of obesityrelated genes in patients with nonmetastatic renal cell carcinoma. Cancer 123, 3617–3627.

60. Loos RJF & Bouchard C (2008) FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. Obes Rev 9, 246–250.

61. Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., et al. (2007). A common variant in the fto gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. Science 316, 889–894

62. Jia G, Yang C-G, Yang S, et al. (2008) Oxidative demethylation of 3methylthymine and 3-methyluracil in single-stranded DNA and RNA by mouse and human FTO. FEBS Lett 582, 3313–3319.

63. Wei J, Liu F, Lu Z, et al. (2018) Differential m(6)A, m(6)A(m), and m(1)A demethylation mediated by FTO in the cell nucleus and cytoplasm. Mol Cell 71, 973–985.e5.

64. Tan A, Dang Y, Chen G, et al. (2015) Overexpression of the fat mass and obesity associated gene (FTO) in breast cancer and its clinical implications. Int J Clin Exp Pathol 8, 13405–13410.

65. Sigurdson AJ, Brenner AV, Roach JA, et al. (2016) Selected single- nucleotide polymorphisms in FOXE1, SERPINA5, FTO, EVPL, TICAM1 and SCARB1 are associated with papillary and follicular thyroid cancer risk. Carcinog 37, 677–684.

66. Zhu Y, Shen J, Gao L, et al. (2016) Estrogen promotes fat mass and obesityassociated protein nuclear localization and enhances endometrial cancer cell proliferation via the mTOR signaling pathway. Oncol Rep 35, 2391–2397.

67. Fischer J, Koch L, Emmerling C, et al. Inactivation of the FTO gene protects from obesity. Nature 2009;458:894-898. Gao X, Shin YH, Li M, et al. The fat mass and obesity associated gene FTO functions in the brain to regulate postnatal growth in mice. PLoS One 2010;5:e14005

68. McMurray F, Church CD, Larder R, et al. Adult onset global loss of the Fto gene alters body composition and metabolism in the mouse. PLoS Genet 2013;9:e1003166

69. Karra, E., O'daly, O. G., Choudhury, A. I., Yousseif, A., Millership, S., Neary,M. T., et al. (2013). A link between fto, ghrelin, and impaired brain food-cue responsivity. J. Clin. Investig. 123, 3539–3551

70. Zhao, X., Yang, Y., Sun, B.-F., Shi, Y., Yang, X., Xiao, W., et al. (2014). Fto dependent demethylation of n6-methyladenosine regulates mrna splicing and is required

71. Zhang, M., Zhang, Y., Ma, J., Guo, F., Cao, Q., Zhang, Y., et al. (2015). The demethylase activity of fto (fat mass and obesity associated protein) is required for preadipocyte differentiation. PLoS One 10:e0133788. doi: 10.1371/journal. pone.0133788

72. Chen, B., Ye, F., Yu, L., Jia, G., Huang, X., Zhang, X., et al. (2012). Development of cell-active n 6-methyladenosine rna demethylase fto inhibitor. J. Am. Chem. Soc. 134, 17963–17971

73. Peng, S., Xiao, W., Ju, D., Sun, B., Hou, N., Liu, Q., et al. (2019). Identification of entacapone as a chemical inhibitor of fto mediating metabolic regulation through foxo1. Sci. Transl. Med. 11:eaau7116

74. Zhou L, Han X, Li W, et al. (2022) N6-methyladenosine demethylase FTO induces the dysfunctions of ovarian granulosa cells by upregulating flotillin 2. Reprod Sci 29, 1305–1315.

75. Kowalska I, Adamska A, Malecki MT, et al. (2012) Impact of the FTO gene variation on fat oxidation and its potential influence on body weight in women with polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 77, 120–125.

76. Wehr E, Schweighofer N, Moller R, et al. (2010) Association of FTO gene with hyperandrogenemia and metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome. Metabolism 59, 575–580.

77. Onalan E, Yakar B, Onalan EE, et al. (2022) m(6)A RNA, FTO, ALKBH5 expression in type 2 diabetic and obesity patients. J Coll Phys Surg Pak 32, 1143–1148.

78. Wei W, Ji X, Guo X, et al. (2017) Regulatory role of N6-methyladenosine (m6A) methylation in RNA processing and human diseases. J Cell Biochem 118, 2534–2543.

79. Yang Y, Shen F, Huang W, et al. (2019) Glucose is involved in the dynamic regulation of m6A in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 104, 665–673.

80. Shen F, Huang W, Huang JT, et al. (2015) Decreased N(6)- methyladenosine in peripheral blood RNA from diabetic patients is associated with FTO expression rather than ALKBH5. J Clin Endocrinol Metab 100, E148–E154.

81. Yin D, Li Y, Liao X, et al. FTO: a critical role in obesity and obesity-related diseases. 2023:1-8.

82. Moleres A, Ochoa MC, Rendo-Urteaga T, et al. (2012) Dietary fatty acid distribution modifies obesity risk linked to the rs9939609 polymorphism of the fat mass and obesity-associated gene in a Spanish case-control study of children. Br J Nutr 107, 533–538.

83. Czajkowski P, Adamska-Patruno E, Bauer W, et al. (2021) Dietary fiber intake may influence the impact of FTO genetic variants on obesity parameters and lipid profile-a cohort study of a Caucasian Population of Polish Origin. Antioxidants 10, 1793.

84. Al-Jawadi AA, Priliani L, Oktavianthi S, et al. (2021) Association of FTO rs1421085 single nucleotide polymorphism with fat and fatty acid intake in Indonesian adults. BMC Res Notes 14, 411.

85. Katus U, Villa I, Ringmets I, et al. (2020) Association of FTO rs1421085 with obesity, diet, physical activity, and socioeconomic status: a longitudinal birth cohort study. Nutr Metab Cardiovasc Dis 30, 948–959.

86. Abdella HM, El Farssi HO, Broom DR, et al. (2019) Eating behaviours and food cravings; influence of age, sex, BMI and FTO genotype. Nutrients 11, 377.

87. Hosseini-Esfahani F, Koochakpoor G, Daneshpour MS, et al. (2017) Mediterranean Dietary Pattern adherence modify the association between FTO genetic variations and obesity phenotypes. Nutrients 9, 1064.

88. Ali EMM, Diab T, Elsaid A, et al. (2021) Fat mass and obesityassociated (FTO) and leptin receptor (LEPR) gene polymorphisms in Egyptian obese subjects. Arch Physiol Biochem 127, 28–36.

89. Isgin-Atici K, Alsulami S, Turan-Demirci B, et al. (2021) FTO gene–lifestyle interactions on serum adiponectin concentrations and central obesity in a Turkish population. Int J Food Sci Nutr 72, 375–385.

90. Agagunduz D & Gezmen-KaradagM (2019) Association of FTO common variant (rs9939609) with body fat in Turkish individuals. Lipids Health Dis 18, 212.

91. Saldana-Alvarez Y, Salas-Martinez MG, Garcia-Ortiz H, et al. (2016) Genderdependent association of FTO polymorphisms with Body Mass Index in Mexicans. PLoS One 11, e0145984.

92. Wang W, Yang K, Wang S, et al. (2022) The sex-specific influence of FTO genotype on exercise intervention for weight loss in adult with obesity. Eur J Sport Sci 22, 1926–1931.

93. González-Herrera L, Zavala-Castro J, Ayala-Cáceres C, et al. (2019) Genetic variation of FTO: rs1421085 T>C, rs8057044 G>A, rs9939609 T>A, and copy number (CNV). Am J Hum Biol 31, e23192.

94. Sobalska-Kwapis M, Suchanecka A, Slomka M, et al. (2017) Genetic association of FTO/IRX region with obesity and overweight in the Polish population. PLoS One 12, e0180295.

95. Tan LJ, Zhu H, He H, et al. (2014) Replication of 6 obesity genes in a metaanalysis of genome-wide association studies from diverse ancestries. PLoS One 9, e96149.

96. Bressler J, Kao WH, Pankow JS, et al. (2010) Risk of type 2 diabetes and obesity is differentially associated with variation in FTO in whites and AfricanAmericans in the ARIC study. PLoS One 5, e10521.

97. Rana, S. Bhatti, A. A. (2020), Association and interaction of the FTO rs1421085 with overweight/obesity in a sample of Pakistani individuals, Eat Weight Disord 2020 Oct;25(5):1321-1332.

98. Da Fonseca ACP, Abreu GM, Zembrzuski VM, et al. (2019) The association of the fat mass and obesity-associated gene (FTO) rs9939609 polymorphism and the severe obesity in a Brazilian population. Diabetes Metab Syndr Obes 12, 667–684.

99. Ghafarian-Alipour F, Ziaee S, Ashoori MR, et al. (2018) Association between FTO gene polymorphisms and type 2 diabetes mellitus, serum levels of apelin and androgen hormones among Iranian obese women. Gene 641, 361–366.

100. Binh TQ, Linh DT, Chung LTK, et al. (2022) FTO-rs9939609 polymorphism is a predictor of future type 2 diabetes: a population-based prospective study. Biochem Genet 60, 707–719.

101. Naaz K, Kumar A & Choudhury I (2019) Assessment of FTO gene polymorphism and its association with type 2 diabetes mellitus in North Indian populations. Indian J Clin Biochem 34, 479–484.

102. Rees SD, Islam M, Hydrie MZ, et al. (2011) An FTO variant is associated with type 2 diabetes in South Asian populations after accounting for body mass index and waist circumference. Diabet Med 28, 673–680.

103. Khoshi A, Bajestani MK, Shakeri H, et al. (2019) Association of omentin rs2274907 and FTO rs9939609 gene polymorphisms with insulin resistance in Iranian individuals with newly diagnosed type 2 diabetes. Lipids Health Dis 18, 142.

104. Bakhashab S, Filimban N, Altall RM, et al. (2020) The effect sizes of PPARγ rs1801282, FTO rs9939609, and MC4R rs2229616 variants on type 2 diabetes mellitus risk among the western Saudi population: a cross-sectional prospective study. Genes 11, 98.

105. Yajnik CS, Janipalli CS, Bhaskar S, et al. (2009) FTO gene variants are strongly associated with type 2 diabetes in South Asian Indians. Diabetologia 52, 247– 252.

106. Fawwad A, Siddiqui IA, Basit A, et al. (2016) Common variant within the FTO gene, rs9939609, obesity and type 2 diabetes in population of Karachi, Pakistan. Diabetes Metab Syndr 10, 43–47.

107. Yousuf AM, Kannu FA, Youssouf TM, et al. (2022) Lack of association between fat mass and obesity-associated genetic variant (rs8050136) and type 2 diabetes mellitus. Saudi Med J 43, 132–138.

108. Alipour M, Rostami H & Parastouei K (2020) Association between inflammatory obesity phenotypes, FTO-rs9939609, and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. J Res Med Sci 25, 46.

109. Marchetti J, Balbino KP, Hermsdorff HHM, et al. (2021) Relationship between the FTO genotype and early chronic kidney disease in type 2 diabetes: the mediating role of central obesity, hypertension, and high albuminuria. Lifestyle Genom 14, 73–80.

110. Taira M, Imamura M, Takahashi A, et al. (2018) A variant within the FTO confers susceptibility to diabetic nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes. PLoS One 13, e0208654.

111. Sun Q, Geng H, Zhao M, et al. (2022) FTO-mediated m(6) A modification of SOCS1 mRNA promotes the progression of diabetic kidney disease. Clin Transl Med 12, e942.

112. Gupta SR, Zhou Y, Wadden TA, et al. A Systematic Review of Genetic Correlates of Weight Loss After Bariatric Surgery. Obesity Surgery. 2021;2021;4612–23.

113. O'Brien, P.E.; Hindle, A.; Brennan, L.; Skinner, S.; Burton, P.; Smith, A.; Crosthwaite, G.; Brown,W. Long-Term Outcomes After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis of Weight Loss at 10 or More Years for All Bariatric Procedures and a Single-Centre Review of 20-Year Outcomes After Adjustable Gastric Banding. Obes. Surg. 2019, 29, 3–14

114. SR1 and FTO genetic variants: impact on body weight reduction following bariatric surgery Ramzy, Tareka; El Zayat, Susana; Sheta, Marwaa; Sarhan, Mohamed D.b; Elgaabary, Tamerc; Zeyada, Rehama

115. Wang CY, Liu KH, Tsai ML, Ho MY, Yeh JK, Hsieh IC, Wen MS, Yeh TS. FTO variants are associated with ANGPTL4 abundances and correlated with body weight reduction after bariatric surgery. Obes Res Clin Pract. 2020 May-Jun;14(3):257-263

116. Rodrigues GK, Resende CM, Durso DF, Rodrigues LA, Silva JL, Reis RC, Pereira SS, Ferreira DC, Franco GR, Alvarez-Leite J. A single FTO gene variant rs9939609 is associated with body weight evolution in a multiethnic extremely obese population that underwent bariatric surgery. Nutrition. 2015 Nov-Dec;31(11-12):1344-50

117. Chama-Avilés A, Flores-Viveros KL, Cabrera-Ayala JA, Aguilar-Galarza A, García-Muñoz W, Haddad-Talancón L, de Lourdes Anzures-Cortés M, Velázquez-Sánchez C, Chávez-Servín JL, Anaya-Loyola MA, García-Gasca T, Rodríguez-García VM, Moreno-Celis U. Identification and Association of Single Nucleotide Polymorphisms of the FTO Gene with Indicators of Overweight and Obesity in a Young Mexican Population. Genes (Basel). 2023 Jan 6;14(1):159. doi: 10.3390/genes14010159

118. Laurent Biertho, Simon Marceau, Simon Biron, A Canadian and Historical Perspective on Bariatric Surgery, Canadian Journal of Diabetes, 2017, 41(4), 341-343

119. de Luis DA, Izaola O, Primo D, López JJ, Pacheco D. A single FTO gene variant rs9939609 is associated with weight change and insulin resistance improvement in response to a robotic sleeve gastrectomy in individuals with severe obesity. Surg Obes Relat Dis. 2023 May;19(5):459-465.

120. Hiz Çiçekliyurt, M. M., Oğuz Kiliç, S., & Elmas, L. Effect of fto rs9939609 polimorphism on obesity in turkish population. Journal of Scientific Perspectives, 2020, 4(4), 255-262

121. Doaei S, Mosavi Jarrahi SA, Sanjari Moghadam A, Akbari ME, Javadi Kooshesh S, Badeli M, Azizi Tabesh G, Abbas Torki S, Gholamalizadeh M, Zhu ZH, Montazeri F, Mirzaei Dahka S. The effect of rs9930506 FTO gene polymorphism on obesity risk: a meta-analysis. Biomol Concepts. 2019 Dec 18;10(1):237-242.

122. Kops NL, Vivan MA, Horvath JDC, de Castro MLD, Friedman R. FABP2, LEPR223, LEP656, and FTO Polymorphisms: Effect on Weight Loss 2 Years After Bariatric Surgery. Obes Surg. 2018 Sep;28(9):2705-2711.

123. Velázquez-Fernández D, Mercado-Celis G, Flores-Morales J, Clavellina-Gaytán D, Vidrio R, Vidrio E, Mosti M, Sánchez-Aguilar H, Rodriguez D, León P, Herrera MF. Analysis of Gene Candidate SNP and Ancestral Origin Associated to Obesity and Postoperative Weight Loss in a Cohort of Obese Patients Undergoing RYGB. Obes Surg. 2017 Jun;27(6):1481-1492.