T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

SERUM OREKSİN A-B SEVİYELERİNİN OBEZİTE CERRAHİSİ İLE İLİŞKİSİ

Birtan Yoldaş DOĞAN

Danışman
Doç. Dr. Uğur DOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
ANTALYA– 2022

TEŞEKKÜR

2017 yılından itibaren içinde bulunmaktan gurur duyduğum Genel Cerrahi ailesinde, asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışma firsatı yakaladığım bilgi, beceri ve kıymetli hayat tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocam Sayın Doç. Dr. Uğur DOĞAN'a, ve Eğitim Sorumlumuz Sayın Doç. Dr. Osman Zekai ÖNER'e,

Eğitim ve öğretim hayatımda destekleriyle önemli yeri olan Sayın Doç. Dr. Umut Rıza GÜNDÜZ'e,

Gece-gündüz demeden tecrübelerini, bilgilerini paylaşıp daima yeniliklere ve ilerlemeye sevk eden Sayın Doç. Dr. Tuğrul ÇAKIR'a,

Kliniğimizin saygıdeğer eğitim görevlileri, Doç. Dr. Bülent DİNÇ'e, Sayın Op. Dr. Cemal Özben ENSARİ'ye, Sayın Doç. Dr. Barış Rafet KARAKAŞ'a, Sayın Doç. Dr. Arif ASLANER'e,Sayın Prof. Dr. Uzer KÜÇÜKTÜLÜ'ye saygı ve şükranlarımı sunarım.

Birlikte çalıştığımız birbirinden değerli uzman abilerime ve ablalarıma, özellikle Op.Dr. Murat Kazım KAZAN'a ve saygı ve şükranlarımı sunarım.

Gerek asistanlıkta gerekse sonrasıinda bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen kidemlilerim, abilerim Op. Dr. Ali ACAR'a, Op.Dr. Mevlüt DOĞRUTÜRK'e, Op. Dr. Altuğ KAZAK'a, Op.Dr Yaşar ÇÖPELCİ'ye 7 gün 24 saat birlikte çalışıp, pek çok şey paylaştığımiz Dr. Alper TÜRKER'e, Dr.Yücel DOĞRUTÜRK'e, Dr. Ömer ÇELİK'e ve diğer asistan arkadaşlarıma, genel cerrahi servis ve ameliyathanesinde birlikte çalıştığım tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez yazım aşamasında multidisipliner çalışmada desteğini esirgemeyen biyokimya eğitim görevlisi sayın Doç.Dr. Hamit Yaşar ELLİDAĞ'a teşekkür ederim.

© 2022 [Birtan Yoldaş DOĞAN]

ANTALYA

ÖZET

Tıpta Uzmanlık Tezi

SERUM OREKSİN A-B SEVİYELERİNİN OBEZİTE CERRAHİSİ İLE İLİŞKİSİ:
Birtan Yoldaş DOĞAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Uğur DOĞAN

Amaç: Obezite cerrahisi sonrası kilo verme hızı ve oranı ile serum Oreksin A ve B protein düzeylerindeki değişim arasında ilişki, oreksin hormonunun mide cerrahisi sonrası nasıl etkilendiği ve bunun erken ve geç dönem kilo kaybıyla ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda obezite tanısı konularak sleeve gastrektomi yapılmış 30 hasta dahil edilmiştir. Hastaların preoperatif, postoperatif 3.ay ve 6.aylardaki Orexin A ve B düzeyleri ve yine aynı zaman dilimleri içerisindeki kilo verme oranları ve hızları ölçülerek, aralarında bir korelasyon olup olmadığı açısından karşılaştırılması yapılmıştır.

Bulgular: İstatistiksel analiz sonuçlarında hastaların ameliyat öncesi ve sonrası vücut kitle indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Postoperatif 6. ay Orexin B düzeylerinde ameliyat öncesine göre anlamlı farklılık gözlenmiştir. Ancak obezite cerrahisi öncesi ve sonrası Orexin A düzeylerinde ve aynı zamanda orexin düzeylerindeki değişiklik ile hastaların kilo verme hızları ve oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık ,korelasyon saptanmamıştır.

Sonuç: Daha çok hasta ve daha uzun süreli takipler sonrası yapılacak yeni ölçümlerin, ilerleyen zamanlarda Orexin'lerin klinik önemi ve yeriyle ile ilgili daha fazla veri sağlayabileceği , obezitenin takip ve cerrahi sonrası devam eden tedavisinde büyük katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sleeve Gastrectomy, Orexin A, Orexin B, Weight loss
2022, 65 sayfa

SUMMARY

Specialization Thesis in Medicine

THE RELATIONSHIP OF SERUM OREXIN A-B LEVELS AND OBESITY SURGERY

Birtan Yoldaş DOĞAN

University of Health Sciences
Antalya Training and Research Hospital
Department of General Surgery

Advisor: Assoc. Dr. Uğur DOĞAN

Objective: It was aimed to investigate the relationship between the rate and rate of weight loss after bariatric surgery and the change in serum Orexin A and B protein levels, how the orexin hormone is affected after gastric surgery, and its relationship with early and late weight loss.

Material and Methods: Thirty patients who were diagnosed with obesity and underwent sleeve gastrectomy in the Department of General Surgery were included in the study. Orexin A and B levels in the preoperative, postoperative 3rd and 6th months of the patients and their weight loss rates and speeds in the same time periods were measured and compared in terms of whether there was a correlation between them.

Results: In the statistical analysis results, a statistically significant difference was found between the preoperative and postoperative body mass indexes of the patients. A significant difference was observed in Orexin B levels at 6 months postoperatively compared to preoperatively. However, no statistically significant difference or correlation was found between the changes in Orexin A levels before and after bariatric surgery, as well as the change in orexin levels and weight loss rates and rates of the patients.

Conclusion: It is thought that new measurements to be made after more patients and longer follow-ups may provide more data on the clinical importance and place of Orexins in the future, and make a great contribution to the ongoing treatment of obesity after follow-up and surgery.

Keywords: Sleeve Gastrectomy, Orexin A, Orexin B, Weight loss

2022, 65 pages

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇİNDEKİLER 5
TEŞEKKÜR.....2
ÖZET 3
TABLOLAR.....8
ÇİZELGELER DİZİNİ 9
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ 9
1. GİRİŞ.....10
2. KAYNAK ÖZETLERİ.....12
2.1. Obezite.....12
2.1.1. Obezite tanımı.....12
2.1.2. Obezite sınıflandırılması.....12
2.1.3. Obezitenin prevalansı.....13
2.1.4. Obezitenin açtığı sağlık sorunları.....16
2.1.4.1. Tip 2 diyabet.....16
2.1.4.2. Hipertansiyon.....17
2.1.4.3. Kanser.....17
2.1.4.4. Solunum sistemi bozuklukları.....18
2.1.5. Obezitenin oluşumunu etkileyen faktörler.....19
2.1.5.1. Demografik faktörler.....19
2.1.5.2. Genetik faktörler.....19
2.1.5.3. Davranışsal faktörler.....20
2.1.5.4. Çevresel faktörler.....21
2.1.5.5. Psikolojik faktörler.....21
2.1.6. Obezite tedavisi 22
2.1.6.1. Tıbbi beslenme (diyet) tedavisi.....22
2.1.6.2. Egzersiz tedavisi 23
2.1.6.3. İlaç tedavisi 23
2.1.6.3. Cerrahi tedavi 24
2.2. Oreksinler 28
2.2.1. Oreksinlerin keşfi ve yapıları.....28
2.2.2. Oreksin reseptörlerinin biyolojisi.....31
2.2.2.1. Oreksinlerin biyosentezi.....31
2.2.2.2. Oreksin gen düzenlemesi.....32
2.2.2.3. Oreksin reseptörleri ve sinyal mekanizmaları.....32
2.3. Oreksinlerin Fonksiyonları.....34
2.2.4. Oreksinler ve obezite.....35
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....37
3.1. Deneylerde Kullanılan Cihazlar 37
3.2. Cerrahi Teknik 38
3.3. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması 40
3.4. Kan Örneklerinde İncelenen Parametreler ve Yöntemleri.....40
3.5. ELISA Yöntemi ile Serumda Oreksin-A-B Ölçümü.....40
3.5.1. Çalışma prensibi 40
3.5.2. Oreksin-A-B tayini.....41
3.5.3. Oreksin-A-B sonuçlarının hesaplanması 42
3.6. İstatistiksel Analiz 43
4. ARAŞTIRMA BULGULARI 43

5. SONUÇ VE TARTIŞMA 48
ÖNERİLER 50
KAYNAKLAR 53
ÖZGEÇMİŞ 64
ETİK KURUL ONAY 65

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. TURDEP-I ve TURDEP-II sonuçlarının karşılaştırması……..……..15

Şekil 1.1 Ayarlanabilir Gastrik band.……...……25

Şekil 1.2 Sleeve Gastrektomi……..…….25

Şekil 1.3 Biliyopankreatik diversiyon duodenal switch…….…….....27

Şekil 1.4 Roux-N-Y gastrik bypass……..……..……..28

Şekil 2.2. İnsan ve sıçan preprooreksinin aminoasit sekansları ve diziler arasındaki benzer aminoasitler……...30

Şekil 2.3. Oreksin-A ve Oreksin-B'nin insan ve diğer türlerdeki benzerliği 31

Şekil 2.4. Oreksin sisteminin şematik gösterimi 33

Şekil 2.5. OX1-R ve OX2-R'lerin ana sinyal yollarının, oreksin-A veya oreksin-B ile aktivasyonu 34

Şekil 2.6. Oreksinlerin fizyolojik işlevleri 35

Şekil 3.1. Oreksin-A standart konsantrasyona karşı absorbans değerleri 46

Şekil 4.1. Orexin A değerlerinin zamansal değişimi…….……..……..….46

Şekil 4.2. Orexin B değerlerinin zamansal değişimi…….……46

Şekil 4.3. Kilo değerlerinin zamansal değişimi…….……...47

Şekil 4.4. VKİ değerlerinin zamansal değişimi…….……47

TABLOLAR

Sayfa

Tablo 2.1. WHO obezite sınıflaması……..……13

Tablo 1. Değişkenlere ait frekans dağılımı ve tanımlayıcı istatistikler……...43

Tablo 2. Orexin , Orexin B ve Kilo değişkenlerinin zamansal değişiminin incelenmesi……...45

Tablo 3. Her bir zamanda Orexin A, Orexin B, Kilo ve VKİ değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi……..48

Tablo 4. Her bir zamanda Orexin A, Orexin B ve Kilo değişim değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi…….48

SİMGELER VE KISALTMALARI

ARC	Arkuat nükleus
cDNA	Komplementer DNA
cm	Santimetre
CRP	C-reaktif protein
EEG	Elektroensefalografi
GPCR	G-protin bağlı reseptör
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
kg	Kilogram
kj	Kilojoule
kkal	Kilokalori
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
m	Metre
mRNA	Mesajcı RNA nmNanometre
OX_1R	Oreksin reseptör-1
OX_2R	Oreksin reseptör-2
PCR	Polimeraz zincir tepkimesi
PVN	Paraventriküler nükleus
SCN	Suprakiazmatik nukleus
SNP	DNA dizi analizi
TK	Total kolesterol
VKİ	Vücut kitle indeksi
VLDL	Çok düşük özgül ağırlığa sahip lipoprotein
VMH	Ventromedial hipotalamik nükleu

1.GİRİŞ

Obezite genetik ve metabolik nedenler kadar çevresel etmenlerinde etkisiyle oluşan multifaktöryel bir hastalıktır. Obeziteye bağlı olarak kardiyovasküler hastalıklar, kanserler, diyabet ve hipertansiyon gibi komorbid hastalıklara da zemin hazırlamaktadır. Obezite dünya çapında bir sorun olup, diyetlerle tüketilen yağ miktarları azaltılmasına rağmen prevalansında hala artış olmaktadır. Obezite genetik zemini de olan bir hastalıktır ve %30-70'e kadar genetik katılım oranlarına sahiptir. Oreksin sistemleri bir çok fizyolojik olayda yer aldığı gibi, yapısındaki genetik bileşenler de obezitenin gelişiminin gösterilmesinde ve anlaşılmasında önemli bilgiler içermektedir. Muhtemel başka tedavilerin tanımlanabilmesi için iyi değerlendirilmesi gereken bir nöropeptittir.

Yakın zamanda periferik ve hipotalamik nöropeptitler arasında evrimsel bir kalıtım olduğu ortaya çıkmıştır. Merkezi beslenme sisteminden sorumlu olan hipotalamus, çeşitli oreksijenik ve anorektik nöropeptidlerin sentez yoluyla kısa ve uzun süreli besin alımının düzenlenmesinde görevlidir. Bazı hipotalamik peptidin yapıları ve fonksiyonları (nöropeptid Y (NPY), melanokortinlerin, aguti ilişkili peptid (AGRP), kokain ve amfetamin ile regüle olan transkript (CART), melanin yoğunlaştırıcı hormon (MCH), oreksinler) hayvan modellerinden tespit edilmiştir.

Oreksin hem beslenme üzerinde hem de uyku -uyanıklık durumu dengesi üzerinde etkili bir nöropeptittir. Oreksin sistemi bir çok davranıştan sorumludur ve bunu beynin farklı bölgelerinden eksprese edilmesiyle sağlar. Bir çok fiziksel aktivetinin düzenlenmesi, beslenme durumu ve metabolizma-enerji kontrolü üzerinde etkin bir nöropeptit olan oreksin, beynin farklı bölgelerınde nöronlara ve reseptörlere sahiptir. Bu durum obezite oluşum mekanzşmasında önemli rol oynamaktadır.

Obezite kişilerde mortal ve morbit etkliere sahip olduğu kadar, sosyoekonomik sonuçlarıyla da önemli sağlık problemlelerinin başında gelmektedir. Güncel tedavilerin kilo verdirme üzerine başarılı olabilmesi için çok emek harcanmakta ve bir çok çalışma yapılmaktadır. Son çalışmalar nöroendokrin kontrollerin dışında gastrointestinal sistemden salınan hormonlarında obezite üzerinde etkisinin olduğu ortaya konmuştur. Hala bu verilere rağmen belirgin etkiye sahip kilo verdirme tedavileri ortaya konamamıştır. Mevcut tedaviler içerisinde başarısı ortaya konmuş en etkili yöntem hala cerrahidir. Oreksin geni ve polmorfizmleri tam olarak ortaya

konulabilirse daha iyi cerrahi tekniklerin gelişmesine ve ileride daha başarılı tedavilerin bulunmasına fayda sağlayacaktır.

Bu tez çalışmasında, ülkemizde obezite nedeniyle kliniğimize başvuru yapan erişkin genel popülasyon kortunda, oreksin hormonunun obezite ile ilişkisi tanımlanarak maruziyet ve cerrahi sonrası sonuçlarıyla arasındaki ilişkileri tartışılmıştır.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Obezite

2.1.1. Obezite tanımı

Obezite alınan besinler nedeniyle oluşan enerjinin , tüketilecek olan enerjiden fazla olması nedeniyle vücut yağ kitlesinin artışıyla ortaya çıkan kronik bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü obeziteyi en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul ederken, "Sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal ve aşırı yağ birikmesi." olarak obeziteyi tanımlar (WHO, 1997).

Obezitenin temeli aşırı miktarda beslenmeye bağlı vücut yağ oranında artışa bağlıdır. "Obesus, sözcüğü latince olup, 'yemekten dolayı' anlamına gelmektedir (Fisher vd., 1975).

2.1.2. Obezite sınıflandırılması

Obezitenin tanımlanmasında ve kademelendirilmesinde vücut kitle endeksi (VKİ) ve bel çevresi ölçümü kullanılabilir. VKİ kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle [Vücut ağırlığı/boy^2] kolayca hesaplanabilir. WHO çoğunlukla obezite ve derecelendirilmesinde VKİ'ni kullanır.

Vücut Kitle İndeksi (kg/ m²) = Ağırlık(kg) / Boy x Boy (m²)

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün kabul ettiği kriterlere göre obezite sınıflandırılmıştır**.**

Çizelge 2.1. WHO obezite sınıflaması (Çömlekçi, 2011)

Kategori	VKİ kg/m2
Zayıf	<18,5
Normal	18,5-24,9
Fazla Kilolu	25,0-29,9
Sınıf 1 (orta) obez	30,0-34,9
Sınıf 2 (şiddetli) obez	35,0-39,9
Sınıf 3 (morbit) obez	≥40,0

Uluslararası değer aralığı kabul edilen bu sınıflandırma obezite tanısı konması açısından önemli bir kriterdir.

2.1.3. Obezitenin prevalansı

Obezite, insülin direnci tip 2 diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastaliği, hiperlipidemi, hipertrigliseridemi, ateroskleroz, metabolik sendrom, bazı kanser türleri (kadınlarda endometrium ve over, erkeklerde kolon ve prostat),stroke, hepatosteatoz, astım, solunum zorluğu, dismenore, ruhsal sorunlar gibi pek çok sağlık sorunlarına neden olabilmektedir ve her yıl 1 milyondan fazla ölüme neden olmaktadır (8).

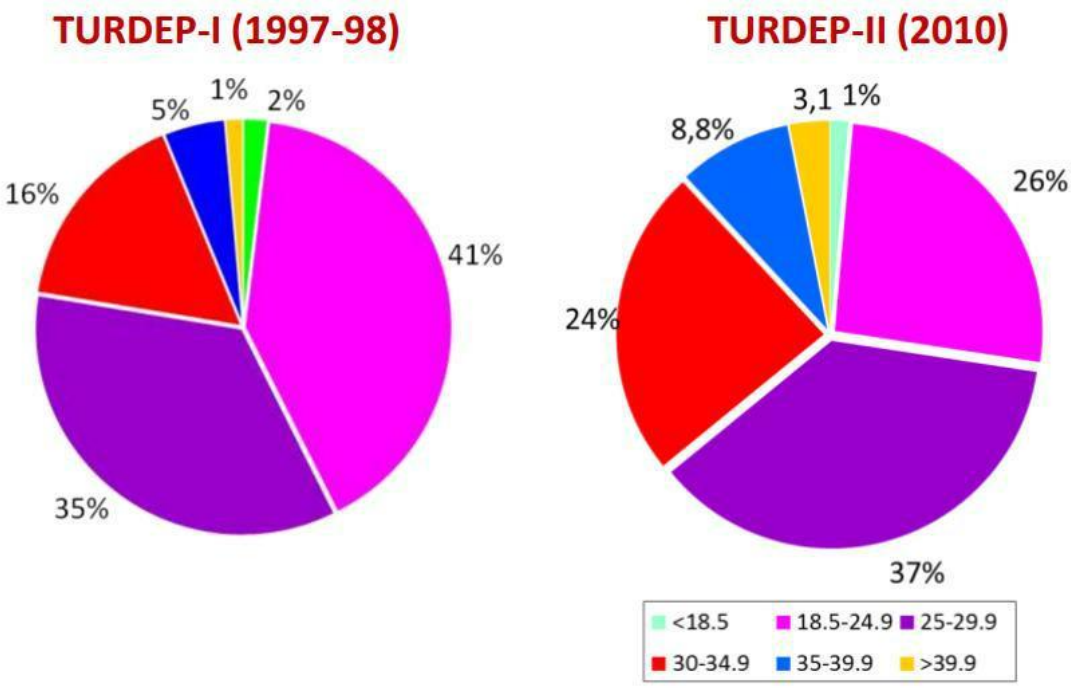
Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Risk Faktörleri İşbirliği (Non Communicable Diseases Risk Factor Collaboration: NCD-RisC) Grubu'nun yaptığı tahminlere göre dünya çapında yetişkin (18 yaş ve üzeri) nüfusta, yaşa göre standardize edilmiş obezite prevalansı, 1975 yılından 2014 yılına erkeklerde (%3,2 - %10,8) üç kat, kadınlarda ise (%6,4-%14,8) iki kat artmıştır. DSÖ tahminlerine göre,2016 yılında dünya genelinde, yetişkinlerin %39'u fazla kilolu ve %13'u obezdir.

Obezitenin en fazla görüldüğü ülkelerden biri olan Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (National Health and Nutrition Examination Survey III; NHANES III)'nin 2011-2012 yılı değerlendirmesine göre; ABD'de 20 yaş ve üzerindeki yetiskinlerin %34.9'u obezdir. Yetişkin obezite

oranlarına benzer olarak çocukluk ve adolesan çağında da obezite sıklığı artmaktadır. DSÖ verilerine göre, 1975 yılında 5 - 19 yaş grubu çocuk ve adolesanların %l'den azı obez iken, 2016 yılında kızların %6'sı, erkeklerin %8'i obezdir(1).

Türkiye'de obezite prevalansının,1997-98 yıllarında 540 merkezde gerçekleştirilen, 20 yaş ve üstü 24788 kişinin incelendiği Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) Çalışmasında, %22,3 (kadın %30, erkek %13) olduğu saptanmıştır. TURDEP-I Çalışmasından 12 yıl sonra, aynı merkezlerde yapılan TURDEP-II çalışmasında ise obezite sıklığı, genel toplumda %35 (kadın %44,erkek %27) bulunmuştur. 1998 ile 2010 yılı karşılaştırıldığında Türkiye'de yetişkin toplumda obezite prevalansının %22,3'ten %31,2'ye yükseldiği görülmüştür. (1). Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması'nın 2010 yılı ön raporuna göre obezite sıklığı erkeklerde %20,5, kadınlarda %41,toplumda %30,3 saptanmıştır (9).Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) Türkiye Sağlık Araştırması verilerine göre ise 2008'de %15,2, 2010'da %16,9, 2012'de %17,2 ve 2016'da ise 20 yaş ve üzeri yetişkinlerde obezite prevalansı %29,5 (kadınlarda %35, erkeklerde %23,9) saptanmıştır (1). DSÖ ise 2016 yılında, Türkiye'de 16.092.644 obez birey bulunduğunu ve %29,5 prevalans ile Türkiye'nin, Avrupa'da obezitenin en sık görüldüğü ülke olduğunu bildirmektedir (1).

Sonuç olarak, ülkemizde yaşam tarzının hızla değişmesi sonucunda obezite, halk sağlığını önemli ölçüde tehdit eden ve sıklığı giderek artan bir sorun haline gelmiştir.



Şekil 2.1. TURDEP-I ve TURDEP-II sonuçlarının karşılaştırması (Satman vd., 2011)

2.1.4. Obezitenin açtığı sağlık sorunları

İnsanların yaşam kalitesini azaltan kronik bir hastalık olan obezite, günümüzde küresel boyutlu halk sağlığı sorunu haline geldi. Önlenebilir ölümlerin sigaradan sonra gelen ikinci önemli nedeni obezitedir. Obezitenin en sık neden olduğu hastalıklar başında Tip 2 diyabet, hipertansiyon, kalp-damar hastalığı, bazı kanser türleri, metabolik sendrom, solunum sistemi hastalıkları, kas-iskelet sistemi hastalıkları, uyku apnesi gelmektedir.

2.1.4.1. Tip 2 diyabet

Obezitede beden yağ oranı artar. Karın ve bel çevresinde artan yağ dokusu diyabet riskini de artırır. Tip 2 diyabet ile obezite arasında çok yakın ilişki olup, tip 2 diyabet olan bireylerin % 80'i şişmandır. Obezite insülin direncini yükseltir, buda diyabet olma riskini yükseltir. Aynı zamanda obeziteden dolayı kan şekeri kontrolü ve diyabet tedavisi zorlaşır.

TURDEP çalışmasının sonuçlarına göre ülkemizde tip 2 diyabet prevalansı %7,2, prediyabet olarak tanımlanan bozulmuş glukoz toleransı % 6,7 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada glukoz intoleransı ile obezite arttığı gösterilmiştir. Tip 2 diyabet sadece yetişkinlerin bir hastalığı olarak tanımlanırken son yıllarda yapılan çalışmalarda tüm dünyada çocuklarda obezite ile ilişkili tip 2 diyabet vakalarında artış olduğu görülmektedir. Obezite, tip 2 diyabet oluşumunda en önemli çevresel etkenlerden biridir (Sağlık Bakanlığı, 2008).

Ağırlık kaybı, obez tip 2 diyabetikler için en önemli ve öncelikli hedeftir. Orta düzeyde (%5) ağırlık kaybı; insülinin etkisini iyileştirir, açlık kan glukoz düzeyini azaltır, oral hipoglisemik gereksinimini azaltır, kan basıncını azaltır, serum lipid

konsantrasyonlarını iyileştirir (trigliseridleri, total kolesterol, LDL kolesterol düzeyleri azalır, serum HDL kolesterol düzeyi artar), serum inflamasyon göstergelerini azaltır (Sağlık Bakanlığı, 2008).

2.1.4.2. Hipertansiyon

Tüm dünyada obezite ve hipertansiyon hızla artmaktadır. Hipertansif hastaların en az 1/3 - 2/3'ü obezdir ve obezlerde hipertansiyon gözlenme olasılığı üç kat fazladır (Kaya,2003; Lois vd., 2008). Populasyon çalışmalarında, obez kişilerde hipertansiyon sıklığı obez olmayanlara göre iki kat daha fazladır (Geronooz ve Krzesinski, 2000). Obezite hipertansiyon gelişimi için erkeklerde %78, kadınlarda %65 oranında tek risk faktörüdür (Garrison vd., 1987).

Obez hastalardaki hipertansiyon nedeninin kalp debisi ve dolaşan kan volumünde artış, ve relaksasyonda azalma, aşırı tuz alımı ile nörohormonal faktörler olduğu ileri sürülmektedir (Çoban vd., 2003). Kilo ile kan basıncı arasında ilişki vardır. 4-5 kg almakla sistolik basınç erkeklerde 4.4 mmHg, kadınlarda 4.2 mmHg artar (Kaya, 2003). Vücut ağırlığındaki 5-10 kg artış hipertansiyon riskini 1.7 kat, 25 kg artışı ise 5.2 kat artırır (Paydaş, 2004). 1 kg zayıflama ile de sistolik basınç 1.6 mmHg, diyastolik basınç 1.3 mmHg düşmektedir (Çoban vd., 2003). Obez hipertansif kişiler öncelikle yaşam biçimini değiştirmelidir. Dengeli ve düzenli beslenme ile kilo vermeli, tuz ve alkol kısıtlanmalıdır. Fiziksel aktivite artırılmalıdır.

2.1.4.3. Kanser

Kanser günümüzün en önemli sağlık sorunlarından biridir. Obez bireylerdeki kanser vakaları ise daha içinden çıkılması güç bir problem haline gelmektedir. ABD'de yapılan araştırmada kanser ölümlerinin erkeklerde %14, kadınlarda ise %20'sinin obezite ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Çağımızın en önemli iki hastalığı haline gelen obezite ve kanser arasındaki ilişki, obezite oranının artmasıyla kanser oranlarında da artış gözlenmesidir. Obezite ile erkeklerde; kolon, rektum, pankreas, mide, böbrek, safra kesesi, prostat kanser riski; kadınlarda ise mide, kolon, böbrek, safra kesesi, meme, endometrium (rahim), over

ve serviks kanserleri riski artmaktadır (Kalan ve Yeşil, 2010). Yağ dokusu vücutta östrojen salgısını arttırmakta ve bu durum meme, rahim ve diğer bazı kanserlerin riskini arttırmaktadır. Obez bireylerde yüksek insülin ve insüline bağlı büyüme faktörleri tümör gelişimini artırabilmektedir. Normal bireylerle obez bireyler karşılaştırıldığında, obez bireylerin kansere yakalanma oranı 2 ila 4 kat artmaktadır (Pınar vd., 2008). Tüm bu sebeplerden dolayı obezite sadece irade zayıflığı olarak görülmemeli; bir hastalık olarak nitelendirilip tedavi aşamasına geçilmelidir.

2.1.4.4. Solunum sistemi bozuklukları

Göğüs duvarında ve karında aşırı miktarda yağ birikimi göğsün solunum hareketlerini kısıtlar. Aşırı kilo alımı başlayan bireylerde solunum fonksiyonları bozulur, solunum ve kalp yetmezliği ortaya çıkar. Obez hastalarının diyaframı karın boşluğuna yerleşemediği için solunum fonksiyonları etkilenir. Akciğer enfeksiyonu, astım, uyku abnesi (uyku bozukluğu), solunum bozukluğu gibi hastalıklar görülür.

Obezitenin solunum sistemi üzerinde en çok oluşan komplikasyonu uyku apnesi sendromudur. Bu sorun kısaca uyku sırasında horlama ve aralıklı olarak solunumun durması olarak tanımlanabilir. Apne solunumun 10 saniye kadar durmasıdır.

Uyku apnesinin en sık görülen belirtileri;

- Yükses sesli horlama, anlık nefes durmaları
- Konsantrasyon bozukluğu
- Yorgunluk nedenli kişilik değişiklikleri
- Sabahları olan baş ağrıları
- Kilo alımı

"Uyku apnesi olan bireylerin yaklaşık %70-80'inde obeziteye rastlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda beden kitle indeksinin % 10'luk artışı uyku apnesi görülme riskini %6 oranında tetiklediği görülmüştür" (Odabaşı, 2014).

2.1.5. Obezitenin oluşumunu etkileyen faktörler

Obezitenin ortaya çıkışında sosyoekonomik durum, genetik faktörler, çevresel etmenler ve davranışlar rol oynar. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) Türkiye Sağlık Araştırması verilerine göre ise 2008'de %15,2, 2010'da %16,9, 2012'de %17,2 ve 2016'da ise 20 yaş ve üzeri yetişkinlerde obezite prevalansı %29,5 (kadınlarda %35, erkeklerde %23,9) saptanmıştır (1). DSÖ ise 2016 yılında, Türkiye'de 16.092.644 obez birey bulunduğunu ve %29,5 prevalans ile Türkiye'nin, Avrupa'da obezitenin en sık görüldüğü ülke olduğunu bildirmektedir (1).

2.1.5.1. Demografik faktörler

Obezite artık her yaş ve cinsiyette görülen bir hastalıktır. Obezite günümüzde her yaş ve cinsiyet grubunda görülebilen bir hastalık halini almıştır. Dünyada her yıl 2,8 milyon insan, obezite nedenli mortalite ile karşı karşıyadır (Edgınton vd., 2010).

Her ülkede cinsiyete ve yaşa göre obezite oranları değişmekte, ülkelerin gelişmişlikleri azaldıkça bu fark daha da artmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalar kadınlarda obezitenin daha çok rastlanılan bir hastalık olduğunu göstermektedir. Kadınlarda obezite sıklığı, doğum sayısı ile orantılı olarak östrojenin yağ dokusunu arttırıcı etkisiyle bağlantılı olabilir. Östrojen hormonun kız çocuklarında fazla salgılanması ergenlik zamanında vücutlarında yağ oranlarının erkek çocuklarına göre daha fazla bir oranda olmasına neden olur. (Satman vd., 2011)

Sağlık bakanlığına göre çocukluk hastalıkları arasında obezite de artık önemli bir yer almıştır. Eskiden yetişkin hastalığı olarak değerlendirilen bu hastalığın yakın zaman içerisinde bu kadar hızla artması sadece genetik geçişle açıklanamayacak olup, çevresel etmenlerin de obezite üzerinde ne kadar etkili olduğunu göstermektedir.

2.1.5.2. Genetik faktörler

Obezitenin gelişiminde genetik ve hormonal faktörlerin yeri çok önemlidir. Genlerin obezitenin etiyolojisinin %25-40'ını oluşturduğu düşünülmektedir. Obez anne

babanın çocuklarının da obez olma olasılığı %80 iken, anne babanın obez olmadığı senaryoda oran %10'dan daha azdır (Caterson ve Broom, 2001; London vd., 1971). Genlerimiz beslenme seviyesi ve enerji alımı üzerindeki etkisini farklı yolaklar üzerinden gösterir. Bunlara örnek olarak enerji depolanması üzerindeki etkiler, iştah artırma azaltma, psikolojik etkiler ile yemeye yatkın kişilik oluşumu ya da karbonhidrat ve yağ depolama hastalıkları verilebilir (Bouchard, 2001).

"Obezitenin ortaya çıkışında genetik faktörler silahı doldurur, çevresel etkenler ise tetiği çeker" (Serter, 2004). Obeziteye yatkınlık genetik faktörler ile başlayıp, çevresel etkiler ile artmakta ya da azalmaktadır. Anne ve babası obez olanların diğer popülasyona oranla obez olması daha muhtemeldir. İkizler ve evlat edinilen çocuklarda yapılan çalışmalarda çekirdek ailelerde obezite geçişi %30-50, evlat edinilen çocuklarda %10-30, ikizlerde ise %50-80 arasındadır. Çocuğun obez olma şansı; her iki aile obez ise %80, sadece biri obez ise %40, her ikisi de obez değilse %14'dür (Hamurcu, 2014).

İleri seviye obeziteye ''morbid obezite'' denir. Kişinin günlük yaşamını etkileyen, hareket kısıtlılığına neden olan, kendi kendine ihtiyaçlarını gidermesine engel olabilecek kadar riskli bir hastalık olarak tariflenebilir. Morbid obezitenin en temel kriteri VKİ nin 40 ın üzerinde olması olarak kabul edilsede, VKİ değeri 30-35 değerleri arasında olsa da; aşırı kiloya eşlik eden ciddi rahatsızlıkları varsa "morbid obez" olarak kabul edilmektedir.

2.1.5.3. Davranışsal faktörler

Düzensiz yemek yeme alışkanlığı, hazır gıda tüketimindeki artış,bu hazır gıdalara ulaşmanın artık çok kolay olması hatalı beslenme alışkanlıklarının oluşmasına neden olmaktadır. Aynı zamanda psikolojik etkenlerde kişilerin beslenme alışkanlıkları üzerinde çok etkilidir.

Obezitenin temellerierken yaşta atılmaya başladığı için anne ve babaların beslenme alışkanlıkları çocuklar üzerinde etkilidir. Anne ve babanın hazır gıdaları çok tükettiği bir aileden yetişmiş olan bir çocuğun da obeziteye yatkın olması beklenen bir durumdur. Obezite için etkin faktörden biride aşırı ve hızlı yeme alışkanlığıdır. "Yağ depolanması hızlandıkça yağ hücrelerinin sayısı da artar. Şişman çocuklarda yağ

hücrelerinin sayısı çoğu kez normal çocuklardakinin yaklaşık üç katı kadardır" (Öncü, 2009).

Genetik temelleri olmayan bir insanda yanlış beslenme ve aşırı yemeye bağlı kilo alımı gibi bir durum varsa çözümü diğer obezite hastalarına göre daha kolaydır. Kişinin kendi yapacağı diyet vereceği kararlar ile bu sorun çözülebilir. Kişiye uygun ayarlan bir diyet ve egzersiz programı sağlıklı bir birey olma yolunda atılmış önemli bir adımdır. Her türlü fiziksel aktivite enerji harcaması gerektirir. "Fiziksel olarak inaktif bir yaşam sürdürenler, genellikle aktif kişilere göre daha obezdir" (Parlak ve Çetinkaya, 2007). "Ekonomik olarak gelişmiş toplumlarda yaşayan insanlar, gelişmekte olan toplumlardaki denklerine göre daha çok obez olma eğilimindedirler. Modernleşen toplumlarda insanların giderek daha obez olduklarını gösteren küresel örnekler ortaya çıkmaktadır. Bu toplumlarda daha az enerji harcanarak işlerin yürütülme olanağı, televizyon karşısında daha fazla vakit geçirme vücudun kullanamadığı fazla enerjiyi yağ olarak biriktirmesine neden olmaktadır" (Kut, 2009).

2.1.5.4. Çevresel faktörler

Obezite genetik faktörler ne kadar etkinde olsa bunun yanında çevresel faktörlere de bağşı bir hastalıktır. Sosyokültürel değerler, şehir ya da kırsal yaşam, stres gibi faktörler beslenme alışkanlıklarımız üzerinde önemli etkilere sahiptir. teknolojinin gelişmesi bir çok alanda olduğu gibi fiziksel güç kullanımına olan ihtiyacı da azalttığı için, hareket miktarımızda azalmaya tembelleşmeye neden olup obezite riskini artırmaktadır. Kirli bir çevreden kaynaklı vücuda giren toksik maddelerin de en çok biriktikleri yer yağ dokularıdır(Gümüşler, 2006).

2.1.5.5. Psikolojik faktörler

Obezite bir çok psikolojik sorunun temelini atmaktadır. Kişilerde toplum içerisinde kendine bir yer edinme konusunda hem de tedavi aşamasında ek problmelere neden olmaktadır.psikolojik bu sorunlar bazı insanlarda yemeyi artırırken bazı insanlarda iştahsılık olarak izlenebilir.

Aile, okul, iş, arkadaş, sosyal çevrede meydana gelen sıkıntılar kişinin ruhsal yapısını etkileyerek beslenme bozukluğuna neden olmaktadır. "Nadir olarak obezite, psikiyatrik bir hastalığa eşlik edebilir" (Yüce, 2007). Obezite tedavisi tek başına bireyi

değil aileyi de ilgilendirmektedir. Tedaviye başlarken aile bilgilendirilmelidir. Obezite tedavisinin başarılı olabilmesi için psikolojik durum çok önemlidir.başarı için iyi bir destek tedavisi şarttır.

2.1.6. Obezite tedavisi

Obezite tedavisinde hastanın iradesi ve azmi en önemli etkendir. Aynı zamanda çevresel destek de tedavinin başarısını artıran en önemli unsurlardandır. Obezite ile mücadelede her alanda beslenme ile ilgili eğitimler verilmeli, toplum bilinçlendirilmeli ve mücadele yöntemlerine ortak edilmelidir. Bu konuda özellikle medyaya büyük iş düşmektedir. Ayrıca gıda-sanayi sektörüne, topluma, iş yerlerine, okul yönetimi ve aileye de iş düşmektedir. Obezite tedavisi sonrasında bir çok insan tekrar kilo almaktadır. Bu yüzden verilen kiloların alınmamasına yönelik çalışmalarında yapılması obeziteye karşı alınacak etkin önlemlerdendir.

2.1.6.1. Tıbbi beslenme (diyet) tedavisi

Obezite tedavisinde en önemli noktalardan biri de diyettir. Diyet planlanırken alınan ve ahrcanan enerji arasında denge sağlanmalı,esansiyel proteinlerin yağ ve karbonhidratların gerekli oranlarda bulunduğu, günlük uygulanabilirliği yüksek ve uygulaycak olan kişinin damak tadına uygun olmalıdır. Böylece kalıcı kilo vermenin sağlanması daha kolay sağlanır. Diyet yapılırken hedefler aşama aşama konulursa uygulanabilirliği artacağoından başarı ihtimali artmaktadır(Çömlekçi, 2011). Doğru besin ögelerinin tüketilmesi

kalıcı kilo kaybı için önemli unsurdur. Kısa süreli ve ağır diyetler bir kazanç sağlamadığı gibi kişiye daha fazla kilo olarak dönmektedir. Diyet esnasında büyük hedefler koymak yerine, daha yakın hedefler koymak ve uygulayabilmek hastayı motive etmektedir.

2.1.6.2. Egzersiz tedavisi

Egzersiz kilo vermek için her ne kadar önemli olsada diyet ile beraber yapılmadığında başarı oranı düşük bir yöntemdir. Hareket kabiliyeti zaten kısıtlı olan hasta grubu eğer egzersiz ile birlikte kendilerine uygun bir diyette yapabilirlerse hareket kabiliyetlerine daha hızlı kavuşarak motive olacaklardır. Bu da tedavi başarı ihtimalini artırmaktadır.

Egzersiz tedavisinin temel ilkeleri;

- Egzersizin türü: yürüyüş, günlük yaşam aktivitelerinde artış, direnç egzersizleri
- Egzersizin sıklığı: her gün veya en az 5 gün/hafta
- Egzersizin süresi: 40-60 dk/günde 1 kez, 20-30 dk/günde 2 kez
- Egzersizin şiddeti: maksimal oksijen tüketiminin % 50-70'i

Obez bireyler için egzersiz planlanırken dikkat edilmesi gereken önemli durumlardan bir tanesi de eneerji tüketimi artırılırken kişinin yaralanma riski minimalize edilmelidir. (Sağlık Bakanlığı, 2014).

2.1.6.3.İlaç tedavisi

Obezite tedavisinde fiziksel aktivite ve diyetin yetersiz olduğu durumlarda uygulanabilir. İyi bir obezite ilacı visseral yağ dokusunu hedef olarak almalıdır. İnsulin direnci obezite mekanizmasının temellerinden biridir. Visseral yağ dokusu ise insulin direnci ile ilgilidir ve artması obezite riski ile doğru orantılıdır(Kelley vd., 2003; Troiano vd., 1996). Kullanılacak olan ilaç hasta tarafından tolere edilebilmeli, anlamlı bir kilo kaybı sağlatmalıdır. Günümüzde hedefler arasında bu ideal ilacın keşfi yer almaktadır. Obezite etkenlerinin ve mekanizmalarının net olarak anlaşılması ilacın keşfi içi çok önemli bir aşamadır (Altunkaynak ve Özbek, 2006).

"Bütün ilaçlar diyet ve egzersize göre daha fazla yan etkiye sahip oldukları için ilaç tedavisi fayda-zarar oranı göz önünde bulundurularak başlanmalıdır." (Gülçelik vd., 2007). Obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar orta ve hafif derece kilolu bireylerin kullanabileceği türden ilaçlar değillerdir. Bu yüzden kullanılacak ilacın sağlık açısından güvenilirliği test edilmiş olmalı ve hekim kontrolünde kullanılmalıdır.

2.1.6.3.Cerrahi tedavi

Morbit obezitede cerrahi tedavi endikasyonları; VKİ≥40 kg/㎡ veya VKi≥35 kg/㎡'ye ek en az bir komorbidite (T2DM, HT, dislipidemi,SAS,nonalkolik steatohepatit,psödotümör serebri, gastroözofageal reflü hastalığı, astım, venöz staz hastalığı, üriner inkontinans, günlük yaşamı etkileyen artrit) eşlik etmesidir.

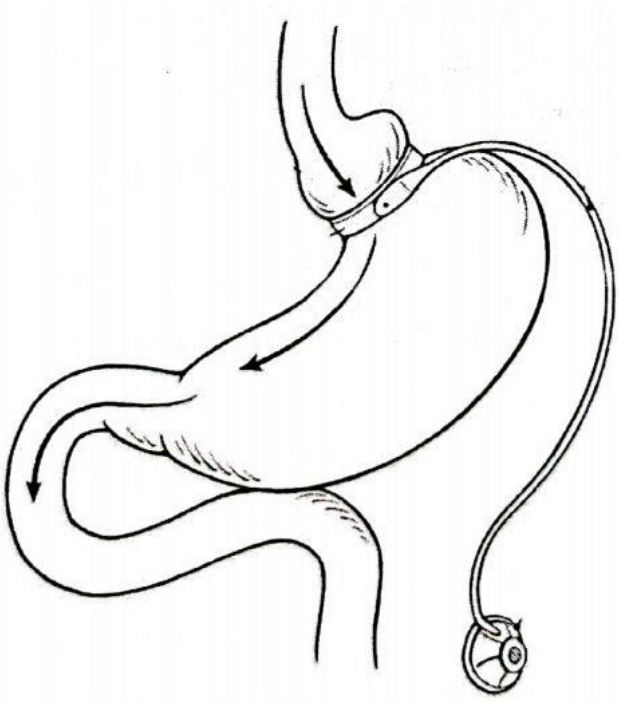
Bariatrik cerrahi yöntemler 3 gruba ayrılmaktadir:

2.7.6.1.Restriktif yöntemler: Ayarlanabilir gastrik bant (AGB), SG.

2.7.6.2. Malabsorbtif yöntemler: Biliopankreatik diversiyon ±duodenal switch(BPD±DS).

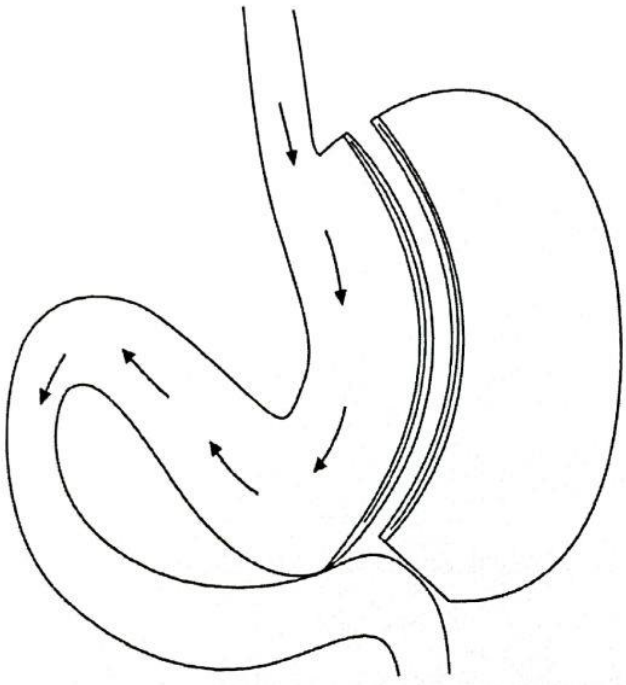
2.7.6.3. Kombine yöntemler: Roux-en-Y gastrik bypass (RNYGB),mini gastrik bypass(MGB)

Ayralanabilir gastrik bant (AGB): Midenin proksimaline, kardiyanın alt kısmına yerleştirilen ayarlanabilir bir bant ile mide proksimalinde 30 mL hacminde ufak bir poş oluşturulur (54). Günümüzde bant intoleransı, erozyon, yetersiz kilo kaybı, bant obstrüksiyonu, poş dilatasyonu, özofageal dismotilite gibi komplikasyonlarından dolayı pek tercih edilmemektedir (55).



Şekil 1.1:Ayarlanabilir gastrik bant

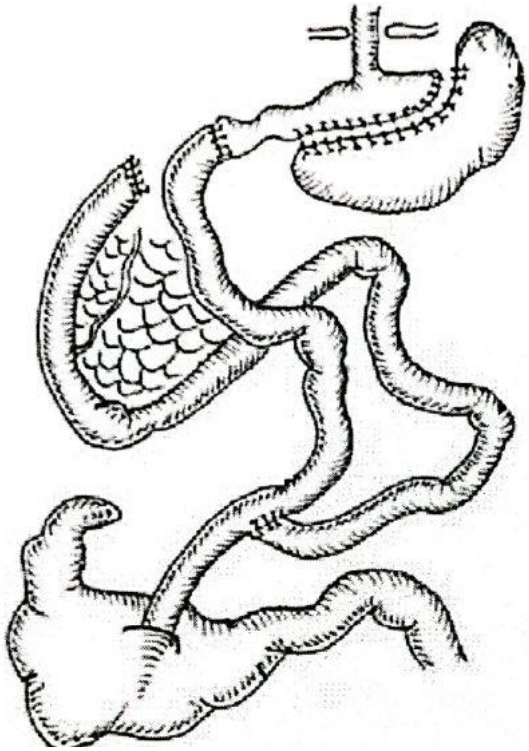
Sleeve gastrektomi (SG): Pilordan yaklaşık 2-6 cm proksimalden gastroözofageal bileşkeye kadar büyük kurvatur omentum majustan ayrılır.Fundus tamamen mobilize edilir. 32-36 french buji kalibrasyonunda mide transeke edilir. Bariatrik cerrahide ilk basamak tedavi kabul edilebilir. Komplikasyon oranları %0.2-4 arasındadır (56).



Şekil 1.2:Sleeve gastrektomi

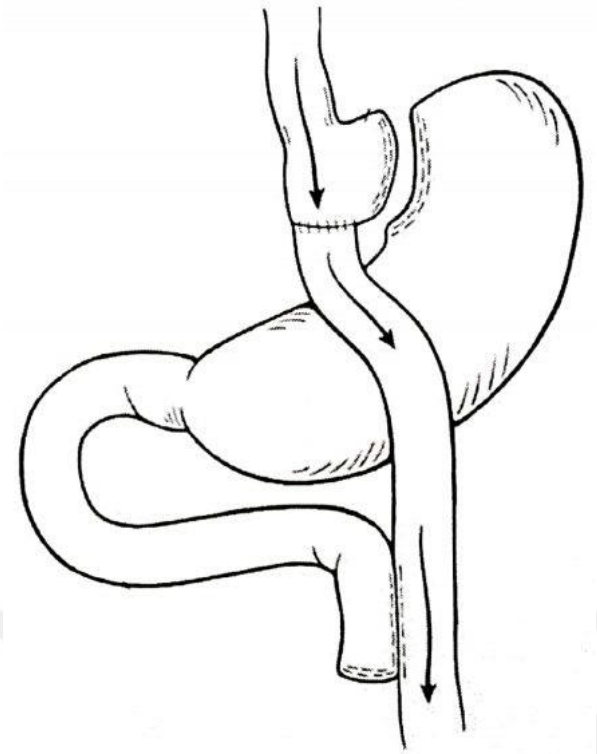
Biliopankreatik diversiyon ± duodenal switch (BPD±DS): Güncel BPD± DS;60 french buji üzerinden SG, duodenumun proksimalden transeke edilmesi, sonrasında ileoçekal valvden 250. cm. proksimalden transeke edilen ince bağırsağin distal ucu ile duodenum proksimalinin anastomozu, proksimal ucun da ileoçekal valvden 50 - 100 cm proksimaline ortak kanal olusturacak sekilde yapilan anastomozundan oluşur (57). Genellikle, VKİ>50 kg/㎡2 olan hastalara önerilmektedir (58). BPD ±DS, kilo verme ve komorbiditelerin iyileşmesindeki oranların yüksekliği düşünüldüğünde en etkili cerrahi seçeneklerden biridir (59). Ancak ciddi protein, demir, kalsiyum, A ve D vitamin eksiklikleri ile malnütrisyona yol açması, sık sık

intravenöz ciddi destek tedavileri ve ömür boyu takip gerektirmesinden dolayi rutin tercih edilmemektedir (60).



Şekil 1.3: Biliyopankreatik diversiyon duodenal switch

Roux-N-Y gastrik bypass (RNYGB): Mide proksimalinde küçük bir(>30 mL) gastrik poş oluşturulur. Treitz ligamanının 30 - 50 cm distalinden ince bağirsak ayrılarak distaldeki açık uç ile gastrik poş arasinda gastrojejunostomi yapilir. Biliopankreatik bacak gastrojejunostomi anastomozunun 75 - 150 cm distalindeki jejunuma bağlanarak biliopankreatik ve Roux bacakları birleştirilir. Morbit obezite tedavisinde altın standart tedavi yöntemidir (52).



Şekil 1.4: Roux-N-Y gastrik bypass

Mini gastrik bypass (MGB): RNYGB'den farkı gastrik poşa loop seklinde tek anastomoz yapılmasıdır.

Bu standart ameliyat yöntemleri dışında günümüzde transit bipartitisyon, jejunoileal bypasslar gibi henüz deneysel aşamada olan farklı ameliyat türleri de tanımlanmıştır.

2.2. Oreksinler

2.2.1. Oreksinlerin keşfi ve yapıları

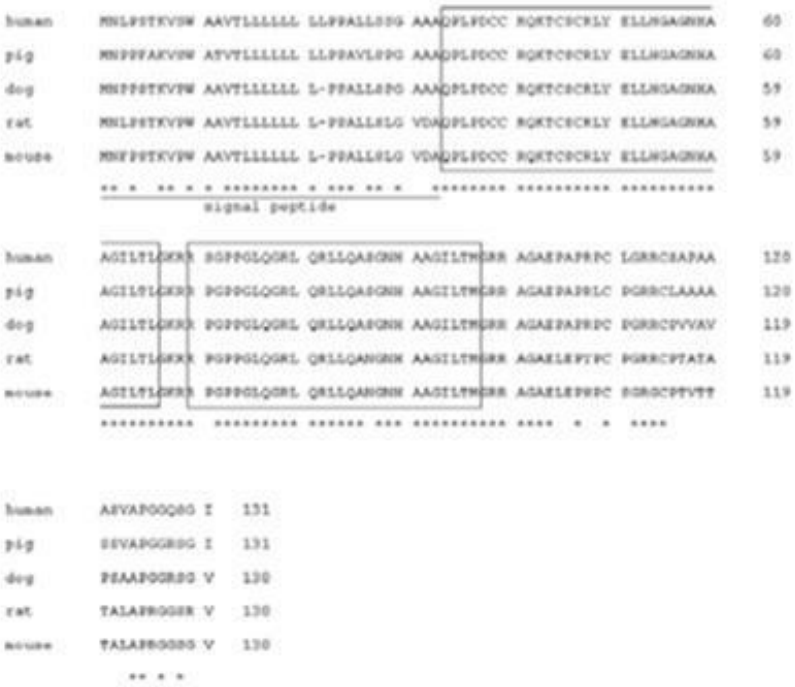
Oreksinler (hipokretinler) 1998 yılında birbirinden bağımsız iki farklı grup tarafından tanımlanmıştır. The Scripps Araştırma Enstitüsü'nde çalışan bir grup hipotalamusta eksprese

olan mRNA'lar üzerinde çalışırken; Teksas Üniversitesi Southwestern Tıp Merkezi'ndeki diğer bir grup ise G-protein bağlı yetim reseptörlerin endojen ligandları üzerinde yaptıkları araştırmalar sırasında oreksinleri keşfetmişlerdir (Nishino, 2007).

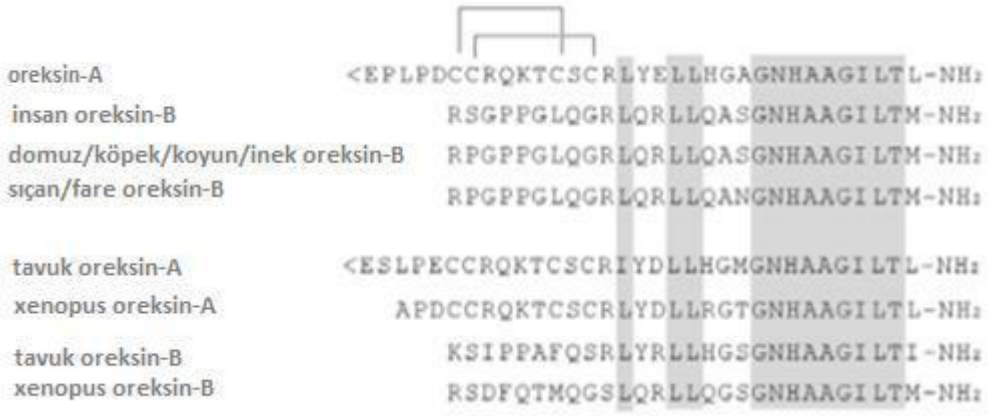
Genetik mühendislik teknikleriyle birlikte, orphan reseptörlerini ifade eden hücre hatlarını kullanarak yapılan ligand tanımlaması, vücuttaki yeni sinyal sistemlerinin aydınlatılmasına katkı sağlamaktadır (Wise vd., 2004). Oreksin, böyle bir yaklaşım sonucu belirlenmiştir. İnsanlar tarafından eksprese edilen sekans etiketleri olarak (EST) bulunan iki orfan G-protein-kenetli reseptör için endojen peptid ligandları olarak oreksin A ve oreksin B tespit edilmiştir (Sakurai vd., 1998).

Oreksin/hipokretin peptidleri, tamamen farklı metodolojileri kullanarak iki bağımsız grup tarafından tanımlanmıştır. De Lecea ve arkadaşları, hipotalamusta spesifik olarak ifade edilen transkriptleri belirlemek için subtractive-PCR tekniği kullanmışlardır. Bu araştırmacılar hipotalamusta ifade edilen ancak serebellumda ve hipokampusta ifade edilmeyen bir dizi cDNA klonunu önceden izole etmişlerdi. Bunlardan biri posterior lateral hipotalamusta bilateral simetrik bir yapı ile ifade edilmekteydi. Aynı araştırmacılar, 130 aminoasitlik bir varsayılan sekretör proteini kodlayan tüm kodlama bölgesini kapsayan cDNA'ları klonladılar. Primer sekansına göre, bu proteinin yapısal olarak birbiriyle ilişkili iki yeni peptit ürününe yol açtığını belirlediler. Buldukları bu peptidlere hipokretin-1 ve hipokretin-2 ismini vermişlerdir (Lecea vd., 1998).

De Lecea ve arkadaşlarının raporuyla yaklaşık aynı tarihte, Sakurai ve arkadaşları, "ters farmakolojik" yaklaşımla oreksinlerin (oreksin-A ve oreksin-B) tanımlandığını rapor etmişlerdir (Sakurai vd., 1998). Çoğu nöropeptid, GPCR'ler aracılığıyla işlev görmektedir. İnsan genomunda çok sayıda (yaklaşık 100-150) "orphan" GPCR geni vardır; bu reseptör molekülleri için aynı kökenli ligandlar henüz tanımlanmamıştır. Sakurai ve arkadaşları aynı zamanda transfekte edilmiş hücrelerde orphan GPCR genlerinin ekspresyonunu belirlemişlerdir ve bu ifadelerin, GPCR ifade eden hücre dizilerinde sinyal iletim yolaklarını aktive edebilen doku ekstraktlarındaki endojen ligandları tespit etmek için bir haberci sistem olarak kullanmışlardır.



Şekil 2.2. İnsan ve sıçan preprooreksinin aminoasit sekansları ve diziler arasındaki benzer aminoasitler (De Lecea ve Sutcliffe 2007)



Şekil 2.3. Oreksin-A ve oreksin-B'nin insan ve diğer türlerdeki benzerliği (De Lecea ve Sutcliffe 2007)

2.2.2. Oreksin reseptörlerinin biyolojisi

2.2.2.1. Oreksinlerin biyosentezi

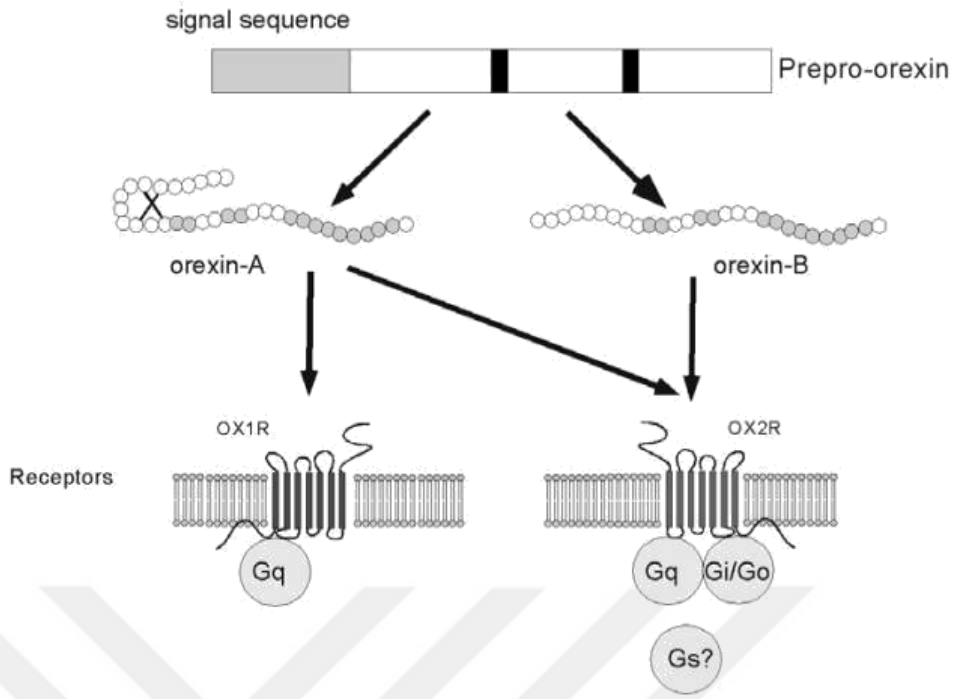
Oreksin-A (hipokretin-1'in eşanlamlısı) ve oreksin-B (hipokretin-2), iki ekson ve bir introndan oluşan insan kromozomu 17q21-q24 üzerinde bulunan ve 1,432 bp'den oluşmaktadır ve aynı gen tarafından kopyalanmaktadırlar. mRNA çevirisi sonucu iki küçük nöroaktif izoforma parçalanan 130 aminoasitlik tek bir öncül prepro-oreksin oluşur. Birinci ekzon 143 bp'lik olup 5' translasyona uğramayan bölge (untranslated region=UTR) ve sekretuar sinyal dizisinin ilk yedi rezidüsünü kodlayan kodlama bölgesini içerir (Şekil 2.4). İnsan prepro-oreksin genindeki tek intron olan Intron 1, 818-bp uzunluğundadır. Ekson 2, protein kodlayıcı bölgenin, open reading frame (ORF) kalan kısmını ve 3' UTR içerir (Sakurai vd., 1999).

2.2.2.2. Oreksin gen düzenlemesi

Prepro-oreksin gen ekspresyonunu düzenleyen sistemler daha net olarak bilinmemektedir. Prepro-oreksin mRNA'sının açlık durumunda kantitatif olarak artışı oreksinin enerji metabolizması üzerinde etkili olduğunu göstermektedir(Sakurai vd., 1998). Bazı veriler , oreksin nöropeptitlerinin leptin reseptörüyle etkileştiğinive STAT-3 benzeri immünreaktif protein benzeri etki gösterdiklerini söylemektedir. Bundan dolayı leptin molekülü oreksin etkinliği üzerinde fonksiyon göstermektedir (Hakansson vd., 1999). Yapılan fare deneylerinde , farelerin üçüncü ventrikülüne drekt olarak leptin verilmesi, prepro-oreksin mRNA seviyelerinde azalmaya yönelik bir regülasyonda etki gösterdiği ortaya konulmuştur. Azalan leptin ekspresyonu, açlık durumunda oreksin mRNA'sını artıracak şekilde etkileyen faktörlerden biri olabilir (Yamanaka vd., 2003). Oreksin seviyeleri glukoz değerlerine bağlı olarak hipoglisemik tablolarda artacak şekilde bir mekanzimaya sahiptir, bu da oreksin gen ekspresyonunda kan glukoz düzeyleri tarafından düzenlendiğini düşündürmektedir.

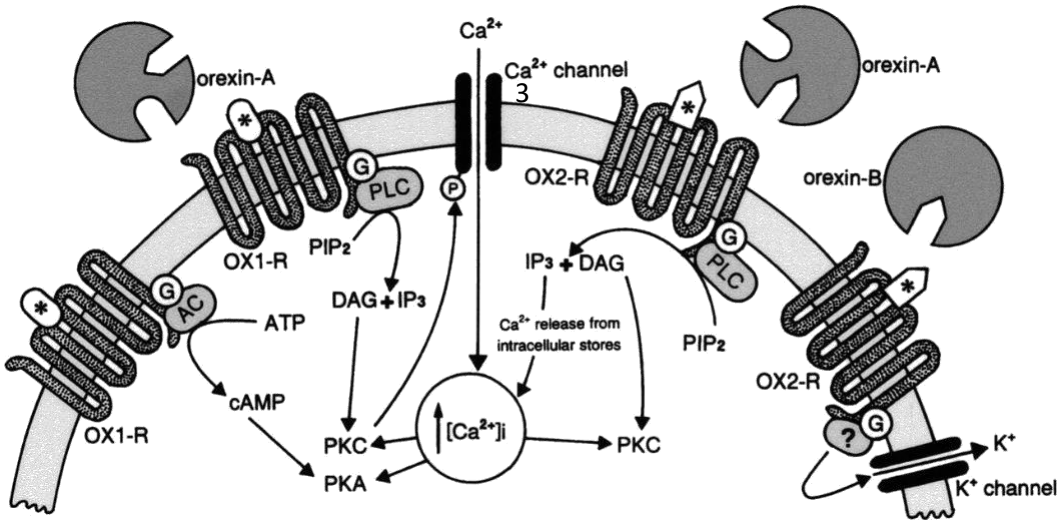
2.2.2.3. Oreksin reseptörleri ve sinyal mekanizmaları

OX_1-R ve OX_2-R, sırasıyla 1. ve 6. kromozomlarda bulunan iki gen tarafından kodlanan yedi trans membran etki alanı içeren G protein-kenetli reseptörlerdir (Sakurai vd., 1998). İnsan OX_1-R ve OX_2-R sırasıyla 425 ve 444 aminoasit uzunluğunda olup % 64 oranında aminoasit sekansı benzerliğine sahiptir ve memeli türleri arasında oldukça korunmuştur (OX_1-R ve OX_2-R için insan ve sıçanlar arasında sırasıyla % 94 ve % 95 aminoasit benzerliği). OX_1-R, oreksin-A için seçicidir. OX_2-R, her iki oreksin için de seçici değildir. OX_1-R ve OX_2-R için oreksin-A'nın afiniteleri (EC_{50}) sırasıyla 30 ve 34 nM'dir. Oreksin-B'nin OX_1-R ve OX_2-R'lerine karşı affinitesi sırasıyla 2500 ve 60 nM'dir (De Lecea vd., 1998; Sakurai vd., 1998).



Şekil 2.4. Oreksin sisteminin şematik gösterimi (De Lecea ve Sutcliffe, 2007)

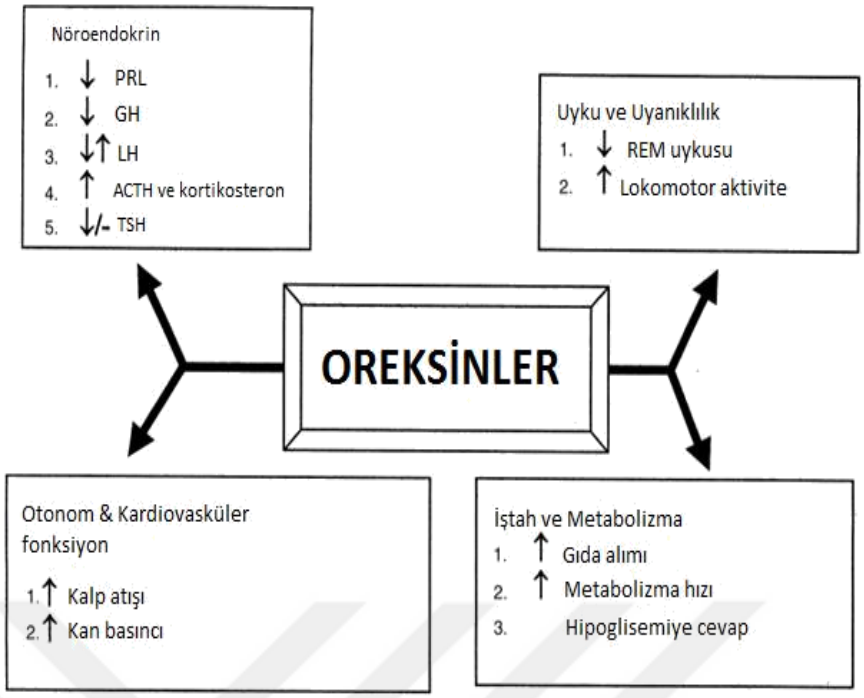
OX_1-R ve/veya OX_2-R'leri kararlı bir şekilde ifade eden bir Çin hamsteri yumurtalık (CHO) hücre hattında elde edilen sonuçlar, her iki reseptörün aktivasyonunun hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunu arttırdığını göstermiştir (Ammoun vd., 2003; Holmqvist vd., 2001; Kane vd., 2000; Larsson vd., 2005; Lund vd., 2000; Smart vd., 1999). Bu etki, fosfatidilinositolün inositol trifosfata (IP3) ve diaçilgliserolün parçalanmasını katalizleyen fosfolipaz C'nin (PLC) aktivasyonundan kaynaklanmaktadır. Diaçilgliserol, protein kinaz (PK) C'yi aktive eder ve IP3 intraselüler depolardan Ca^{2+} salımını arttırarak PKC'yi aktive eder. PKC ve artan (Ca^{2+}) voltaj kapılı Ca^{2+} kanallarının açılmasına sebep olur. Böylece Ca^{2+}'nin hücre içerisine girişinin sağlanması ile hücre zarının depolarizasyonu indüklenir (Şekil 2.8). OX_1-R ve OX_2-R'lerin bu etkileri, eksitatör G protein Gq/11'e bağlanmasıyla elde edilir. Bulgular, OX_2-R'nin inhibitör G protein Gi/Go'ya bağlanmasının nöronlarda ve hücre membranı hiperpolarizasyonunda K^+ çıkışına neden olabileceğini göstermektedir (Şekil 2.8) (Beuckmann vd., 2002; Willie vd., 2001).



Şekil 2.5. OX1-R ve OX2-R'lerin ana sinyal yollarının, oreksin-A veya oreksin-B ile aktivasyonu (G, G proteini; P, fosforilasyon bölgesi; PIP2, fosfatidilinositol bifosfat. * OX_1-R ve OX_2-R'lerin oreksini tanıyan bölgelerini göstermektedir.) (Spinazzi vd., 2006)

2.3. Oreksinlerin Fonksiyonları

Oreksinin normal uyku sürecinin düzeni, iştah, nöroendokrin fonksiyon ve enerji metabolizması üzerine etkileri vardır. Ayrıca üreme sistemi ve insülin, leptin, katekolaminler gibi bazı hormonların salınımında düzenleyici olduğu bilinmektedir (Baumann ve Bassetti, 2005). Oreksinlerin fizyolojik rolleri Şekil 2.9'da şematize edilmiştir.



Şekil 2.6. Oreksinlerin fizyolojik işlevleri

2.2.4. Oreksinler ve obezite

Oreksinin besin alımında düzenleyici bir modülatör olduğu bilinmektedir. Beslenmenin regülasyonuyla alakalı ventromedial hipotalamus, lateral hipotalamus, perifornikal ve arcuate çekirdekte oreksinlerin varolması, besin alımında ve enerji metabolizmasında oreksinin etkiki bir faktör olarak görev yaptığı bilinmektedir (15,45-48). Sweet ve ark. (49) yapılan hayvan deneylerinde ratların beyinlerinin farklı bölgelerine oreksin infüzyonu sonrasında oreksin A'nın özellikle perifornikal hipotalamus ve ventral tegmental alandaki infüzyonu ardından beslenmenin uyarıldığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda oreksin mRNA sının açlık nedeni ile uyarılması sonucu ya da uzun süreli aç bırakılan deney hayvanlarında ölçülen mRNA miktarları ile alınan besin miktarı arasında korelasyon olduğu değerlendirilmiştir(49-52). Cai ve ark. (53)48 saatlik açlık sonrası 6 saat kan plazma glukoz seviyeleri düşük olarak takip edilen ratlarda intraserebroventriküler (i.c.v.) oreksin enjeksiyonu sonrasında pre-pro oreksin mRNA seviyeleri artış yönünde tepki göstermiştir.

Lateral hipotalamusa oreksin infüzyonu yapılan farelerin beyinleri yemeyi kontol eden nöron aktivasyonuna ve sonrasında besin alımını artıracak şekilde uyarıldığı izlenmiştir(3,46,54,55). Kotz ve ark. (56), Zhu ve ark. (57), Sweet ve ark. (58), Yamanaka ve ark. (59) ile Volkoff ve Peter (60) bir çok çalışmalarında deney hayvanlarına verilen oreksin molekülünün besin alımını uyardığını bunun hanında ise deney hayvanlarının enerji metabolizmasında ve hareket etme durumları üzerinde uyarıcı bir etki yarattığını keşfetmişlerdir. Oreksin enerji metabolizması üzerindeki etkisini anoreksinerjik arcuate nöronları baskılarken, aksine oreksinerjik arcuate nöronları da aktifleyerek etki mekanizmasını ortaya koymaktadır (1,15,40). Oreksinlerin bir başka besin alımını artırma yöntemi de tokluk hissini baskılamasıdır.

Oreksin B ve oreksi A besin alımı konusunda mukayese edildiğinde yapılan deneyler oreksin A nın besin alımı konusunda daha etkili sonuçlar ortaya koyduğunu göstermiştir(59,61-63). Edwards ve ark. (63) ile Lubkin ve Stricker-Krongrad (47) yaptıkları çalışmalarda daha önceki çalışmalarla uyumlu olabilecek, fareler i.c.v. bölgeye infüze edilen oreksin A'nın 2 saat içerisnde besin alımında artışa neden olduğuna, oreksin A nın B ye göre besin alımı ve enerji metabolizması üzerinde daha baskın bir indükleyici etkiye sahip olduğu ortaya konmuştur. Benzer bir çalışmada balıklar üzerinde oreksin A molekülü denenmiş ve aynı şekilde besin alımında artış olarak tepki gösterdiği izlenmiştir(Volkoff ve ark. (64).

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Haziran 2021 -Eylül 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde morbit obezite tanisi almış, multidisipliner ekip tarafından değerlendirilerek bariatrik cerrahiye uygun bulunan, 18 - 65 yaş arasındaki olgulardan bilgilendirilmiş onam formunu okuyup çalışmaya katılmayı kabul eden, SG planlanan 30 hasta rastlantisal olarak dahil edilmiştir. Çalışmaya katılamaya onay vermeyen, revizyon veya başka bariatrik prosedür planlanan, lipit profilinde bozukluk olan, malignitesi olan, ilaç ve madde bağımlılığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalarımızdan preoperatif, postoeperatif 3. ve 6. Aylarında Oreksin A-B çalışılmak üzere kan değerleri çalışıldı ve VKİ lerindeki değişimler kayıt edildi.

Tez çalışması öncesinde, 05.08.2021 tarihinde 11/10 numarali etik kurul onayı alındı.

3.1.CERRAHİ TEKNİK

Hastalar, multidisipliner bariatrik ekip tarafından endikasyon ve hastanın ameliyata hazırlığı için değerlendirildi. Ameliyat öncesi değerlendirmede tüm hastalara üst GİS endoskopisi, batın ultrasonografi incelemesi yapıldı. Tüm hastalar psikiyatri, endokrinoloji ve

anestezi uzmanlarınca konsülte edilerek obeziteye sebep olabilecek endokrinolojik hastalıklar ve ameliyata engel komorbit durumlar ortaya konmaya çalışıldı.

Bariatrik cerrahi girişim için uygun bulunan hastalara ameliyattan 8 saat önce enoksoparin 40 mg subkutan uygulandı. Ameliyat günü serviste venöz tromboemboli profilaksisi için antiembolik çoraplar giydirildi. Hasta ameliyat masasına alındiktan sonra hastanemiz enfeksiyon hastaliklari komitesi tarafindan alınan karar doğrultusunda antibiyotik profilaksisi için 120 kg ve altındaki hastalar için sefazolin 2 gr, 120 kg üzeri hastalar için ise sefazolin 3 gr intravenöz olarak uygulandı.Hastanın entübasyonundan sonra supin yatışta, bacaklar ayrık ve Fowler pozisyonu verildi ve masa hafif sağa yatık ayarlandı.

Güncel LSG uygulamamızda, 4 veya 5 port kullanıldı. İlk olarak 10 mm'lik trokar umblikus süperiorundan açık teknik veya Veres iğnesi ile 12 mmHg basinca kadar yapılan CO2 insuflasyonu sonrası girildi. Sonrasında bir veya iki adet 5 mm, bir adet 12 mm, bir adet 10mm trokarlar sırasıyla subksifoid, sol üst kadranda umblikus hizasında lateralden, sağ taraf falsiform ligaman lateralinden ve sol taraf kot kavsinin yaklaşık 4-5 cm inferiorundan direk görüş altında girildi. Karaciğer sol lobun ekarte edilmesi istenilen durumlarda subksifoid bölgeden 5 mm'lik trokar girilerek 5 mm'lik trokardan Nathanson karaciğer ekartörü girildi ve sol lob retrakte edildi.

Supraumblikal porttan 30° kamera kullanıldı. Rutin batın içi eksplorasyon yapıldı. Sonrasında gastroepiploik ark damar mühürleme cihazı (LigasureTM, USA) ile ligate edildi, omentum majus açıldı. Süperiorda kisa gastrik arterleri de ligate edip His açısı bozuluncaya, inferiorda pilorun 2-4 cm proksimaline kadar mideye yakın şekilde omental diseksiyon yapıldı. Sonrasında mide posterior görüş için karın ön duvarına doğru kaldırıldı. Omentum majustaki ve mide posterior yüzdeki tüm adezyonlar ve fundus sol gastrik arter ve dallarına, splenik damarlara ve pankreas komşuluğuna dikkat edilerek serbestlendi. Gastrofernik ligaman ayrilip sol krus tamamen görüldüğünde diseksiyon tamamlandı. Hiatal herni saptanan hastalarda 3/0 ipek sütür ile posterior krural yaklaştırma yapıldı. Sonrasında anestezist tarafından 36 french buji cerrahla uyumlu bir şekilde mide içine ilerletildi ve piloru geçecek şekilde yerleştirildi. Bujinin küçük kurvatur boyunca yerleştiğinden emin olunduktan sonra pilorun 4 cm proksimalinden 4.1 mm yeşil cerrahi stapler (Echelon FlexTM Powered Plus 60 mm stapler ve Echelon 60 mm Reloads Endoscopic Stapler) ile sleeve gastrektomiye başlandı. Sonraki iki stapler işlemi için 3.8 mm sarı kartuş kullanıldi. Kalan kisımda 3.5 mm mavi cerrahi stapler ile mide transeke edildi.

Spesmen 10 mm'lik torkardan çıkarıldıktan sonra cerrahın tercihine göre anestezist tarafindan 50-100 mL metilen mavisi verilerek SG uygulanan stapler hattıkaçak için değerlendirildi. Stapler hattına bir adet Jackson-Pratt dren konularak ameliyat sonlandırıldı.

3.3. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması

Kan örnekleri 12 saat açlık sonrası sabah alındı. Separatör jel içeren tüplere alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika santrifüjlenerek serum kısmı ayrıldı. Serum örnekleri biyokimyasal analizler için analiz zamanına kadar -20°C'de bekletildi.

3.4. Kan Örneklerinde İncelenen Parametreler ve Yöntemleri

Oreksin-A düzeyleri ticari ELISA kiti (Elabscience Biotechnology Co., Ltd, USA) kullanılarak kitin öngördüğü protokole göre belirlendi.

3.5. ELISA Yöntemi ile Serumda OreksinA-B Ölçümü

3.5.1. Çalışma prensibi

ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay); peptit, protein, antikor ve hormon gibi maddeleri tespit etmek ve miktarını belirlemek için kullanılan immünolojik yöntemlerden biridir. Bu yöntem enzim immünanalizi olarak da (EIA) adlandırılmaktadır. ELISA, antikor-antijen özgünlüğünü antikora bağlı olan enzim aktivitesi duyarlılığı ile birleştiren bir yöntemdir.

Bu çalışmada oreksin kantitatif tayini için kullanılan EIA kitinin tayin prensibi insan oreksinine karşı spesifik antikor ve biotin-avidin affinite sisteminin kombinasyonunu kullanan bir sandviç enzim immünanaliz yöntemine dayanmaktadır.

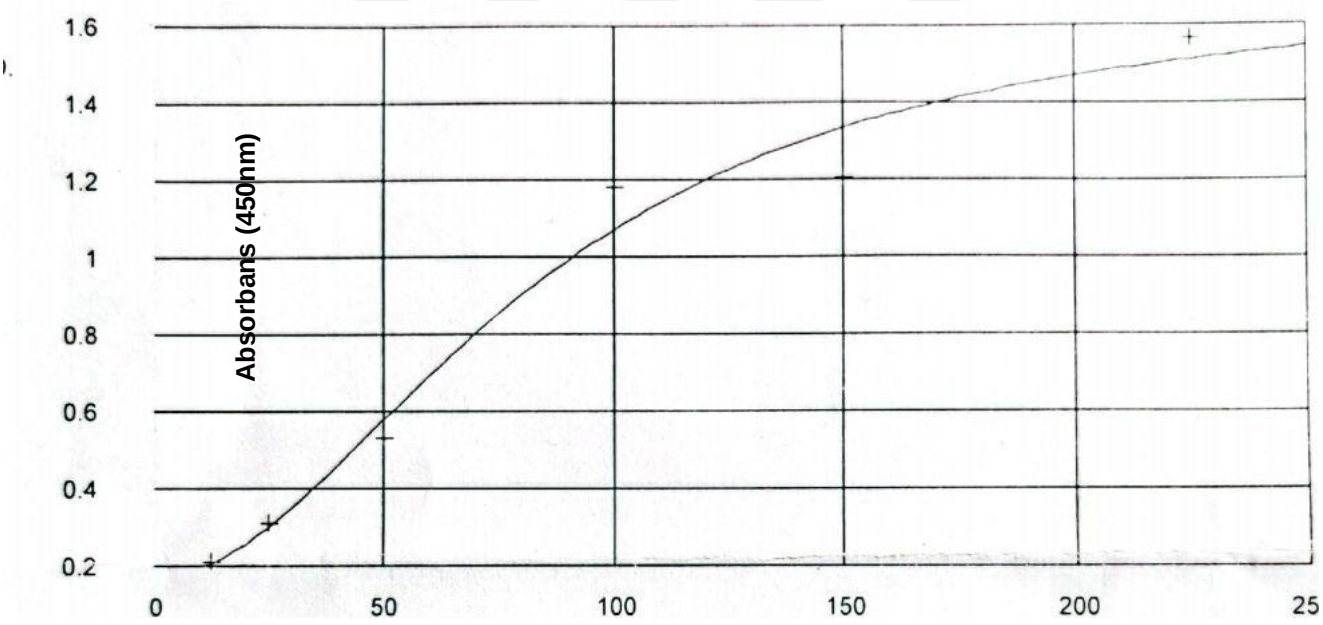
Pleyt insan öreksin A-B'sine karşı oluşturulan monoklonal antikorlar ile kaplanmıştır. İnsan oreksin-A'sına karşı geliştirilen antikorlar ile kaplanmış kuyucuklara insan oreksin standardı veya örnekler ve kuyucuklara daha önce kaplanmış olan oreksin-A spesifik antikorlara özgün olan biyotinlenmiş antikorlar sandviç immünoreaksiyon için ilave edilir. İnkübasyon ve yıkamanın ardından horse radish peroksidaz (HRP) ve etiketli avidin ilave edilerek kuyucuklarda HRP etiketli avidin-biyotinlenmiş insan oreksin-A-antikor kompleksi oluşturulur. Son olarak kuyucuklarda HRP enzim aktivitesi 3,3',5,5'-tetrametilbenzidin (TMP) ile belirlenir. Sandviç immünanalizde test örneğindeki işaretlenmemiş madde, işaretli antijen ile yarışma kapasitesine göre ölçülmektedir. İşaretlenmemiş antijen, antikorun bağlanma bölgesini işgal ettiği için, işaretlenmiş antijenin bağlanmasını engellemektedir. Bu yüzden sandviç inhibisyonda test örneğindeki antijen miktarı ölçülen işaretli madde miktarı ile ters orantılıdır.

3.5.2. Oreksin A-B tayini

Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan (2000-31,25 pg/mL) standart ve serum örneklerinden 50 µL alınarak ELISA kuyucuklarına koyuldu. Hemen ardından kuyucuklara 50 µL biyotinlenmiş detection antikoru ilave edilerek 37°C'de 45 dakika bekletildi. İnkübasyon süresince standart ve serumdaki oreksin-A ve biyotinlenmiş detection Ab antikorunun bağlanma bölgesi için yarışmaya girer (sandviç ELISA). İnkübasyonun ardından ELISA pleyti yıkama tamponu ile 3 kez yıkandı. Kuyucuklara 100 µL peroksidaz ile konjuge edilmiş avidin çözeltisi ilave edilerek 37°C'de 45 dakika bekletildi. Bu kompleks biyotinlenmiş avidin Ab kompleksine bağlanır. İnkübasyonun ardından pleyt yıkama tamponu ile beş kez yıkanarak bağlanmamış olanlar uzaklaştırıldı. Yıkamanın ardından kuyucuklara 100 µL Substrat reaktifi (TMP) ilave edildi ve 37°C'de 15 dakika inkübe edildi. İnkübasyon esnasında bağlı enzim konjugatı renksiz kromojeni mavi renkli ürüne dönüştürdü. İnkübasyonun ardından kuyucuklara 100 µL durdurma çözeltisi ilave edildi. Durdurma çözeltisi ilavesinden sonra mavi renk sarıya dönüşmektedir. Standard ve serum örneklerinin optik absorbans değerleri 450 nm'de ELISA okuyucusunda ölçüldü.

3.5.3 Oreksin A-B sonuçlarının hesaplanması

Kalibratör ve örneklerin oreksin-A sonuçları belirlenmesinde 450 nm'de mikrotiter pleyt okuyucusunda okuma yapılarak belirlendi. Kalibratörler ikili olarak çalışıldı. Ortalama kalibratör "0" absorbans değerleri kalibratör ve serum örneklerinin absorbans değerlerinden çıkartıldı. Elde edilen farklı konsantrasyonlardaki kalipratör absorbanslarına karşılık gelen konsantrasyonların kalibrasyon grafikleri semi-logaritmik olarak Master Plex® programı yardımıyla 4-parametreli lojistik regresyon yöntemi ile hesaplanarak standart grafiği çizildi (Şekil 3.1). Serum oreksin-A konsantrasyonları standart grafiğe göre belirlendi.



Şekil 3.1. Oreksin A-B standart konsantrasyona karşı absorbans değerleri (a=0,1727; b=-1.985; c=0.0002598; d=0.000153; a: alt asimptot, b: eğim, c: x değerine karşılık gelen y değeri, d: üst asimptot)

İstatistiksel Yöntem

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk Testi ile incelendi. Normal dağılıma uyan değişkenlerin zamansal değişiminin incelenmesinde Tekrarlı Varyans Analizi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Bonferroni Düzeltmesi ile yapıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin zamansal değişiminin incelenmesinde Friedman Testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Dunn Testi ile yapıldı. Her bir zamanda normal dağılıma uyan değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Pearson Korelasyon Katsayısı kullanılırken normal dağılıma uymayan değişkenler arasındaki ilişki Spearman's rho Korelasyon Katsayısı ile incelendi. Analiz sonuçları ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum -maksimum) şeklinde sunuldu. Önem düzeyi $p<0,050$ olarak alındı.

4.ARAŞTIRMA BULGULARI

Tablo 1. Değişkenlere ait frekans dağılımı ve tanımlayıcı istatistikler

	Frekans	Yüzde
	Ortalama ± ss	Ortanca (min - mak)
Preop Orexin A	34,61 ± 36,02	31,63 (3,7 - 210,21)
3.Ay Orexin A	23,93 ± 10,48	25,85 (5,23 - 54,54)
6.Ay Orexin A	31,39 ± 12,19	29,68 (7,96 - 65,15)
Preop Orexin B	36,73 ± 10,47	33,44 (28,38 - 74,25)
3.Ay Orexin B	32,01 ± 9,21	30,2 (17,87 - 68,93)
6.Ay Orexin B	29,4 ± 10,96	28,83 (13,91 - 59,92)
Preop Kilo	114 ± 15,58	114 (80 - 143)
3. Ay Kilo	89,37 ± 13,07	89,5 (70 - 115)
6. Ay Kilo	78,63 ± 12,51	77 (60 - 103)
Boy	162,53 ± 7,48	161,5 (149 - 178)
Preop Vki	43,14 ± 5,17	42,44 (33,73 - 52,42)
3.ay Vki	33,91 ± 5,08	33,29 (26,26 - 46,07)
6.ay Vki	29,84 ± 4,85	29,9 (22,96 - 40,86)
3. Ay Kilo %	21,4 ± 5,08	20,85 (10,85 - 31,25)
6. Ay Kilo %	30,9 ± 6,52	30,54 (20 - 46,49)

Preop Orexin A ortalama değeri 34,61 olarak elde edilmiştir. 3.Ay Orexin A ortalama değeri 23,93 olarak elde edilmiştir. 6.Ay Orexin A ortalama değeri 31,39 olarak elde edilmiştir. Preop Orexin B ortalama değeri 36,73 olarak elde edilmiştir. 3.Ay Orexin B ortalama değeri 32,01 olarak elde edilmiştir. 6.Ay Orexin B ortalama değeri 29,4 olarak elde edilmiştir. Preop Kilo ortalama değeri 114 olarak elde edilmiştir. 3. Ay Kilo ortalama değeri 89,37 olarak elde

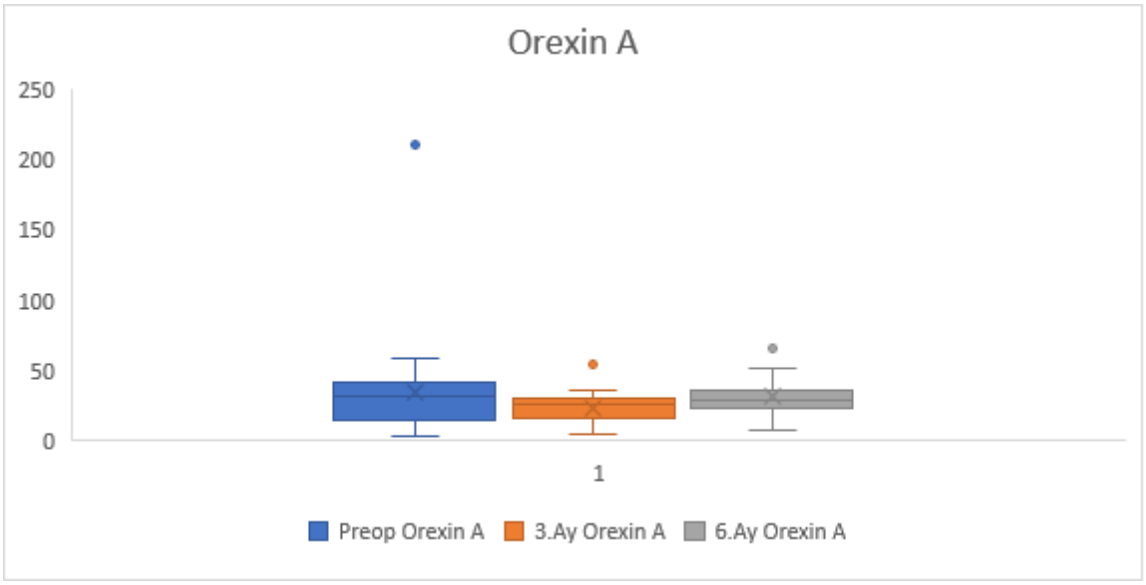
edilmiştir. 6. Ay Kilo ortalama değeri 78,63 olarak elde edilmiştir. Katılımcıların Boy ortalama değeri 162,53 olarak elde edilmiştir. Katılımcıların preop Vki ortalama değeri 43,14, 3.ay Vki ortalaması 33,91 ve 6.ay Vki ortalaması 29,84 olarak elde edilmiştir. 3. Ay Kilo % ortalama değeri 21,4 olarak elde edilmiştir. 6. Ay Kilo % ortalama değeri 30,9 olarak elde edilmiştir.

Tablo 2. Orexin , Orexin B ve Kilo değişkenlerinin zamansal değişiminin incelenmesi

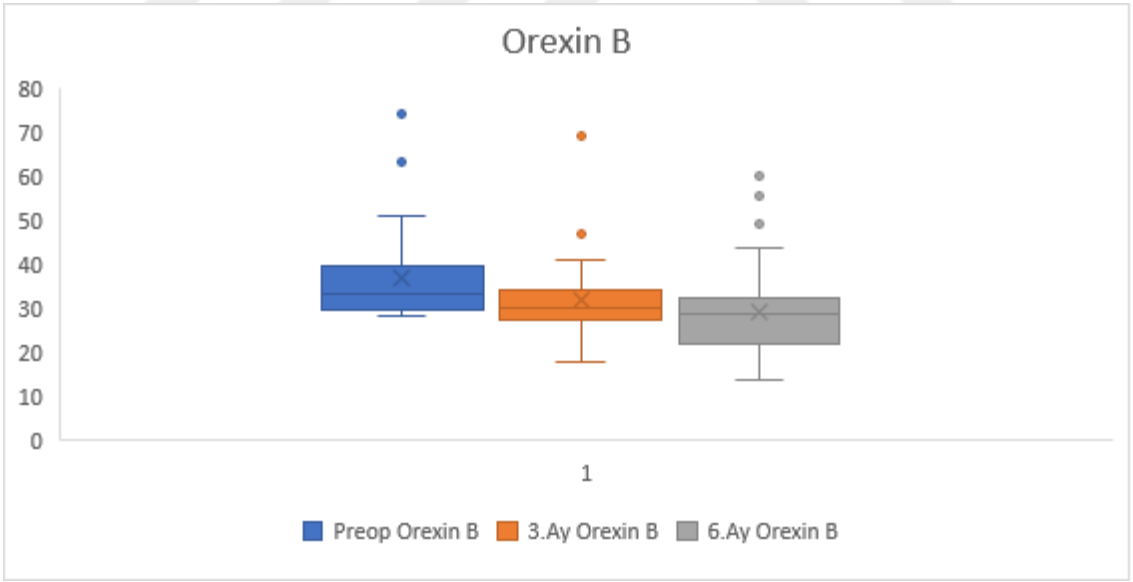
	Preop		3. ay		6. ay		Test ist.	p
	Ortalama ± ss	Ortanca (min - mak)	Ortalama ± ss	Ortanca (min - mak)	Ortalama ± ss	Ortanca (min - mak)		
Orexin A	34,61 ± 36,02	31,63 (3,7 - 210,21)	23,93 ± 10,48	25,85 (5,23 - 54,54)	31,39 ± 12,19	29,68 (7,96 - 65,15)	1,8	0,407*
Orexin B	36,73 ± 10,47	33,44 (28,38 - 74,25)[b]	32,01 ± 9,21	30,2 (17,87 - 68,93)[b]	29,4 ± 10,96	28,83 (13,91 - 59,92)[a]	12,067	**0,002***
Kilo	114 ± 15,58[c]	114 (80 - 143)	89,37 ± 13,07[b]	89,5 (70 - 115)	78,63 ± 12,51[a]	77 (60 - 103)	389,034	**<0,001****
VKI	43,14 ± 5,17[c]	42,44 (33,73 - 52,42)	33,91 ± 5,08[b]	33,29 (26,26 - 46,07)	29,84 ± 4,85[a]	29,9 (22,96 - 40,86)	508,545	**<0,001****

*Friedman Testi; **Tekrarlı Varyans Analizi; a-c: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur

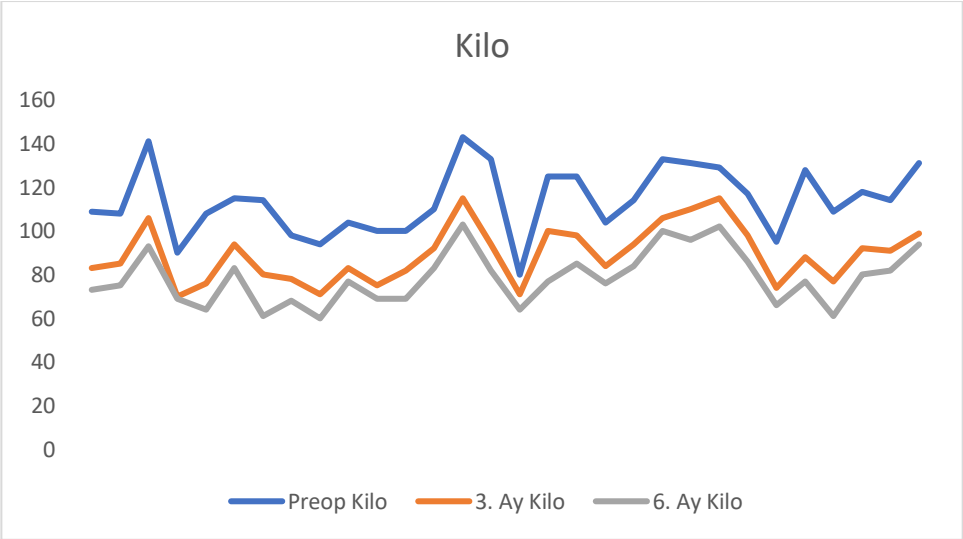
Orexin A ortanca değerleri zamanlara göre farklılık göstermemektedir (p=0,407). Orexin B ortanca değerleri zamanlara göre farklılık göstermektedir (p=0,002). Burada preop Orexin B ortanca değeri 33,44 iken 3.ay Orexin B değeri 30,2 ve 6.ay Orexin B ortanca değeri 28,83 olarak elde edilmiştir. Burada 6.ayda elde edilen değer diğer zamanlardan farklılık göstermiştir. Kilo ortalama değerleri zamanlara göre farklılık göstermektedir (p<0,001). Burada preop kilo ortalama değeri 114 iken 3.ay kilo değeri 89,37 ve 6.ay kilo ortalama değeri 78,63 olarak elde edilmiştir. Burada tüm zamanlarda elde edilen kilo değerleri farklılık göstermiştir. VKİ ortalama değerleri zamanlara göre farklılık göstermektedir (p<0,001). Burada preop VKİ ortalama değeri 43,14 iken 3.ay kilo değeri 33,91 ve 6.ay kilo ortalama değeri 29,84 olarak elde edilmiştir. Burada tüm zamanlarda elde edilen VKİ değerleri farklılık göstermiştir.



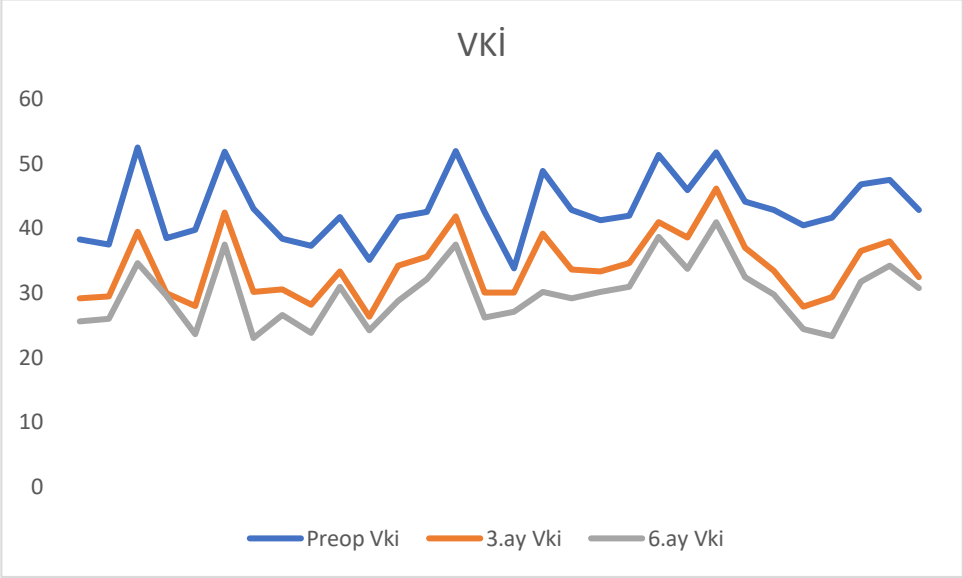
Şekil 4.1. Orexin A değerlerinin zamansal değişimi



Şekil 4.2. Orexin B değerlerinin zamansal değişimi



Şekil 4.3. Kilo değerlerinin zamansal değişimi



Şekil 4.4. VKİ değerlerinin zamansal değişimi

Tablo 3. Her bir zamanda Orexin A, Orexin B, Kilo ve VKİ değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

		orexin A		orexin B	
		r	p	r	p
Preop	Kilo	0,137	0,470*	0,015	0,939*
	VKİ	0,178	0,348*	0,01	0,957*
3. ay	Kilo	-0,152	0,423**	-0,081	0,672*
	VKİ	-0,108	0,571**	-0,049	0,797*
6. ay	Kilo	-0,015	0,938**	0,134	0,480*
	VKİ	-0,079	0,679**	0,045	0,812*

*Spearman's rho Korelasyon Katsayısı; **Pearson Korelasyon Katsayısı

Preop ölçümlerinde Orexin A değeri ile Kilo ve VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,050). Preop ölçümlerinde Orexin B değeri ile Kilo ve VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,050). 3.ay ölçümlerinde ve 6.ay ölçümlerinde Kilo, VKİ ile Orexin A ve B değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,050).

Tablo 4. Her bir zamanda Orexin A, Orexin B ve Kilo değişim değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

		Orexin A		Orexin B	
		r	p	r	p
0-3. ay değişim	Kilo	-0,137	0,469*	0,185	0,329**
	VKİ	-0,138	0,466*	0,181	0,338**
0-6. ay değişim	Kilo	-0,2	0,289*	0,149	0,432*
	VKİ	-0,197	0,296*	0,149	0,432**
3. -6. ay değişim	Kilo	0,101	0,596*	-0,033	0,864*
	VKİ	0,101	0,596*	-0,033	0,864*

*Spearman's rho Korelasyon Katsayısı; **Pearson Korelasyon Katsayısı *** 0.ay -preoperatif dönem

0-3.ay değişim değerleri incelendiğinde Kilo, Vki ile Orexin A ve Orexin B değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,050). 0-6.ay değişim değerleri incelendiğinde Kilo, Vki ile Orexin A ve Orexin B değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,050). 3-6.ay değişim değerleri incelendiğinde Kilo, Vki ile Orexin A ve Orexin B değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,050).

SONUÇ VE TARTIŞMA

Obezite günümüzde çevresel etkilerin ve genetik faktörlerinde etkisiyle dünya çapında artış gösteren kronik bir hastalıktır. Obezite hastası veya fazla kilolu olan kişiler gün geçtikçe bu sorunu normal olarak görsede, bir çok insan hala obeziteye karşı önlem almaya çalışmaktadır. Yapılan bir çalışmada, hipotalamik nöropeptid oreksin A'nın (OXA; hipokretin 1) obezite direncinin altında yatan beyin mekanizmalarının önemli bir bileşeni olabileceği fikri, kemirgenlerde obezite ve obezite direnci modelleri ile yapılan önceki çalışmalar, artan oreksin ve/veya oreksin duyarlılığının, yüksek spontan fiziksel aktivite (SPA) ile ilişkili olduğunu ve oreksin kaynaklı SPA'nın, artan egzersiz dışı aktivite termojenezi yoluyla obezite direncine katkıda bulunduğunu göstermiştir. (56)

Bir başka yapılan çalışmada, farelere oreksin verildikten sonra, farelerin gıda alımı, kan basıncı ve sempatik sinir aktivitelerini artmıştır. Bu nedenle, oreksinerjik nöronların hiperaktivitesi, obezite ve esansiyel hipertansiyon gelişiminde bir faktör olabilir. İştah ve kardiyovasküler tepkilerle ilgili beyin bölgelerine, omurilikteki sempatik preganglionik nöronlara kadar uzanan yaygın projeksiyonları nedeniyle, oreksin sempatik olarak aracılık edilen kardiyovasküler tepkileri uyandırır. Oreksin sinyallemesinin kalıcı olarak düzenlenmesi, hiperfaji, obezite ve hipertansif duruma yol açabilir.(57)

Yapılan bazı yapılan çalışmalar sonrası, oreksinlerin iştah üzerindeki etkilerini doğrudan mı yoksa iştah ile alakalı sistemler üzerindeki değişikliklere yol açarak, farklı nöropeptitler aracılığıyla mı hiperfajiye neden olduğu tam olarak bilinmemektedir (Rodgers vd., 2002). Bazı araştırmacılar oreksinlerin iştahı artırarak yiyecek alımını artırdığı, metabolizma üzerindeki etkileriyle de enerji kullanım miktarını artırmalarına yol açtığı için obeziteye neden olmadığını düşünmektedir(Iqbal vd., 2003; Williams vd., 2001).

Oreksin nöronları limbik sistemden bol miktarda girdi alır ve beslenmeyi düzenleyen hipotalamik çekirdek ile karşılıklı bağlantılara sahiptir. Aynı zamanda oreksin nöronlarının enerji metabolizması ve uyanıklık durumları arasında bir bağlantı olarak önemli bir rolü olduğu da düşünülmektedir. Oreksin nöronları ayrıca ventral tegmental çekirdekteki dopaminerjik ödül sistemi ile bir bağlantıya da sahiptir. Bu bulgular, orexin sisteminin, uygun uyanıklık durumlarını sürdürmek için duygu, ödül ve enerji metabolizmasını düzenleyen

sistemlerle etkileşime girdiğini göstermektedir. Bu nedenle, bu sistem uyku bozukluğu, obezite, duygusal stres ve bağımlılığın tedavisi için potansiyel olarak önemli bir terapötik hedef olmaya adaydır. (58)

Diğer bir çalışmada hayvan deneylerinde baskın tip oreksinin eksikliğinin enerji metabolizmasını yavaşlatarak obeziteye yol açtığı görülmüştür. Azaltılmış fiziksel aktivite, bu deneyde enerji dengesizliği ile sonuçlanan kilo alımının ana nedeni olarak görünmektedir. Orexin sinyali, gelişmiş spontan fiziksel aktivite ve enerji harcama regülasyonu yoluyla obezite direncini arttırır ve oreksin sistemindeki eksiklik/işlevsizlik, azaltılmış fiziksel aktivite ile ilişkili deney grubuna göre daha fazla obezite gelişimine neden olur. (59)

Çalışmamızda Oreksinlerin iştah ile olan ilişkisi daha önceki çalışmalarla benzer olarak gözlenmekle birlikte sadece oreksin B nin kilo kaybı ile anlamlı bir düşüş gösterdiği gözlemlendi. Yapılan istatistiksel çalışma sonucunda kilo verme hızı ve oranı ile oreksin seviyelerinin değişimi arasında bir korelasyon olmadığı görüldü.

İlerleyen zamanlarda yapılacak olan daha geniş çaplı ve uzun süreli takipli çalışmalar ile Orexin A-B nin obezite ile olan ilişkisi daha net ortaya konularak, bariatrik cerrahi sonrası daha efektif sonuçlar elde edilebilir, kilo kaybının idamesi devam ettirilerek cerrahi ile birlikte medikal tedaviler kombine edilebilir.

ÖNERİLER

1. Obezite gelişmiş ve gelişmekte olan ülkerelin önemli sağlık sorunlarından biri olup, görülme sıklığı tüm yaş gruplarında giderek artmaktadır. Obezite nedeni olarak genetikde suçlanmaktadır ve oran olarak %30-70 arasında değişimler göstermektedir. Güncel tedaviler arasında beslenme ve kilo kontrolünü sağlayacak bir çok program uygulanmaktadır ancak programların başarı oranları kişilere göre değişiklik göstermektedir.

2. Obezitenin güncel tedavileri arasında beslenme ve kilo kontrolü amaçlı bir çok program denenmektedir. Enerji harcatmaya dayalı kilo kontrol programları etkin bir yöntem

olmasına rağmen çok tercih edilmemektedir. Bazı hastalar tip 2 diyabet nedeni ile bu tip fiziksel aktivitelerin baskın olduğu programları tercih etmek istese dahi başarılı olmaları zordur. Hareket kısıtlılıkarı olduklarından ek olarak diyet ve ilaç desteğine ihtiyaç duyarlar. Ancak diyet ve ilaç destekli programların enerji metabolizmasında dengesizliklere neden olabileceği unutulmamalıdır.

3. Oreksin nöropeptidi iştahın düzenlenmesinde, uzun ve kısa dönem enerji homeostasisinde önemli fonksiyona sahiptir. Günümüzde obezite pandemiği çiddi halk sağlığı sorunudur. Oreksin sistemi antagonizmlerinin özellikle oreksin reseptör antagonistlerinin gelecekte obesite yönetiminde önemli bir yere sahip olacaktır. Obesite tedavisinde oreksin ve oreksin sinyal yolagına karşı geliştirilecek olan antagonistlerin etki faktörlerinin değerlendirmesinde genotipik yapı ve genotipik yapının ortaya çıkardığı fenotipik özellikler son derece önemlidir.

4. Oreksijenik bir nöropeptit olan Oreksin A ve B başlangıçta G proteini reseptörü için endojen bir ligand olarak tarif edilmiştir. Hayvan deneylerinde Oreksinlerin intraserebrovasküler olarak verilmesinin, yemek yeme isteğini artırdığı aynı zamanda Oreksin mRNA değerlerinde yükselmeye neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca diğer yapılan çalışmalarda, oreksin-A ve oreksin-B'nin, beslenmenin düzenlemesinin yanı sıra uyku-

uyanıklık döngüsü, sıvı dengesi, ağrı, nöroendokrin ve kardiyovasküler işlevler gibi çeşitli fizyolojik işlevlerde rol oynadığı ileri sürülmektedir. Tüm bunlar dikkate alındığında oreksinin iştahın düzenlemesinin yanı sıra birçok fizyolojik olayda önemli rolü olduğunu göstermektedir. Obezitedeki azalmış oreksin-A seviyeleri sadece obeziteyi değil aynı zamanda bağlantılı olduğu birçok fizyolojik olayı etkilemektedir. Ayrıca arexin-A'nın insan plazmasında mevcut olması, önceki verilere yardımcı olduğunu ve bunun da periferik bir şekilde davranabilen bir madde olduğunu düşündürmektedir. Fakat periferik kandaki biyolojik rolü henüz belirsizdir. Obez bireylerde plazma oreksin-A düzeylerinin azalması, insan enerji metabolizmasının düzenlenmesinde, henüz bilinmeyen bir şekilde yer aldığını ima edilmektedir. İnsanlarda oreksin-A hormonu ile ilgili yapılacak olan çalışmalar obezitenin yanı sıra bir çok patolojik durumun ortaya koyulmasının yanı sıra tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde ayrı bir öneme sahip olacaktır.

5. Farmakolojik tedaviler planlanırken kişiye özel etkinlik ve uyum hesabı yapılmalıdır. Tedavinin başarılı olabilmesi için genetik faktörler hayatın erken döneminde tespit edilmeli, çevresel etmenler değerlendirilmeli ve buna göre tedavi planı güncellenmelidir. Hastalar üzerinde yapılan tedavi ve çalışma verileri bir obezite merkezinde toplanması ve yeni tedavi stratejileri yaratabilmek adına bizler için bir klavuz olarak kullanılabilmesini sağlayacaktır.

Obezite vücut kitle endeksi dışında drekt ve indrekt vücut yağ oranları ölçülerek de hesaplanabilir. Vücut yağ oranı hesaplama yöntemleri, biyoelektrik empedans, hidrostatik pletismografi, izotop seyreltme teknikleri, dual x-ray absorpsiyometrisi, deri kıvrımı yöntemi ve hava deplasman pletismografisini içermektedir.

KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite, Lipid Metabolizmasi,Hipertansiyon Çalışma Grubu. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 8. Baski Nisan 2019 Ankara. ISBN:978-605-4011-31-5.

2. Catheline JM,Fysekidis M,Bendacha Y,Portal JJ,Hutend N,Chouillarde E et al.Prospective, multicentric, comparative study between sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass, 277 patients, 3years follow-up.J Visc Surg.2019;S1878-7886(19)30059-1.

3. Tromba L,Tartaglia F, Carbotta S, Sforza N,Pelle F, Colagiovanni V, et al. The Role of Sleeve Gastrectomy in Reducing Cardiovascular Risk. Obes Surg. 2017;27(5):1145-1151.

4. Lupoli R,Di Minno M N D,Guidone C,Cefalo C,Capaldo B,Riccardi G,Mingrone G.Effects of bariatric surgery on markers of subclinical atherosclerosis and endothelial function: a meta-analysis of literature studies. Int J Obes (Lond).2016;40(3):395-402.

5. Eren E,Yilmaz N,Aydin O.High Density Lipoprotein and it's Dysfunction. Open Biochem J. 2012;6:78-93.

6. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet no. 311. Updated February 2018 [cited 2019 May 29]. Available from:http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/

7. The International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders. Body Mass Index. Topic of Intereset. Updated 2018 [cited 2019 May 29]. Available from: https://www.ifso.com/body-mass-index/

8. Williams EP,Mesidor M,Winters K,Dubbert PM,Wyatt SB. Overweight and obesity: prevalence, consequences and causes of a growing public health problem. Curr Obes Rep 2015;4:363-370.

9. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Obezite. Türkiye'de Obezitenin Görülme Sıklığı. Updated 2017.[cited 2019 May 29] Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite/turkiyede-obezitenin-gorulme-sikligi.html

10. Erbaba H. Obesity and Related Issues in Adolescent Girls. Journal of Pediatrics Review. 2017;2:1-7.

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. Lancet 2017;390:2627–42.

Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju ShN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, Berrington de Gonzalez A, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. Lancet 2016;388:776–86.

World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic - Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894). Available at: http://www. who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/. Accessed Mar 8, 2018.

http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/. Accessed Mar 8, 2018.

Onat A, Yıldırım B, Çetinkaya A, Aksu H, Keleş İ, Uslu N, et al. Indices of Obesity and Central Obesity in Turkish Adults: Distinet Rise in Obesity in 1990-98 More Pronounced Among Men. Türk Kardiyol Dern Arş 1999;27:209–17.

Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. J Hypertens 2005:1817– 23.
Gundogan K, Bayram F, Gedik V, Kaya A, Karaman A, Demir O, et al. Metabolic syndrome prevalence according to ATP III and IDF criteria and relatedfactors in Turkish adults. Arch Med Sci 2013;9:243–53.

World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data. Available at: http://www.who.int/nmh/countries/ tur_en.pdf?ua=1 . Accessed Mar 8,2018.

Atlas Writing Group, Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. Eur Heart J 2018;39:508–79.

Adam, J.A., Menheere, P.P.C.A., Van Dielen, F. M. H., Soeters, P. B., Buurman, W. A., Greve, J. W. M. 2002. Decreased Plasma Orexin-A Levels in Obese Individuals. International Journal of Obesity. 26(2), 274.

Allain, C.C., Poon, L.S., Chan, C.S., Richmond, W.F.P.C., Fu, P.C. 1974. Enzymatic Determination of Total Serum Cholesterol. Clinical Chemistry. 20(4), 470-475.

Altunkaynak, B.Z., Özbek, E., 2006. Obezite, Nedenleri ve Tedavi Seçenekleri. Van Tıp Dergisi. 13(4), 138-142.

American Diabetes Association., 2014. Standards of Medical Care in Diabetes 2014. Diabetes Care, 37 Supplement 1, S14-S80.

Ammoun, S., Holmqvist, T., Shariatmadari, R., Oonk, H.B., Detheux, M., Parmentier, M., Kukkonen, J.P., 2003. Distinct recognition of OX1 and OX2 Receptors by Orexin Peptides. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 305(2), 507-514.

Bagriacik, N., Onat, H., Ilhan, B., Tarakci, T., Oşar, Z., Ozyazar, M., Yildiz, G., 2009. Obesity Profile in Turkey. International Journal of Diabetes and Metabolism. 17, 5-8.

Bahceci, M., Gokalp, D., Bahceci, S., Tuzcu, A., Atmaca, S., Arikan, S., 2007. The Correlation Between Adiposity and Adiponectin, Tumor Necrosis Factor α, Interleukin-6 and High Sensitivity C-reactive Protein Levels. Is Adipocyte Size Associated with Inflammation in Adults?. Journal of Endocrinological Investigation, 30(3), 210-214.

Baranowska, B., Wolinska-Witort, E., Martynska, M., Chmielowska, M., Baranowska-Bik, A., 2005. Plasma Orexin A, Orexin B, Leptin, Neuropeptide Y (NPY) and Insulin in Obese Women. Neuroendocrinology Letters, 26(4), 293-296.

Baumann, C.R., Bassetti, C.L., 2005. Hypocretins (Orexins): Clinical İmpact of the Discovery of a Neurotransmitter. Sleep Medicine Reviews, 9(4), 253-268.

Beck, B., Richy, S., 1999. Hypothalamic Hypocretin/Orexin and Neuropeptide Y: Divergent Interaction with Energy Depletion and Leptin. Biochemical and Biophysical Research Communications. 258(1), 119-122.

Beuckmann, C.T., Yanagisawa, M. 2002. Orexins, From Neuropeptides to Energy Homeostasis and Sleep/Wake Regulation. Journal of Molecular Medicine, 80(6), 329-342

Bhutto, I. A., Baba, T., Merges, C., Juriasinghani, V., McLeod, D.S., Lutty, G.A. 2011. C-reactive Protein and Complement Factor H in Aged Human Eyes and Eyes with Age-related Macular Degeneration. British Journal of Ophthalmology, 95(9), 1323-1330.

Diyabet Metab Syndr Obez. 2021 27 Ekim;14:4351-4360. doi: 10.2147/DMSO.S335526. eKoleksiyon 2021.

Biomed Arş. 2020 Aralık 30;2020:8723869. doi: 10.1155/2020/8723869. eKoleksiyon 2020.

57

Hipertansiyon. 2005 Ocak;45(1):9-14 - PubMed

Vitamin Horm. 2012;89:159-84 - PubMed

Fizyol Genomik. 2011 Haz 28;43(12):766-71 - PubMed

Beyin Araş. 2001 Temmuz 13;907(1-2):27-34 - PubMed
J Clin Endokrinol Metab. 2005 Haz;90(6):3544-9 - PubMed

58 OX2R-seçici oreksin agonizmi, fare narkolepsi modelinde ilaç arama davranışını indüklemeden katapleksi ve uyku/uyanıklık parçalanmasını iyileştirmek için yeterlidir.
Yamamoto H, Nagumo Y, Ishikawa Y, Irukayama-Tomobe Y, Namekawa Y, Nemoto T, Tanaka H, Takahashi G, Tokuda A, Saitoh T, Nagase H, Funato H, Yanagisawa M.PLoS Bir. 2022 Temmuz 22;17(7):e0271901. doi: 10.1371/journal.pone.0271901. eKoleksiyon 2022.

58 Orexin Sinyali: Karmaşık, Çok Yönlü Bir Süreç.
Dale NC, Hoyer D, Jacobson LH, Pfleger KDG, Johnstone EKM.Ön Hücre Neurosci. 2022 Nisan 13;16:812359. doi: 10.3389/fncel.2022.812359. eKoleksiyon 2022.

59 Arendt DH, Ronan PJ, Oliver KD, Callahan LB, Summers TR, Summers CH (2013). Depresif davranış ve oreksin/hipokretin sisteminin aktivasyonu. Davran. Nörobilim. 127, 86-94. 10.1037/a0031442 - DOI - PubMed

59 Bellini B., Arruda M., Cescut A., Saulle C., Persico A., Carotenuto M. (2013). Çocuklarda ve ergenlerde baş ağrısı ve komorbidite. J. Baş Ağrısı Ağrısı. 14:79. 10.1186/1129-2377-14-79 - DOI - PMC - PubMed

59 Boscia F., Passaro C., Gigantino V., Perdonà S., Franco R., Portella G. (2015). İnsan testis karsinoma in situ ve seminomlarda yüksek GPR30 protein seviyeleri, düşük östrojen reseptör-beta seviyeleri ile ilişkilidir ve östrojen yanıtında bir değişime işaret eder. J.

59 Hücre. Fizyol. 230, 1290–1297. 10.1002/jcp.24864 - DOI - PubMed
Bruni O., Kohler M., Novelli L., Kennedy D., Lushington K., Martin J., et al. . (2012). NREM uyku dengesizliğinin çocuk bilişsel performansındaki rolü. 35, 649-656 uyku. 10.5665/sleep.1824 - DOI - PMC - PubMed

59 Carotenuto M., Esposito M., Cortese S., Laino D., Verrotti A. (2016). Gelişimsel disleksi olan çocuklar, uykuyu başlatma ve sürdürme sorunları da dahil olmak üzere kontrollerden daha fazla uyku bozukluğu gösterdi. Acta Pediatr. 105, 1079-1082. 10.1111/apa.13472 - DOI - PubMed

Bouchard, C., 2001. The Genetics of Human Obesity, Recent Progress. Bulletin et Memoires de l'Academie Royale de Medecine de Belgique, 156(10-12), 455- 62.

Branca, F., Nikogosian, H., Lobstein, T., 2007. The Challenge of Obesity in the WHO European Region and the Strategies for response: Summary. World Health Organization

Caterson, I.D., Broom, J., 2001. Pocket Picture Guide Obesity. Harcourt Health Communications, London. Grey, N. and Kipnes, DM (1971) Effect of Diet Composition on the Hyperinsulinaemia of Obesity. New England Journal of Medicine, 285, 827-31.

Cornier, M.A., Despres, J.P., Davis, N., Grossniklaus, D.A., Klein, S., Lamarche, B., Poirier, P., 2011. Assessing Adiposity, a Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 124(18), 1996-2019.

Çelik, A.D., 2011. Obezite Tedavisinde Kullanılan Fitoterapöktikler.Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,Yüksek Lisans Tezi,119s, Ankara.

Çoban, E., Aykut, A., Erbasan, F., Mutlu, H., 2003. Obez Hastalarımızdaki Hipertansiyon Sıklığı ve Bunun Obezite Derecesi ile ilişkisi. Turkish Journal Of Endocrinology and Metabolism (Supplement 2), 45-46.

Çömlekçi, N., 2011. Kilonun Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi Ölçeği (IWQOL-LİTE) Türkçe Versiyonunun Psikometrik Değerlendirmesi, İÜ, SABE, YYLT, İstanbul, s.7.

De Lecea, L., Kilduff, T.S., Peyron, C., Gao, X.B., Foye, P.E., Danielson, P.E., Frankel, W.N., 1998. The Hypocretins, Hypothalamus-Specific Peptides with Neuroexcitatory Activity. Proceedings of the National Academy of Sciences, 95(1), 322-327.

De Lecea, L., Sutcliffe, J.G., 2007. Hypocretins: Integrators of Physiological Signals. Springer Science, Business Media

Dyer C.J., Touchette K.J., Carroll J.A., Allee G.L., Matteri R.L., 1999 Cloning of Porcine Prepro-Orexin cDNA and Effects of an Intramuscular Injection of Synthetic Porcine Orexin-B on Food intake in Young Pigs. Domest Anim Endocrinol 16, 145-148.

E.Odabaşı, 2014. "Uyku Apnesi ve Obezite Nedir?". Erişim tarihi:08.08.2014. http://formeo.com.tr/kilo-yonetimi-yazi/158/uyku-apnesi-veobezite.html

Edgınton, C.R., Mingkai, C.H.I.N., Demirhan, G., 2010. Beden Eğitimi ve Sağlık, Yeni Bir Küresel Görüş Birliği. Spor Bilimleri Dergisi, 21(3), 122-128.

Fisher, A., Waterhouse, D., Adams, A.P., 1975. Obesity, its Relation to Anaesthesia. 30, 633-647.

Ford, E.S., Giles, W.H., Dietz, W.H., 2002. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults: Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Jama, 287(3), 356-359.

Friedewald W.T, Levy R.I, Fredrickson D.S., 1972. Estimation of the Concentration of LDL-Cholesterol. Clin. Chem, 18 (6), 499-515.

Garrison, R.J., Kannel, W.B., Stokes J., Castelli, W.P., 1987. Incidence and Precursors of Hypertension in Young Adults, the Framingham Offspring Study. Preventive medicine, 16(2), 235-251.

Gedik, O. 2003. Obezite ve Çevresel Faktörler. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism, 2, 1-4.

Geronooz, I., Krzesinski, J.M., 2000. Obesite et Hypertension Arterielle, de La Physiopathologie au Traitement. Revue Medicale de Liege, 55(10), 921-928.

Gordon, D., 1998. Orexins: New Brain Appetite Stimulants. Gastroenterology, 114(5), 870.

Gordon, T., Gordon, M., 1977. Enzymatic Method to Determine the Serum HDL- Cholesterol. am. J. Med, 62, 707-708.

Griffond, B., Risold, P.Y., Jacquemard, C., Colard, C., Fellmann, D., 1999. Insulin- Induced Hypoglycemia Increases Preprohypocretin Orexin mRNA in the Rat Lateral Hypothalamic Area. Neuroscience Letters, 262(2), 77-80.

Gumusdis G., 1999. Doganavsargil E. Klinik Romatoloji kitabinda sayfa,148. Gülçelik, N.E.,

Gürlek, A., Usman, A., 2007. Obezitenin Medikal Tedavisi.
Hacettepe Tıp Dergisi, 38, 212-217.

Gümüşler, A., 2006. Rize ili Çayeli ilçesindeki Lise Öğrencilerinde Obezite Sıklığı ve Beslenme Alışkanlıkları. Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.

Haddy, N., Sass, C., Droesch, S., Zaiou, M., Siest, G., Ponthieux, A., Visvikis, S., 2003. IL-6, TNF-A and Atherosclerosisrisk İndicators in A Healthy Family Population: The STANISLAS Cohort. Atherosclerosis, 170(2), 277-283.

Hakansson, M., Sutcliffe, J.G., Yanagisawa, M., Meister, B., 1999. Leptin Receptor- and STAT3-Immunoreactivities in Hypocretin/Orexin Neurones of the Lateral Hypothalamus. Journal of Neuroendocrinology, 11(8), 653-663.

Hamurcu, P., 2014. Obez Bireylerde Benlik Saygısı ve Beden Algısının Değerlendirilmesi (Master's thesis, İstanbul Bilim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).

Haverkate, E., Thompson, S.G., Pyke, S.D., Gallimore, J.R., 1997. Production of C- reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. The Lancet, 349(9050), 462-466.

Haynes, A.C., Jackson, B., Overend, P., Buckingham, R.E., Wilson, S., Tadayyon, M., Arch, J.R., 1999. Effects of Single and Chronic Intracerebroventricular Administration of the Orexins on Feeding in the Rat. Peptides, 20(9), 1099- 1105.

Holmqvist, T., Akerman, K.E., Kukkonen, J.P., 2001. High specificity of Human Orexin Receptors for Orexins Over Neuropeptide Y and Other Neuropeptides. Neuroscience Letters, 305(3), 177-180.

Horvath, T.L., Diano, S., Van Den Pol, A.N., 1999. Synaptic Interaction Between Hypocretin, Orexin and Neuropeptide Y Cells in the Rodent and Primate Hypothalamus, a Novel Circuit Implicated in Metabolic and Endocrine Regulations. Journal of Neuroscience, 19(3), 1072-1087.

Iqbal, J., Henry, B.A., Pompolo, S., Rao, A., Clarke, I.J., 2003. Long-term Alteration in Bodyweight and Food Restriction does not affect the Gene Expression of Either Preproorexin or Prodynorphin in the Sheep. Neuroscience, 118(1), 217- 226.

Kalan, I., Yeşil, Y., 2010. Obezite ile İlişkili Kronik Hastalıklar. Diyabet ve Obezite, 78.

Kane, J.K., Tanaka, H., Parker, S.L., Yanagisawa, M., Li, M.D., 2000. Sensitivity of Orexin-A Binding to Phospholipase C İnhibitors, Neuropeptide Y, and Secretin. Biochemical and Biophysical Research Communications, 272(3), 959-965.

Kastin A.J., Akerstrom V., 1999. Orexin A but not Orexin B Rapidly Enters Brain from Blood by Simple Diffusion. J Pharmacol Exp Ther, 289, 219-223.

Kaya, A., 2003. Obezite ve Hipertansiyon. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism (Supplement 2), 13-21.

Kelley, D.E., McKolanis, T.M., Hegazi, R.A., Kuller, L.H., Kalhan, S.C., 2003. Fatty liver in Type 2 Diabetes Mellitus, Relation to Regional Adiposity, Fatty Acids, and Insulin Resistance. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 285(4), E906-E916.

Kirchgessner, A.L., Liu, M.T., 1999. Orexin Synthesis and Response in the Gut. Neuron, 24(4), 941-951.

Köksal G, Özel Gökmen H., 2008. Çocukluk ve Ergenlik Dönemi Obezite Hastalıklarda Beslenme ve Obezite Bilgi Serisi, Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Ankara, s. 139-155.

Krassas, G.E., Tsametis, C., Baleki, V., Constantinidis, T., Unluhizarci, K., Kurtoglu, S., Kelestimur, F. 2004. Prevalence of Overweight and Obesity Among Children and Adolescents in Thessaloniki-Greece and Kayseri-Turkey. Pediatric Endocrinology Reviews, PER, 1, 460-464.

Kut, A. 2009. Obezite ve Sağlıklı Yaşam Tarzı. Sağlıklı Yaşam Dergisi, Tanıtım Sayısı, 8-27.

Larsson, K.P., Peltonen, H.M., Bart, G., Louhivuori, L.M., Penttonen, A., Antikainen, M., Akerman, K. E. 2005. Orexin-A-Induced Ca2+ Entry Evidence for Involvement of Trpc Channels and Protein Kinase C Regulation. Journal of Biological Chemistry, 280(3), 1771-1781.

Li, Z., McNamara, J.R., Fruchart, J.C., Luc, G., Bard, J.M., Ordovas, J.M., Schaefer, E.J., 1996. Effects of Gender and Menopausal Status on Plasma Lipoprotein Subspecies and Particle Sizes. Journal of Lipid Research, 37(9), 1886-1896.

Lois, K., Young, J., Kumar, S., 2008. Obesity, Epiphenomenon or Cause of Metabolic Syndrome? International Journal of Clinical Practice, 62 (6), 932- 938.

Lund, P.E., Shariatmadari, R., Uustare, A., Detheux, M., Parmentier, M., Kukkonen, J.P., Akerman, K.E., 2000. The Orexin OX1 Receptor Activates a Novel Ca2+ Influx Pathway Necessary for Coupling to Phospholipase C. Journal of Biological Chemistry, 275(40), 30806-30812.

Mathieu, P., Poirier, P., Pibarot, P., Lemieux, I., Despres, J.P., 2009. Visceral Obesity, the Link Among Inflammation, Hypertension, and Cardiovascular Disease. Hypertension, 53(4), 577-584.

Metropolitan Life Insurance Company. Overweight, its Prevention and Significance. Stat Bull Metropol Life Insur Co. 1960;41:6

Molarius, A., Seidell, J.C., Sans, S., Tuomilehto, J., Kuulasmaa, K., 1999. Varying Sensitivity of Waist Action Levels to Identify Subjects with Overweight or Obesity in 19 Populations of the WHO MONICA Project. Journal of Clinical Epidemiology, 52(12), 1213-1224.

Must, A., Spadano, J., Coakley, E.H., Field, A.E., Colditz, G., Dietz, W.H., 1999. The Disease Burden Associated with Overweight and Obesity. Jama, 282(16), 1523-1529.

National Heart, Lung, Blood Institute, National Institute of Diabetes, Digestive, Kidney Diseases, US., 1998. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: the Evidence Report (No. 98). National Heart, Lung, and Blood Institute.

National Institutes of Health., 2001. National Cholesterol Education Program, ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference. Bethesda, MD: National Heart. Lung, and Blood Institute.

Nishino, S., 2007. The Hypothalamic Peptidergic System, Hypocretin/Orexin and Vigilance Control. Neuropeptides, 41(3), 117-133.

Nowak, K.W., Mackowiak, P., Switonska, M.M., Fabis, M., Malendowicz, L.K., 1999. Acute Orexin Effects on Insulin Secretion in the Rat: in vivo and in vitro studies. Life Sciences, 66(5), 449-454

Obesity-Preventing, W.H.O., 1997. Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, Who, 7-17.

Oliveros, E., Somers, V.K., Sochor, O., Goel, K., Lopez-Jimenez, F., 2014. The Concept of Normal Weight Obesity. Progress in Cardiovascular Diseases, 56(4), 426-433.

Onat, A., 2003. Türkiye'de Obezitenin Kardiyovasküler Hastalıklara Etkisi. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi, 31(5), 279-289.

Onat, A., Keleş, İ., Çetinkaya, A., Başar, Ö., Yıldırım, B., Erer, B., Sansoy, V., 2001. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk Erişkinlerinde Koroner Kökenli Ölüm ve Olayların Prevalansı Yüksek. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi, 29(1), 8-19.

Onat, A., Yıldırım, B., Erer, B., Başar, Ö., Çetinkaya, A., Ceyhan, K., Sansoy, V., 2001. Total Kolesterol/HDL-Kolesterol Oranı Koroner Hastalığın En İyi Lipid Öngördürücüsü: Trigliserid Ortalama Düzeyimiz Yılda 1 Mg Yükselme Gösteriyor. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi, 29(2001), 334-343.

Öncü, İ., 2009. Çocukluk Çağı Obezitesinde Metabolik Parametrelerin Diyet ve Egzersizle İlişkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana.

Parlak, A., Çetinkaya, Ş., 2007. Çocuklarda Obezitenin Oluşumunu Etkileyen Faktörler. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi, 2(5), 27-33.

Paydaş, S., 2004. Obezite ve Hipertansiyon. 6. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi Kongre Kitabı. 2-6 Haziran 2004, Antalya, 21-24

Pearson, T.A., Mensah, G.A., Alexander, R.W., Anderson, J.L., Cannon, R.O., Criqui, M., Rifai, N., 2003. Markers Of Inflammation and Cardiovascular Disease, Application to Clinical and Public Health Practice, A Statement For Healthcare Professionals From The Centers For Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation, 107(3), 499-511.

Peyron, C., Tighe, D.K., Van Den Pol, A.N., De Lecea, L., Heller, H. C., Sutcliffe, J. G., Kilduff, T. S., 1998. Neurons Containing Hypocretin, Orexin Project to Multiple Neuronal Systems. Journal of Neuroscience, 18(23), 9996-10015.

Pinar, G., Algier, L., Doğan, N., Kaya, N., 2008. Jinekolojik Kanserli Bireylerde Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. International Journal of Hematology Oncology/UHOD: Uluslararasi Hematoloji Onkoloji Dergisi, 18(4).

Randall, O. S., Feseha, H.B., Illoh, K., Xu, S., Ketete, M., Kwagyan, J., Wrenn, M., 2004. Response of Lipoprotein (a) Levels to Therapeutic Life-style Change in Obese African–Americans. Atherosclerosis, 172(1), 155-160.

Rodgers, R.J., Ishii, Y., Halford, J.C.G., Blundell, J.E., 2002. Orexins and Appetite Regulation. Neuropeptides, 36(5), 303-325.

Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2014. "Obezitenin Tedavisi", http://thsk.saglik.gov.tr/obezite sismanlik/767-obezitenin tedavisi.html 13.09.2014

Sağlık Bakanlığı, 2002. Toplumun Beslenmede Bilinçlendirilmesi Saha Personeli için Toplum Beslenmesi Programı Eğitim Materyali.Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara.

Sağlık Bakanlığı, 2008. Erişim Tarihi: 01.02.2018. Obezite ve tip 2 diyabet http://sbu.saglik.gov.tr/ekutuphane/kitaplar/t46.pdf obezite ve tip2 diyabet şubat 2008

Saha, M.S., Sana, N.K., Shaha, R.K., 2006. Serum Lipid Profile of Hypertensive Patients in the Northern Region of Bangladesh. Journal of Bio-Science, 14, 93- 98.

Sakurai, T., 2003. Roles of Orexin in Regulation of Energy Homeostasis. Current Medicinal Chemistry-Central Nervous System Agents, 3(3), 229-241.

Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., Matsuzaki, I., Chemelli, R.M., Tanaka, H., Arch, J. R., 1998. Orexins and Orexin Receptors, a Family of Hypothalamic Neuropeptides and G Protein-Coupled Receptors that Regulate Feeding Behavior. Cell, 92(4), 573-585.

Sakurai, T., Moriguchi, T., Furuya, K., Kajiwara, N., Nakamura, T., Yanagisawa, M., Goto, K., 1999. Structure and Function of Human Prepro-Orexin Gene. Journal of Biological Chemistry, 274(25), 17771-17776.

Satman, I., Grubu, T.I.Ç., 2011. TURDEP-II Sonuçları. Türk Endokronoloji ve Metabolizma Derneği.

Satman, I., Yilmaz, T., Sengül, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S., Karsidag, K., 2002. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey, Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study, TURDEP. Diabetes Care, 25(9), 1551-1556.

Schuld, A., Blum, W.F., Uhr, M., Haack, M., Kraus, T., Holsboer, F., Pollmacher, T., 2000. Reduced Leptin Levels in Human Narcolepsy. Neuroendocrinology, 72(4), 195-198.

Serter, R., 2004. Obezite Atlası. Ankara, Karakter Color Basımevi.

Slyper, A.H., 1998. Childhood Obesity, Adipose Tissue Distribution, and the Pediatric Practitioner. Pediatrics, 102(1), e4-e4.

Smart, D., Jerman, J.C., Brough, S.J., Neville, W.A., Jewitt, F., Porter, R.A., 2000. The Hypocretins are Weak Agonists at Recombinant Human Orexin- 1 and Orexin- 2 Receptors. British Journal of Pharmacology, 129(7), 1289-1291.

Smart, D., Jerman, J.C., Brough, S.J., Rushton, S.L., Murdock, P.R., Jewitt, F., Brown, F., 1999. Characterization of Recombinant Human Orexin Receptor Pharmacology in a Chinese Hamster Ovary Cell- Line Using FLIPR. British Journal of Pharmacology, 128(1), 1-3.

Soltani, H., Fraser, R., 2002. Pregnancy as a Cause of Obesity-Myth or Reality?. RCM Midwives Journal, Official Journal of the Royal College of Midwives, 5(5), 193-195.

Spinazzi, R., Andreis, P.G., Rossi, G.P., Nussdorfer, G.G., 2006. Orexins in the Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. Pharmacological Reviews, 58(1), 46-57.

Status, W.P., 1995. The Use and Interpretation of Anthropometry. Geneva CH. W.H.O., 1995, Technical Report 854.

Stone, P.H., Lloyd-Jones, D.M., Kinlay, S., Frei, B., Carlson, W., Rubenstein, J.,Orav, J., 2005. Effect of İntensive Lipid Lowering, with or without Antioxidant Vitamins, Compared with Moderate Lipid Lowering on Myocardial is Chemia in Patients with Stable Coronary Artery Disease: the Vascular Basis for the Treatment of Myocardial Ischemia Study. Circulation, 111(14), 1747-1755.

Sur, H., Kolotourou, M., Dimitriou, M., Kocaoglu, B., Keskin, Y., Hayran, O., Manios, Y., 2005. Biochemical and Behavioral Indices Related to BMI in School Children in Urban Turkey. Preventive Medicine, 41(2), 614-621.

Symonds, B., 2010. The Influence of Overweight and Underweight on Vitality. International Journal of Epidemiology, 39(4), 951-957.

Taheri, S., Bloom, S., 2001. Orexins/Hypocretins: Waking up the Scientific World. Clinical Endocrinology, 54(4), 421-429.

Tremollieres, F.A., Pouilles, J. M., Cauneille, C., Ribot, C., 1999. Coronary Heart Disease Risk Factors And Menopause, A Study in 1684 French Women. Atherosclerosis, 142(2), 415-423.

Trinder, P., 1969. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. Annals of clinical Biochemistry, 6(1), 24-27.

Troiano, R.P., Frongillo, J.E., Sobal, J., Levitsky, D.A., 1996. The Relationship Between Body Weight and Mortality, a Quantitative Analysis of Combined Information From Existing Studies.

Watkins, M.L., Rasmussen, S.A., Honein, M.A., Botto, L.D., Moore, C.A., 2003. Maternal Obesity and Risk for Birth Defects. Pediatrics, 111 Supplement 1, 1152-1158.

Wilding, J.P.H., 2002. Neuropeptides and Appetite Control. Diabetic Medicine, 19(8), 619-627.

Williams, G., Bing, C., Cai, X.J., Harrold, J.A., King, P.J., Liu, X.H., 2001. The Hypothalamus and the Control of Energy Homeostasis, Different Circuits, Different Purposes. Physiology Behavior, 74(4-5), 683-701.

Willie, J.T., Chemelli, R.M., Sinton, C.M., Yanagisawa, M., 2001. To Eat or to Sleep? Orexin in the Regulation of Feeding and Wakefulness. Annual Review of Neuroscience, 24(1), 429-458.

Wise, A., Jupe, S.C., Rees, S., 2004. The Identification of Ligands at Orphan G- Protein Coupled Receptors. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 44, 43-66.

World Health Organisation., 1997. Obesity, Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva.

World Health Organization., 1999. Obesity, Preventing and Managing the Global Epidemic, Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report, 894.

Wu, A., Hinds, C.J., Thiemermann, C., 2004. High-Density Lipoproteins in Sepsis and Septic Shock, Metabolism, Actions, and Therapeutic Applications. Shock, 21(3), 210-221.

Yamanaka, A., Beuckmann, C.T., Willie, J.T., Hara, J., Tsujino, N., Mieda, M., Yanagisawa, M., 2003. Hypothalamic Orexin Neurons Regulate Arousal According to Energy Balance in Mice. Neuron, 38(5), 701-713.

Yamanaka, A., Sakurai, T., Katsumoto, T., Yanagisawa, M., Goto, K., 1999. Chronic Intracerebroventricular Administration of Orexin-A to Rats Increases Food Intake in Daytime, but has no Effect on Body Weight. Brain Research, 849(1- 2), 248-252.

Yüce, H.I., 2007. Okul Çocuklarında Metabolik Sendrom Risk Faktörü Olarak Obezite ve Hipertansiton Taraması, YUT, İstanbul, s.14

Zoli, M., Torri, C., Ferrari, R., Jansson, A., Zini, I., Fuxe, K., Agnati, L.F., 1998. The Emergence of the Volume Transmission Concept1. Brain Research Reviews, 26(2-3), 136-147.