T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAĞCILAR SAĞLIK ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

OBEZ RATLARDA TEK ANASTOMOZLU DUODENO İLEAL BYPASS + SLEEVE GASTREKTOMİ'NİN HİSTOPATOLOJİK BULGULAR VE METABOLİK HORMONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Merve TOKOÇİN

TEZ DANIŞMANI
Op. Dr. Osman Bilgin GÜLÇİÇEK

EĞİTİM SORUMLUSU:
Doç. Dr. Atilla ÇELİK

(UZMANLIK TEZİ)
İSTANBUL 2017

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAĞCILAR SAĞLIK ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

OBEZ RATLARDA TEK ANASTOMOZLU DUODENO İLEAL BYPASS + SLEEVE GASTREKTOMİ'NİN HİSTOPATOLOJİK BULGULAR VE METABOLİK HORMONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Merve TOKOÇİN

TEZ DANIŞMANI
Op. Dr. Osman Bilgin GÜLÇİÇEK

EĞİTİM SORUMLUSU:
Doç. Dr. Atilla ÇELİK

UZMANLIK TEZİ)
İSTANBUL 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca iliminden yararlandığım, insani ve ahlaki değerlerini örnek edindiğim, tecrübelerini bana aktarırken gösterdiği hoşgörü ve sabırla önümdeki engelleri aşmama yardımcı olup bana hocadan ziyade baba olan Op. Dr. Fatih ÇELEBİ'ye ve bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, asistanı olmaktan gurur duyduğum çok değerli hocalarım Doç. Dr. Atilla ÇELİK, Doç. Dr. Rıza KUTANİŞ'e,

Çalışma hayatımda katkılarını, akademik çalışmalarımda desteğini esirgemeyen tezimin hazırlamasında büyük emeği geçen başasistanım Op. Dr. Osman Bilgin GÜLÇİÇEK'e ve diğer klinik başasistanlarımız Op. Dr.Hakan YİĞİTBAŞ, Op. Dr.Erkan YAVUZ, Op. Dr.Candaş ERÇETİN'e ve klinik uzmanlarımız Op. Dr.Ali SOLMAZ, Op. Dr. Eyüp SEVİM, Op. Dr.Selami KARACA, Op. Dr.Mehmet Ali GÜRSOY, Op. Dr.Aydın ZİLAN, Op. Dr. Veli MAVİ, Op. Dr.Önder ÖNEN, Op. Dr. Orhan ORHAN, Op. Dr. Serhat MERİÇ, Op. Dr. Nuri OKKABAZ ve Op. Dr.Gülçin HEPGÜL'e

Zor ve yorucu asistanlık günlerinde bana sonsuz destek ve bilgilerini aktaran kıdemlilerim Uzm. Dr. Hüseyin BİLGE, Uzm. Dr. Barış SANA, Uzm. Dr. Cumhur TEKİN, Uzm. Dr. Umut KERİMOĞLU'na

Beraber çalıştığım ailem gibi gördüğüm asistan arkadaşlarım; Dr. Kamil ÖZDOĞAN, Dr. Onur KARAGÜLLE, Dr. Sinan ARICI, Dr. Rümeysa İLBAR , Dr. Hüseyin ÇAYÖREN, Dr. Aytaç BİRİCİK, Dr. Elif GÜR, Dr. Nihat BUĞDAYCI, Dr. Mehmet Alim TURGUT, Dr. Orxan VALİYEV, Dr. Fikret ÇALIKOĞLU, Dr. Yunus Emre AKTİMUR'a

Üzerimde büyük emekleri olan ve desteklerini bir an olsun eksik etmeyen, her türlü sorunumla yakından ilgilenip büyük özverilerde bulunan, asistanlığımın sıkıntılı anlarında ve yaşamın güçlükleri karşısında desteğini ve hoş görüsünü esirgemeyen Orçun Fikri BATMAZ, Dr. Volkan ERDOĞAN ve Dr. Talar VARTANOĞLU'na

Yetişmemde büyük emek sarfeden, tüm öğrenim hayatım boyunca ve sonrasında da yardım ve desteklerini esirgemeyen sevgili annem, babam ve biraderime

Tıpta uzmanlık sınavı sıralarından bugünlere kadar tüm hayatımda benimle birlikte olan ve desteğini her an üzerimde hissettiğim sevgili hayat arkadaşım Dr. Onur TOKOÇİN ve oğlum Turan TOKOÇİN'e,

Sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iv
TABLOLAR DİZİNİ v
ŞEKİLLER DİZİNİ vii
ÖZET viii
İNGİLİZCE ÖZET x
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Tanımlama 2
2.2. Epidemiyoloji 3
2.2.1. Dünya'da Obezitenin Durumu 3
2.2.2. Türkiye'de Obezitenin Durumu 3
2.3. Etiyoloji 4
2.3.1. Genetik Faktörler 4
2.3.2. Nöroendokrin Nedenler 4
2.3.3. Çevresel Faktörler ve Obezite Gelişiminde Diğer Risk Faktörleri 5
2.4. Patofizyoloji 6
2.4.1. Enerji dengesini kontrol eden mekanizmalar 6
2.5. Tanı ve Değerlendirme Yöntemleri 9
2.5.1. Anamnez 10
2.5.2. Fizik Muayene 11
2.5.3. Antropometrik Ölçümler 11
2.5.4. Laboratuvar Yöntemleri 14
2.6. Obezitenin Komplikasyonlari: 14
2.7. Tedavi 15
2.7.1. Diyet 15
2.7.2. Egzersiz 15
2.7.3. Davranış Tedavisi 16
2.7.4. Medikal Tedavi 16

2.8. Bariatrik Cerrahi 18
2.8.1. Saf Malabsortif Teknikler 19
2.8.2. Kombine Malabsorbtif Teknikler 20
2.8.3. Restriktif Teknikler 23
2.9. Morbid Obezite Operasyonlarının Komplikasyonları 27
3. GEREÇ ve YÖNTEM 28
4. BULGULAR 32
4.1. Biokimyasal Analiz 32
4.2. Histopataolojik Analiz 37
5. TARTIŞMA 43
6. SONUÇ 52
7. KAYNAKLAR 54

KISALTMALAR

Ark. **:** Arkadaşları
WHO **:** Dünya sağlık örgütü
VKİ **:** Vücut kitle indeksi
ARC **:** Arkuat nükleus
PCOS **:** Polikistik over sendromu
POMC **:** Propiomelanokortin
NPY **:** Nöropeptid-Y
AgRP **:** Agouti ilişkili peptid
a-MSH **:** Alfa melanosit stimule edici hormon
CCK **:** kolesistokinin
PPY3-36 **:** Peptid Y3-36
GLP-1 **:** Glukagon benzeri peptid-1
NO **:** Nitrik oksit
HOMA-IR **:** Homestasis model of assesment-insülin resistance
EWL **:** Excess weight loss
DVT **:** Derin ven trombozu
LGP **:** Laparaskopik gastrik plikasyon
LSG **:** Laparaskopik sleeve gastrektomi RYGB: Roux-en-Y gastrik bypass
LAGB **:** Laparaskopik ayarlanabilir gastrik bant
BPD **:** Biliopankreatik diversion
DS **:** Duodenal switch
SADI-S **:** Tek Anastomozlu Duedono-İleal Bypass + sleeve gastrektomi
AGB **:** Ayaralanabilir gastrik bant
GBP **:** Gastrik baypass
DG **:** Distal gastrektomi
SG **:** Sleeve gastrektomi
GP **:** Gastrik plikasyon
QALY **:** Düzenlenmiş kalitali yaşam yılı

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1: VKİ' ne göre obezite sınıflandırılması 2
Tablo 2: Obezitenin Etiyolojisi (14) 5
Tablo 3: Enerji alımını arttıran ve azaltan moleküller 10
Tablo 4: Obeziteye eşlik eden hastalıklar ve obezitenin komplikasyonları 15
Tablo 5: Cerrahi Tedavi Yöntemleri 19
Tablo 6: Morbit obezite ameliyatının erken ve geç dönem komplikasyonları..... 27
Tablo 7: Gastrin hormonunun çalışma gruplarındaki istatistiksel analizi..... 32
Tablo 8: Çalışma gruplarının ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönem gastrin düzeyleri 33
Tablo 9: Ghrelin hormonunun çalışma gruplarındaki istatistiksel analizi 33
Tablo 10: Çalışma grupalrının ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönem ghrelin düzeyleri 34
Tablo 11: Leptin hormonunun çalışma gruplarındaki istatistiksel analizi 34
Tablo 12: Çalışma gruplarının ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönem leptin düzeyleri 35
Tablo 13: Ortalama ağırlık düzeyinin çalışma gruplarındaki istatistiksel analizi..... 35
Tablo 14: Çalışma gruplarının ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönem ağırlık düzeyleri 36
Tablo 15: Çalışma gruplarının histopataoljik olarak istatistiksel analizi 37
Tablo 16: Histopatolojik bulgulara ait total skorun deney grupları arasındaki dağılım 38
Tablo 17: Çalışma gruplarındaki hormon düzeylerinin histopataoljik olarak istatistiksel analizi 39
Tablo 18: Gastrin boyanmasında total skorun deney gruplarındaki mide mukozasında dağılımı 40
Tablo 19: Ghrelin boyanmasında total skorun deney gruplarındaki mide mukozasında dağılımı 41
Tablo 20: Leptin boyanmasında total skorun deney gruplarındaki mide mukozasında dağılımı 42

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1: Biliopankreatik Diversiyon 20
Şekil 2: Duodenal Switch 21
Şekil 3: Roux-en-Y Gastrik Bypass 22
Şekil 4: SADI-S 23
Şekil 5: Gastrik Pacing 23
Şekil 6: Gastrik Balon 24
Şekil 7: Ayarlanabilir Gastrik Bant 25
Şekil 8: Sleeve Gastrektomi 26
Şekil 9: Gastrik Plikasyon 26

ÖZET

Giriş: Son yıllarda çağımızın önemli sağlık sorunlarından biri olan obezite, bu konuda çalışanları yeni cerrahi teknikler geliştirmeye ve beslenmede rol oynayan mediyatörler üzerinde araştırmaya zorlamaktadır. Obezite cerrahisinde, ilk yapılan laparoskopik ameliyatlardan olan sleeve gastrektomi (SG) ve gastrik plikasyon (GP) halen güncelliğini korumaktadır. Tek Anastomozlu Duedono-İleal Bypass + sleeve gastrektomi (SADI-S) ise hem kısıtlayıcı, hem de emilimi azaltıcı etkileri olan ameliyatlardan olup bu yüksek etkili ameliyatın daha güncel ve daha güvenli bir modifikasyonudur.

Amaç: Sıçanlar üzerinde gerçekleştirdiğimiz gastrik Tek Anastomozlu Duedono-İleal Bypass + sleeve gastrektomi (SADI-S) modelinde, obezite ve mide metobolizmasında etkili mediyatörler, (ghrelin, leptin ve gastrin) histopatolojik veriler (foveolar hiperplazi ve kistik glandüler dilatasyon) ve kilo kaybı oranlarını karşılaştırarak bu ameliyatların etkinlik düzeyini belirlemeyi amaçladık.

Gereç-Yöntem: Çalışmaya türlerine göre obez olan Winstar Hannover cinsi sıçanlar 8'erli SADI-S ve kontrol grubu olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Her iki gruptan ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası ağırlıkları ve 30. günde alınan kan örneklerinde gastrin, ghrelin ve leptin düzeyleri ölçüldü. Hayvanların sakrifikasyon sonrası mideleri total olarak çıkarılarak histopatolojik incelemeye alındı.

Bulgular: Ameliyat sonrası birinci ayda SADI-S grubunda kontrol grubuna göre anlamlı kilo kaybı saptandı. SADI-S grubunda kontrol grubuna göre kan ghrelin ve leptin düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu, kan gastrin düzeyinde ise kontrol grubuna göre anlamlı artış saptandı. SADI-S grubunda kontrol grubuna göre histopatolojik olarak saptanan ghrelin ve leptin düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, gastrin düzeyindeki artış kontrol grubuna göre anlamlı saptandı. Histopatolojik incelemelerde foveolar hiperplazi (FH) ve kistik glandüler dilatasyon (KGD) SADI-S grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artış saptandı.

Sonuç: Eşlik eden hastalıklarla birlikte gelişen komplikasyonlar sonucunda obez hastaların morbididitesi ve sağlık bakım maliyetleri giderek artmaktadır.

Kullanılan cerrahi yöntemlerin kilo kaybı açısından etkinliği tartışılırken bu yöntemlerin uzun vadede ortaya çıkarması olası sorunlara karşı da mücadele önümüzdeki dönemlerde tartışmalara yol açaçağını düşünmekteyiz. Yaptığımız deneysel modelde SADI-S'in kontrol grubuna göre kilo kaybı açısından daha etkin bir yöntem olduğu ortaya konulurken FH ile mide kanserleriyle birlikte görülme potansiyeli taşıyan KGD'un geliştiği saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Obezite, SADI-S

İNGİLİZCE ÖZET

Introduction: In recent years, one of the most important health problem is obesity, which forces to develop new surgical techniques and investigate mediators involved in nutrition. In obesity surgery, first laparoscopic techniques, sleeve gastrectomy (SG) and gastric plication (GP) are still actual. Single anastomosis Duodeno-Ileal bypass + sleeve gastrectomy (SADI-S) is one of the techniques with the effect of both restrictive and absorption reducing, and more up-to-date and safer modification of this highly effective surgery.

Aim: In the Single Anastomosis Duedono-Ileal bypass + sleeve gastrectomy (SADI-S) model performed on rats, we aim to identify mediators in obesity and stomach metabolism (ghrelin, leptin and gastrin), histopathologic data (foveolar hyperplasia and cystic glandular dilatation) and weight loss rate by comparing the effectiveness of these operations.

Materials and Methods: Winstar Hannover rats, obese according to their type, were divided into 2 groups, 8 of them as SADI-S and 8 of them as control group. Gastrin, ghrelin and leptin levels were measured before and 30 days after surgery in both groups. After sacrification of the animals, the stomachs were totally removed and histopathologically examined.

Results: Significant weight loss was detected in the SADI-S group according to the control group at the postoperative 1.month. In the SADI-S group, the decrease in blood ghrelin and leptin levels was statistically significant compared to the control group, while blood gastrin level was found significantly increased compared to the control group. The decrease in the levels of ghrelin and leptin determined histopathologically in the SADI-S group was found to be statistically significant compared with the control group, while the increase in gastrin level was found statistically significant compared to the control group. In histopathological examinations revealed a statistically significant increase in foveolar hyperplasia (FH) and cystic glandular dilatation (CSF) SADI-S group compared to the control group.

Conclusion: As a result of the accompanying complications, the morbidity and health care costs of obese patients are increasing. While the effectiveness of the surgical methods is discussed in terms of weight loss, we think that these methods will lead to controversy in the future in the fight against the possible problems that may arise in the long term. In our experimental model, SADI-S was found to be a more effective method in terms of weight loss compared to the control group, and the development of CSF, which has a potential of co-existance with gastric cancer, was detected with FH.

Keywords: Obesity, SADI-S

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Obezite, insanlık için büyük bir tehdit olup, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından da kabul edilmiştir. Obesite tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, hiperlipidemi ve karaciğer yağlanması gibi önemli hastalıklara yol açabilmekte ve mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır. Vücut kitle indeksi (VKİ) 40 ve üzeri olan hastalar morbid obez olarak kabul edilir. Morbid obezitenin tedavisinde bulunan seçenekler arasında diyet, alışkanlıklarda değişiklik ve ilaç tedavisi bulunmakta olup bunların kilo kaybı üzerindeki etkinliği sınırlı kalmaktadır. Morbid obezite tedavisinde obezite cerrahisinin etkili olduğu son yıllarda kabul edilmiştir. Dünyada uygulanan bariatrik obezite cerrahi yöntemleri; Laparaskopik sleeve gastrektomi (LSG), Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB), Laparaskopik ayarlanabilir gastrik banttır (LAGB) Laparaskopik gastrik plikasyon (LGP),ve duedono-ileal bypass (SADI-S).

SADI-S gerek kısıtlayıcı, gerekse ciddi emilim azaltıcı etkileri ile gerek kilo kaybında, gerekse diyabet başta olmak üzere, metabolik sorunların çözümünde çok yüksek etkili bir ameliyattır.

Bizim çalışmamızdaki amacımız SADI-S uygulanan ratlarda ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönemde kilo kaybı, histopatolojik ve metabolik etkinliklerinin karşılaştırılmasıdır

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlama

Obezite; vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiye göre fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin yağsız vücut kitlesine oranının artması ile karakterize olan kronik bir hastalıktır. Morbid obezite terimi ise, kişinin hayatını tehdit eden ve yaşamını kısaltan şiddette obeziteyi tanımlar (1).

Obezite başta kardiyovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerinin etkileyerek çeşitli bozukluklara ve hatta ölümlere yol açabilen önemli bir sağlık problemidir (2). WHO tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilen obezitenin yine aynı örgüt tarafından yürütülen son araştırmalarda kanserle yakın ilgisi olduğu da belirlenmiştir (2).

Obezitenin tanımlanmasında VKİ kullanılır. VKİ=Ağırlık (kg) / boy (m^2) olarak formülize edilmiştir. Obezite, kişinin vücut ağırlığının nüfus çalışmalarınca saptanan ideal vücut ağırlığından %20 daha fazla olması olarak tanımlanır. Obezite hastası bireyler, ideal vücut ağırlığının %100 üzerindedir. 1991 yılında Ulusal Sağlık Enstitüsü morbid obeziteyi şiddetli yandaş sorunların varlığıyla birlikte VKİ'nin>35kg/m² olması veya yandaş sorunlar olmaksızın VKİ'nin>40kg/m² şeklinde tanımlamıştır (Tablo 1).

Süper obez deyimi ise vücut ağırlığı ideal vücut ağırlığının %225 ya da daha fazla olması veya VKİ >50kg/m² olan bireyleri tanımlamak için kullanılır (3).

Tablo 1: VKİ' ne göre obezite sınıflandırılması

KATEGORİ	VKİ (kg/m²)
Kilo altı	<18
Normal Kilolu	18-24.9
Aşırı Kilolu	25-29.9
Obezite sınıf 1	30-34.9
Obezite sınıf 2	35-39.9
Obezite sınıf 3 (çok aşırı obez)	>40

2.2. Epidemiyoloji

Yıllardır obezite epidemiyolojisininin incelenmesi, bir çok ülke aşırı kilonun farklı derecelerinin sınıflandırılması için kendine özgü kriterler kullandığı için çok zor olmuştur. 1990'larda VKİ aşamalı olarak evrensel kabul gören bir aşırı kiloluluk ölçütü olmuştur ve artık denk sınır değerler önerilmektedir (4)

Obezitenin herhangi bir yaşta başladığı belirtilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda erişkin çağda obez olan hastaların üçte birinden daha azının çocukluk çağında obez oldukları belirtilmiştir. Bu tip obezite genel olarak yağ hücrelerinde sayısal artma ile karakterizedir. Erişkin çağda başlayan obezite ise hipertrofik tiptedir (5).

2.2.1. Dünya'da Obezitenin Durumu

WHO' nun verilerine göre dünya genelinde 1980 yılından günümüze kadar obezite sıklığı iki kat artmıştır. 1980 yılında dünya genelinde erkeklerin %5'i, kadınların %8'i obez iken 2008 yılında bu oran erkeklerde %10 kadınlarda %14 olmuştur.

Tüm WHO bölgelerinde kadınlar erkeklere oranla obez olmaya daha fazla yatkındır. Fazla kilolu ve obez kişilerin prevalansı WHO Amerika bölgesinde (%36 fazla kilolu, %26 obez) en yüksek olup, Güney Doğu Asya bölgesinde (%11 fazla kilolu, %3 obez) en düşüktür. WHO Avrupa, Doğu Akdeniz ve Amerika bölgesinde fazla kilolu kadınların oranı %50'nin üzerindedir (6).

2.2.2. Türkiye'de Obezitenin Durumu

WHO 2008 verilerine göre ülkemizde 20 yaş ve üstü ölçüme dayalı fazla kilolu ve obez erkek prevalansı sırasıyla %38,0 ve %21,7 iken bu oran kadınlarda sırasıyla %30,1 ve %34,0'dır (7).

Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) yapmış olduğu Türkiye Sağlık Araştırması (TSA), 2010 verilerine göre 15 yaş ve üzeri yetişkin nüfusun kendi ifade ettikleri boy ve kilolarına göre hesaplanan VKİ sınıflmasına göre % 16,9'u obez ve % 33,0'ı fazla kiloludur. Ülkemizdeki 15 yaş ve üzeri erkeklerin % 37'si fazla kilolu ve %13'ü obez olup kadınların % 28'i fazla kilolu ve % 21'i obezdi (8).

2.3. Etiyoloji

Tüm bu etiyolojik nedenlerin ortak olan noktası, alınan kalorinin harcanan kaloriden fazla olmasıdır. Akılda tutulması gereken önemli bir nokta ise büyüme sürecinde, gebelik ve emzirme döneminde ve bazı hastalıkların seyri esnasında, enerji ihtiyacının arttığıdır. Ayrıca yaşlanmayla birlikte metabolizma yavaşlar ve hareketlilik azalır. Sigara içenlerde ise nikotin, fazladan bir oksidasyon reaksiyonuna neden olarak metabolizmayı hızlandırmakta ve bu da günlük yaklaşık olarak 200 kaloriye karşılık gelmektedir. Bu ve başka nedenlerle de (iştah değişiklikleri gibi) sigara içenlerde obezite daha az görülmekte ve sigarayı bırakanlarda kilo artışı ortaya çıkmaktadır (9). Obezitenin etyolojisi genel hatları ile Tablo 2'de özetlenmiştir.

2.3.1. Genetik Faktörler

Obezlerin 2/ 3'ünde ebeveynlerinin biri veya her ikisi de obezdir. Ayrıca tek yumurta ikizlerinde konkordans yüksektir. Şişman ailelerin evlat edindiği çocuklarda, kendi biyolojik çocuklarında olduğu kadar şişmanlığa rastlanmamıştır. Bazı genler ve kromozomal anormallikler obezite gelişmesinde primer faktörken, çevresel faktörlerin bazıları genleri etkileyerek obeziteye neden olabilir (10). Nadir olarak tek gen mutasyonuna bağlı obezite saptanabilir. Bu genler; Leptin geni, leptin reseptör geni, Melanokortin – 4 reseptör geni, proopiyomelanokortin geni, prohormon konvertaz- 1 geni, SIM-1 geni, PPAR-γ (Peroksizomome-proliferator aktive edici reseptör-gama)reseptör geni ve TNF-α (Tümör nekrozis faktör alfa) geni olarak sayılabilir (11, 12, 13).

2.3.2. Nöroendokrin Nedenler

Endokrin sebepler, obezite etyolojileri içinde en az rastlanılan nedenler olmakla birlikte altta yatan bozukluğun tedavisi obezitenin de düzelmesine yol açtığından dolayı önem taşır. Deneysel hayvan çalışmalarında hipotalamusun ventromedial bölgesinde yaratılan lezyonların hiperfaji, hiperinsülinizm ve obeziteye neden olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda bu bölgenin travma, tümör ve iltihap gibi lezyonlardan etkilenmesi hipertrofik tipte obeziteye yol açmaktadır. Cushing sendromunda santral tipte bir obezite söz konusudur. Hiperinsülinizm durumunda insülinin adipotropik metabolik etkisinin yanı sıra iştah artışına bağlı gıda alımının

artması obeziteye neden olmaktadır. Hipotroididi de katabolik aktivitenin azalması ve miksödem gelişmesi kilo artışına neden olur. (11)

2.3.3. Çevresel Faktörler ve Obezite Gelişiminde Diğer Risk Faktörleri

Obezite etyolojisinde fiziksel aktiviteler ve yeme alışkanlıkları önemli rol oynamaktadır. Sosyal kimlik ve etnik köken bazı özel yeme şekilleri ve gıdalarla ilişkili olarak obezite gelişimine katkıda bulunabilir. Yaş, cinsiyet, doğum sayısı, evlilik, sigarayı bırakma, alkol tüketimi, teknolojik gelişimle beraber sedanter yaşam, fastfood tarzı hızlı ve yüksek kalorili gıdaların tüketiminin yaygınlaşması obezite gelişimini etkileyen çevresel faktörler arasında sayılabilir (11).

Tablo 2: Obezitenin Etiyolojisi (14)

1. Genetik	**3. Beslenme alışkanlıkları**
2. Çevre ve sosyo-ekonomik nedenler	**4. Psikolojik nedenler: Bulumia nervosa**
5. Endokrin nedenler a) Cushing sendromu b) Hipotiroidi c) Hipotalamus hastalığı d) Polikistik over hastalığı(PCOS) e) Hipogonadizm f) Büyüme hormone eksikliği g) İnsülinoma h) Tip 2 DM	**6. Sendromlar** a) Prader-Willi sesendromu b) Frochlich sendromu c) Laurance-Moon-Bardet sendromu c) Carpenter sendromu d) Alstrom-Halgren sendromu e) Cohen sendromu
7. İlaçlar **a) Antipsikotik ajanlar:** Fenotiazinler, olanzapin, klozapin, risperidon Lithium **b) Antidepresan ajanlar:** Trisiklikler, monoamin oksidaz inhibitorleri, selektif serotonin geri alım inhibitorleri, mirtazapin **c) Antiepileptikler:** Gabapentin, sodyum valproat, karbamazapin, **c) Steroid hormonlar:** Kortikosteroidler, progestasyonel steroidler **d) Antidiabetik ajanlar:** İnsulin, sulfonilüreler, tiazolidindionlar **e) Antihipertansifler:** Beta ve alfa-1 adrenerjik reseptör blokerleri **f) Antihistaminikler:** Siproheptadin	

2.4. Patofizyoloji

2.4.1. Enerji dengesini kontrol eden mekanizmalar

Bugün kabul edilen görüşe göre obezitedeki genetik ağırlıklı patogenetik faktörün, termogenezi ve yeme davranış ve miktarını belirleyen merkezi sinir sistemindeki mekanizmalar ve bunları yöneten yağ dokusundan beyne gönderilen sinyallerde bozukluk olduğu yönündedir. Zaten enerji homeostazını etkileyen beyindeki mekanizmaların pek çoğu termogenezi ve yeme davranışı ters yönde etkileyerek çift taraflı etki göstermektedir.

Enerji alımını azaltan moleküller: anoreksijenikler

Leptin, 167 amino asitli bir proteindir. Plazmadaki leptin yüksekliği besin alımını azaltır. Leptin geninin mutasyonları ve leptin hormonunun total yetmezliği, şiddetli obezite ile sonuçlanır. Leptin yetmezliği olan hastada, insan leptin rekombinantının uygulanması, değerleri normale döndürüp hastayı giderek zayıflatmış olup, obezite tedavisinde bu moleküle büyük umut bağlanmasına neden olmuştur. Yapılan çalışmalarda, yüksek dozlarda uygulanan leptinin bile oluşturduğu ağırlık kaybı değişken ve çok küçük olarak bulunmuştur (15).

Gastrin, duodenum ve pilorik antrumdaki G hücreleri tarafından salgılanan bir hormondur. Enterokromofinbenzeri hücrelerden (ECL) histamin salınımını arttırır ve asit sekresyonunu stimüle eder. Etkisini temel olarak CCK-2 reseptörleri üzerinden gösterir (18).

α-Melanosit uyarıcı hormon, preopiyomelanokortin geni üretimi sürecinde oluşan, melanokortin peptid ailesinin üyesidir. Preopiyomelanokortin ekspresyonu leptin hormonu tarafından uyarılır, açlık ve leptin yokluğunda ise baskılanır. α-Melanosit uyarıcı hormon**,** melanokortin 4 reseptörü aracılığıyla besin alımını güçlü bir şekilde baskılar (16).

Kokain ve amfetamin regulated transcript, 102 amino asidli bir prekürsör protein olarak sentezlenir ve santral yolla uygulanması, besin alımını belirgin olarak azaltırken, antikorları beslenmeyi uyarır (17).

Kortikotropin salıverici faktör, enerji dengesinde rol oynayan bir hipotalamik katabolik nöropeptitdir ve paraventriküler nukleusa uygulandığında beslenmeyi güçlü olarak baskılar (18).

Serotonin, Dopamin, Histamin, Bombesin, örotensin, öromedin U, Kolesistokinin, Glukagon, Glukagon benzeri peptid-1, Enterostatin ve Peptid YY3-36 diğer besin alımını baskılayan sitokinlerdir.

Enerji alımını artıran moleküller: Oreksijenikler

Ghrelin, enerji dengesinin sağlanmasına katıldığı belirlenen en son hormondur. 1999 yılında Kojima ve ark. (7) tarafından tanımlanan 28 amino asidli lipofilik bir peptiddir. Midenin fundus mukozasında bulunan özelleşmiş enterokromafin hücreleri tarafından eksprese edilir (16). Ghrelin "appetite hormone" (iştah hormonu) olarak da adlandırılmıştır. Yarılanma ömrü 15-20 dakika olan ghrelin iştah üzerine olan etkilerini 3 yolla gösterdiği kabul edilmektedir (20).

1. Ghrelin, midede sentezlenerek kan dolaşımı ile arcuat nükleusa ve beynin diğer bölümlerine kan-beyin bariyerini aktif transport ile geçerek iştahı etkilemektedir

2. Periferal olarak sentezlenen ghrelin, vagal afferent sinir uçlarını uyarmakta, bu da growth hormone secretagogues receptor ekspresyonuna neden olarak, vagal bağlantısı olan nükleus solitaryus yoluyla hipotalamusu uyarmaktadır.

3. Ghrelin, hipotalamusta lokal olarak sentezlenmekte ve direkt olarak arcuat nükleustaki nöropeptid Y/agouti-related peptidi ve diğer hücreleri uyarmaktadır.

Bütün omurgalı türlerinde ghrelinin ana sentez yeri midedir. Midenin fundus bölgesi, piloris bölgesine göre daha fazla ghrelin sentezlemektedir (19-20).

Dolaşımdaki ghrelinin büyük bir kısmı mideden, % 30'u ise ince bağırsak, meme ve tükrük bezi gibi değişik organlardan kaynaklanmaktadır. X/A benzeri hücrelerde ise ghrelin sentezi mevcuttur. X/A benzeri hücreler, fonksiyonel oksintik bezlerde endokrin hücre miktarının % 20'sini oluşturmaktadır (20).

Nöropeptid Y, 36 amino asit içeren, beyinde ve periferal sinir sisteminde yaygın dağılımı olan bir polipeptiddir. Nöropeptid Y-erjik yolağın, açlık,

yoğun ve uzun süreli egzersiz, süt verme ve yüksek enerjili maddelerin kaybı gibi durumlarda uyarılmasıyla iştah artar, enerji harcanması baskılanır ve depolanması artar (16).

Omentin, diğer bir adıyla intelektin, ilk olarak intestinal paneth hücrelerinden izole edilmiştir (26). Obez bireylerde omentin 1'in hem yağ dokusundaki gen ekspresyonu ve hem de plazma seviyeleri azalmaktadır. Bel çevresi, vücut kitle indeksi ve leptin seviyleri gibi obezite ile ilişkili markerlar ile omentin seviyesi ters orantılıdır. Yine obeziteyle ilişkili durumlar olan tip 2 diyabet, bozulmuş glukoz toleransı veya polikistikover sendromu olan hastalarda omentin seviyelerinin normal populasyona göre daha düşüktür. Diyetle kilo verilmesini takiben insülin duyarlılığında ve serum omentin seviyelerinde artma olmaktadır (27).

İnsülin duyarlılığını artıran bir ilaç olan metformin omentin seviyelerini artırmaktadır. Plazma omentin-1 seviyeleri, plazma adiponektin ve HDL seviyeleriyle doğru orantılı, HOMA ile ise ters orantılıdır (27).

Melanosit konsantre edici hormon, 19 amino asidli siklik bir nöropeptiddir. Açlıkta ve leptin yetmezlikli farelerde up-regüle olduğu gösterilmiştir. Melanosit konsantre edici hormonun intraserebroventriküler yolla uygulanması, besin alınımını artırır ve yokluğunda vücut ağırlığı azalır (16).

Oreksinler oreksin-A ve oreksin-B, son zamanlarda sıçan hipotalamusunda tanımlanan iki peptiddir. 130 aminoasid içeren prekürsör prepro-oreksinin proteolizi sonucu oluşurlar (16).

Beslenme fizyolojisinde etkin rollerinin olduğu gösterilen oreksinler de anti-obeziter ilaç hedeflerinden biridir. Bu peptidler, nisbi kararsızlıkları nedeniyle in-vivo çalışmalarda genellikle intraserebroventriküler yolla uygulanmaktadırlar (21).

Adiponektin, yağ hücreleri tarafından salınan adipositokinlerden ikinci en çok bilineni olarak görülmektedir. Ekspresyonu ve salınımı şişmanlıkta ve/veya tip II diyabette azalır. Adiponektinin esas olarak, obez farelerde karaciğer ve kaslardaki trigliserit içeriğini azaltarak insulin rezistansını azaltabileceği gösterilmiştir. Adiponektin 247 amino asitlik protein monomeridir (22).

Apelin, uyarı üzerine adipositlerden, örneğin insülinden salınan başka bir kısa peptittir. Buna göre, plazma apelin seviyeleri obezitede insülin direnci ve hiperinsülinemi ile bağlantılı olarak artmaktadır (23).

Resistin, insüline karşı gösterdiği dirençten (resistance) dolayı bu şekilde adlandırılmıştır (24). Resistin, insanlarda en çok birkaç bağlantılı varyant şeklinde bulunan 114 amino asitli bir peptittir. Sirkülâsyondaki resistin seviyeleri obez ratlarda modellerinde ve obez insanlarda artmakta ve anti-diyabetik ilaç rosiglitazon ile azalmakta ve yine diyet uygulanan ve obezitenin genetik formları ile artmakta ve anti-resistin antikorunun idaresinin, diyet uygulanan obez farelerde kan şekeri ve insülin hareketini geliştirdiği gösterilmiştir (24).

Visfatin, visseral adipoz doku tarafından tercihli olarak üretiliyor gibi görünen en sonuncu adipositokin (önceden pre-B hücre kolonisini artırıcı faktör; PBEF olarak bilinmekteydi) olup insülin benzeri etki göstermektedir. Visfatin salgılanması obez hayvan modellerinde artmakta ve plazma konsantrasyonları abdominal obezitesi veya tip 2 diyabeti olan insanlarda artmaktadır (25).

Agouti-related protein, farede aşırı sentezi ya da ektopik ekspresyonu obezite ile sonuçlanır. Bu etkisinde, α-melanosit uyarıcı hormunu antagonize etmesi de kısmen rol oynar (16).

Galanin, Galanin benzeri peptid, Opioid peptidler, Kannabinoidler, itrik oksid, Kortikosteroidler, Glikoz, triptofan, l-arjinin yağ asitleri iştahı artırıp beslenmeyi indükleyen moleküllerdir.

2.5. Tanı ve Değerlendirme Yöntemleri

Değerlendirme sırasında hikâye, fizik muayene, antropometrik ölçümler ve laboratuar yöntemlerinin hepsi birlikte kullanılarak, yeme bozukluklarına sebep olabilecek hastalıkların dışlanması ve mevcut durumun hastaya yüklediği komplikasyonların tespiti yapılır (28).

Tablo 3: Enerji alımını arttıran ve azaltan moleküller

İştahı Azaltan (Enerji Alımını Azaltan Moleküller)	**İştahı Arttıran (Enerji Alımını Arttıran Moleküller)**
1.Leptin 2.Alfa-melanosit stimule edici hormon (a-MSH) 3.Kokain ve amfetamin regulated transcript 4.Kortikotropin salıverici faktör 5.Seratonin 6.Dopamin 7.Histamin 8.Bombesin 9.Nörotensin 10.Nöromedin U 11.Kolesistokinin 12.Glukagon 13.Glukagon benzeri peptid-1 14.Enterostatin 15.Peptid YY3-36	1.Ghrelin 2.Oreksin-A ve Oraksin-B 3.Nöropeptid-y 4. Agouti-related protein 5.Melanosit konsantre edici hormon 6.Adiponektin 7.Galanin 8.Galanin benzeri peptid 9.Opioidpeptidler 10.Kannabinoidler 11.Nitrik Oksit 12.Kortikosteroidler 13.Glikoz 14.Triptofan 15.L-Arjinin yağ asitleri

2.5.1. Anamnez

Hastanın obezitesi ile ilgili ayrıntılı bir anamnezi alınmalı ve aşağıdaki maddeler sorgulanmalıdır:

- Obezitenin başlama yaşı, süresi ve başvurusu anındaki bulgular
- Aile hikâyesi: Ailede ve özellikle anne, baba ve kardeş gibi 1. derece akrabalarda obezite ve bununla ilişkili hastalıklar (tip 2 diyabet, KVH, HT, dislipidemi ve OSAS gibi) sorgulanmalıdır.
- Beslenme alışkanlıkları, sigara, alkol kullanımı veya madde bağımlığı
- Muhtemel bir yeme bozukluğu (anoreksiya nevroza, blumiya binge eating [tıkınırcasına yeme] bozukluğu ve gece yeme sendromu gibi),
- Depresyon ve diğer duygu durum bozuklukları sorgulanmalıdır.

Bu grup hastalıklar, 40 yaş üzeri ve BKİ >30 kg/m2 olan obez hastaların %20-60'ında görülür. Duygu durum bozukluğu varlığı kilo kaybı sağlamaya yönelik

tedavi girişimlerini olumsuz etkiler. Dolayısıyla bu girişimler ile birlikte majör depresif bozukluğun tedavisi de yapılmalıdır. Antidepresan ilaç alan hastalarda bazı farmakolojik kilo kaybettirici ilaç kullanılmasından kaçınılmalıdır (29).

2.5.2. Fizik Muayene

Hastanın sistemik fizik muayenesi yapılmalıdır. Boy ve kilo ölçümleri, BKİ'nin hesaplanması ve obezite derecesinin sınıflndırılması, kan basıncı ölçümü, nabız muayenesi, bel çevresi ölçümü, cilt muayenesi (insülin direncinin bir bulgusu olarak akantozis nigrikans) yapılarak değerlendirilmelidir.

Sekonder obezite nedeni olabilecek hastalık/durumlara (Tablo 2) ilişkin bulgular (hipotiroidi, Cushing sendromu, PKOS ve genetik sendromlar gibi), obezite ile ilişkili hastalıklar ve komorbid durumlara (tip 2 diyabet, HT, dislipidemi,kardiyovasküler, respiratuvar, eklem hastalıkları, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve uyku bozuklukları gibi) ait bulgular (Tablo 4) değerlendirilmelidir (30).

2.5.3. Antropometrik Ölçümler

Antropometrik değerlendirme, özellikle büyüme değerlendirmesi ve enerji-protein alımındaki kronik dengesizlikleri saptamak açısından önemli taşımaktadır.

Büyümeyi ölçen antropometrik testleriyle birlikte, vücut içindeki yağ ve protein kısımlarını ölçmeyi amaçlayan testler de vardır. Bu yöntemler halk sağlığı taramalarında olduğu gibi hastane ortamında kronik malnutrisyonlu hastaların belirlenmesi ve uzun dönemde beslenme desteğine yanıtın değerlendirilmesi için de kullanılırlar (28).

Doğrudan teknikler:

a) **Dansitometri:** Vücut yağının hesabında altın standart olarak kabul edilir. Bu yöntemin yanılma derecesi 0,0015-0,0020 g/cc veya vücut yağ miktarının %1'den daha düşüktür (31).

b) **Total vücut suyu:** İki kompartman esasına dayanan sistemlerdir (32).

c) **Toplam Vücut Potasyum Ölçümü:** Toplam hata miktarı % 5 kadardır. Bununla birlikte, pahalı bir yöntem olduğu için yaygın kullanılmamaktadır (32).

d) **Nötron Aktivasyon Analizi:** Kadavra analizlerine en yakın sonuç veren yöntemdir (32).

e) **Ultrasonografi (USG) :**Hem normal ağırlıklı hem de obez kişilerin USG ile değerlendirilmesi parlak sonuçlar vermektedir. USG, ayrıca batın içindeki yağın da değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (33).

f) **Bilgisayarlı Tomografi (BT):** Yağsız doku, yağ dokusu ve kemik arasında kesin ayırım sağlayan bir yöntemdir. BT nispeten pahalı bir yöntemdir ve hastaların bir miktar radyasyon almalarına neden olur (34).

g) **Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemi (MRG):** Bu yöntemde manyetik bir alana yatırılan hasta radyo dalgalar ile taranır. Tek bir görüntü bile batın yağ miktarının hesaplanmasında yeterli olabilmektedir. BT'den avantajlı olarak radyasyon tehlikesi olmamasına rağmen daha pahalı ve daha uzun süren bir yöntemdir (35).

h) **Biyoelektriksel İmpedans (Bioelectric İmpedans Analysis, BIA):** Dokulardan geçirilen alternatif akımı dokuya özgü dirence bağlı olarak ölçüm yapılır. BIA'nin ek bir avantajı da TBW, intraselüler ve ekstraselüler sıvı, FFM ve iskelet kası kütlesi gibi yağ dışındaki bileşenlerin hesaplanmasında kullanılabilmesidir (36).

i) **Total Vücut Geçirgenliği (Total Body Electrical Conductivity, TOBEC):**

j) **Dual foton absorpsiyometre (DPA) ve Dual Enerji X-ışını absorpsiyometre (DEXA):** DPA ve DEXA gibi yöntemler kemik mineral içeriğinin saptanması için tasarlanmış girişimlerdir.

Dolaylı teknikler:

1. **Deri kıvrım kalınlığı**: Bu ölçüm deri altı yağ dokusunu, yani toplam yağ miktarını değerlendirmeye yaramaktadır. Cinsiyet, yaş, ırk ve vücut ağırlığı ile deri altı yağ/toplam yağ oranı değişim göstermektedir. Bu ölçüm yöntemi için sıklıkla kullanılan bölgeler aşağıda bahsedilmiştir.

a) Triseps deri kıvrım kalınlık ölçümü en sık kullanılan bölgedir. Bayanlarda 30 mm ve erkeklerde 19 mm'den az olması normal olarak değerlendirilmektedir.

b) Biseps deri kıvrım kalınlığı ölçümü

c) Midaksiller deri kıvrımı ölçümü

d) Subskapular deri kıvrım kalınlığı, erkeklerde 22 mm bayanlarda 27 mm'den düşük değerler normal olarak değerlendirilmektedir.

e) Suprailiak deri kıvrımı

Deri altı yağ dokusunun kalınlığı, vücudun farklı bölgelerinde değişim göstermektedir. 16 yaşından küçüklerde triseps deri kalınlığının, erişkin erkeklerde ise midaksiller subskapular ve deri kalınlığının ölçülmesi önerilmektedir (37).

2. **Bel – kalça oranı:** Deri altı yağ dokusunun ve karın içi yağ miktarının dağılımını tanımlamak için tercih edilen bir yöntemdir. Bel/kalça oranın normal değeri <0,85'dir. Bu değer sıklıkla obezite ile ateroskleroz ve damarsal hastalıklar arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Bel/kalça oranının 1 den fazla olmasının mortalite ve morbiditeyi artırdığını gösteren yayınlar vardır (38,39).

3. **Ekstremite yağ alanı:** Deri kıvrım kalınlığı ve ekstremite çevresinin ölçümü ile hesaplanan ekstremite yağ alanı, antropometrik indeksler için kullanılabilir. Vücut toplam yağ oranını belirlemede tek deri kıvrım kalınlığı ölçümüne göre daha güvenilir bir yöntemdir. Ancak ileri derecede beslenme yetersizliği mevcut hastalarda, ödem ve assiti bulunan kişilerde güvenilir değildir (16).

4. **Deri kıvrımı ölçümü – Vücut dansitesi:** Vücudun çeşitli bölgelerinden ölçülen deri kıvrım kalınlıkları vücut yoğunluğunu hesaplamak için kullanılabilir. Vücut yoğunluğundan da geliştirilmiş formüller ile toplam yağ oranı hesaplanabilir (16).

Yağ içermeyen kitlenin değerlendirilmesi

Yağ içermeyen kitle protein, su ve minerallerin bir karışımıdır. Bunun için kol-kas çevresi ve kol-kas alanı ölçümleri kullanılır (16).

Kol çevresi ölçümü: Kol hem kas hem de deri altı yağ dokusu bulundurduğu için kol çevresindeki azalma her iki parametredeki azalmayı

gösterebilir. Kas çevresi ölçümü toplam kas miktarını belirlemek için kullanılır ve saha taramalarında tercih edilir (16).

Kol – kas alanı: Bu ölçüm kas çevresi ölçümüne göre gerçeği daha iyi yansıtmasına rağmen bazen % 20–25 oranında fazla bir ölçüm yapılabilir. Bunun için düzeltilmiş formüller kullanılır. Elde edilen sonuçtan, erkeklerde 10,0 kadınlarda ise 6,5 çıkartılarak hesaplama yapılır. Bu yöntemin şişman ve yaşlı insanlarda kullanılması önerilmemektedir (16).

2.5.4. Laboratuvar Yöntemleri

Açlık kan plazma glukozu (AKŞ), tam idrar analizi, açlık serum lipid profili, serum ürik asit, yaşlılarda ilaveten BUN ve kreatinin, karaciğer enzimleri (ALT, AST, GGT, ALP) ölçülmeli. EKG ve gerekirse ileri kardiyovasküler inceleme yapılması önerilir. Gerektiğinde ve şüphe varsa sekonder obezite nedeni olabilecek hastalıklara ve obezite ile ilişkili komorbid durumlara ait laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. Örneğin, hipotiroidi şüphesinde serum TSH düzeyinin ölçülmesi, sonuç normal değilse serbest T4 düzeyi ölçülmesi. Cushing sendromu veya hipotalamik hastalık şüphesi varsa ilgili hormonlar istenmeli ve gerektiğinde dinamik endokrin testleri yapılmalıdır (29).

2.6. Obezitenin Komplikasyonlari:

Obezite genel olarak ömrü kısaltan bir durumdur. İstatistikler bunu kanıtlamaktadır. Obez hastalarda ölümün en büyük iki doğrudan nedeni kanser ve kardiovaskuler hastalıktır. Diyabet ve hipertansiyon olmak üzere birçok komorbidite başlıca kardiovasküler hastalık aracılığı ile erken ölüme sebep olur (40). Obezitenin risk ve komplikasyonları Tablo 4'da verilmiştir.

Tablo 4: Obeziteye eşlik eden hastalıklar ve obezitenin komplikasyonları

Kardiyovasküler Sistem	Koroner kalp hastalığı, Hipertansiyon, Derin ven trombozu
Solunum Sistemi	Primer alveolar hipoventilasyon, dispne, Obstrüktif uyku apnesi
Metabolik- Endokrin Sistem	Tip 2 Diabetes mellitus, Dislipidemi, Polikistik over sendromu
Gastrointestinal Sistem	Hiatus hernisi, Reflü, Non-alkolik yağlı karaciğer, Safra taşları, Kolorektal kanser, Hemoroid
Nörolojik Sistem	Sinir sıkışmaları, Siyatalji
Artropatiler	Osteoartrit, düztabanlık
Genitoüriner Sistem	Stres inkontinansı, Fertilite azalması, Cinsel ilişkide mekanik güçlük, gebelik komplikasyonları, Üriner taşlar
Meme ile ilgili	Meme kanseri, Jinekomasti
Psikososyal	Depresyon, Anksiyete, İş bulmada güçlük, Yüksek hayat sigortası primleri, Ameliyat riskinde artış
Diğer	Horlama, Kronik iltihabi reaksiyon (CRP yüksekliği)

2.7. Tedavi

Obezitenin tedavisinin esası alınandan daha fazla kalorinin harcanmasına dayanır. Tedavi stratejisi davranış, diyet, egzersiz, medikal ve cerrahi tedavi olarak beş ana başlık altında incelenebilir.

2.7.1. Diyet

Obezitenin diyet tedavisinin temel prensibi; enerji sarfiyatı enerji alımını geçtiği zaman kilo kaybı olur ve bu da kilo kaybı yeni bir denge sağlanana kadar sürecektir. Uzun dönemde uygulanacak diyette en kolay yol; diyetin en yüksek yoğunluğuna sahip bileşeninin azaltılması (yağ) ve doymanın artırılması için diyetsel lif içeriği zengin besin bileşenlerinin oranının artırılmasıdır (41).

2.7.2. Egzersiz

Egzersiz obezitenin önlenmesinde ve tedavisinde diğer tedavi yöntemlerine en önemli katkısı olan yöntemdir. Egzersiz aynı zamanda yağsız vücut kitlesini artırır ve uzun süreli kilo vermeyi sürdürmeye yardımcı olur. Seçilecek aktivite

düzeyi bireyin kapasitesine uygun olmalı ve yavaş yavaş artırılmalıdır. Kilo kaybı başladıktan sonra egzersiz programlarının süresi ve güçlüğü kademeli olarak artırılmalıdır (42).

2.7.3. Davranış Tedavisi

Davranış tedavisinde, obeziteye neden olan davranışları belirlemek, davranışları kontrol eden uyaranların değiştirilmesi ve yeni davranışların güçlendirilmesi olmak üzere üç ana komponent vardır (22).

Obezite merkezlerinde tedavi gruplarının oluşturulması ve periyodik olarak toplantıların yapılması obezite hastalarının bir araya gelmelerini birbirlerini motive etmelerini sağlayabilir. Bu oturumlar, genellikle bir terapistin yönetiminde haftada 1-2 saatlik oturumlar halinde 10-15 kişilik gruplarla uygulanabilir (29).

2.7.4. Medikal Tedavi

Şişmanlığı önleyici ilaçların tıpta kullanılmaya başlanması 19. yüzyılın sonlarında tiroit ekstrelerinin üretilmesi ile başlamış, bunu izleyen dönemde 1990' ların başına kadar pek çok ilaç kullanılmıştır. Bu ilaçların pek çoğu başarısız olmuş, pek çoğu da bağımlılık veya ölüme kadar götürebilen yan etkiler nedeniyle yaygın kullanım alanı bulamamıştır. Bu konuda olumsuz bir gerçek de onaylanmamış ve bilimsel olamayan pek çok ilacın yaygın olarak kullanımda olması ve bunların onbinlerce insanın sağlığını tehdit etmesidir (43).

Sibutramin, Serotonerjik ve noradrenerjik sistem üzerinden etkili olan sibutramin, obezite tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Sibutramin santral etkili ve doza bağlı olarak serotonin ve noradrenalin geri alımını inhibe eden bir ilaçtır (44). Beyinde bu hormonların artışına yol açar. Sibutramin; serotonin geri alımını inhibe etme etkisi ile doyma hissini artırır ve enerji alımını azaltır (45). Halen piyasada 10- 15 mgr' lık tabletleri bulunmaktadır (46).

Orlistat, bir antiobezite ilacı olan orlistat nonsistemik etkisi ile bağırsaktaki gastrointestinal lipaz aktivitesini inhibe etmekte ve diyetteki yağların emilimini üçte bir oranında azaltmaktadır (47). Orlistat kilo kaybına ve bunun sonucunda total kolesterol (TK), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) ve trigliserid (TG) düzeylerinde azalmaya sebep olmaktadır (32). Yine diyabetik

hastalarda orlistat kullanımı ile anlamlı derecede kilo kaybına, kan şekerlerinde ve antidiyabetik ilaç dozlarında azalmaya yol açmaktadır. Piyasada orlistatın 120 mgr'lık tabletleri mevcuttur (48).

Geliştirilmekte olan medikal tedavi yöntemleri;

Topiramate: Antikonvulsif bir ilaçtır. Kullanım endikasyonları arasında obezite bulunmamaktadır. İştah azaltıcı etkisinden dolayı obezitenin tedavisinde deneme aşamasındadır (49).

PPAR-gama agonistleri: PPAR- gama gen transkripsiyonunun artırıldığı farelerde yüksek kalorili diyete rağmen kilo artışının üçte bir oranında olduğu gözlenmiş ve yine metabolik parametrelerde meydana gelen olumlu değişikliklerde göz önünde tutularak bu reseptörleri direk uyaran ilaç çalışmalarına ağırlık verilmiştir (50).

Rimonabant: Beyinde bulunan endocanabinoid sistem üzerine etkilidir. Cannabinoid CB1 reseptör antagonistidir. Özellikle yağdan zengin yiyeceklerin tüketiminde azalmaya neden olduğu saptanmıştır. Rimonabantın metabolik sendromlu hastalarda ilk seçenek ilaç olabileceği iddia edilmektedir. Bu ilaçla ilgili çalışmalar hala devam etmektedir (50).

Recombinant Leptin (rh-leptin): Leptin yokluğu ob/ ob farelerde ve insanlarda obeziteye neden olmaktadır. Bu preparatın mutlak kullanım endikasyonu leptin yokluğudur. Parenteral kullanılması gereken bir preparattır. Obezitede uzun süre kullanımda etkinliği ve yan etkileri iyi belirlenmiş değildir (50).

Nöropeptit Y antagonistleri: Nöropeptit Y gıda alımını uyaran en güçlü peptitlerdendir. NY5 reseptörleri üzerinden etki göstermektedir. İştahı azaltıcı etkisinden yararlanılmak üzere NY antagonisti ilaçlar geliştirilmektedir (50).

Glukagon Like Peptid-1: Pankreatik glukagon gıda alımında azalmaya neden olmaktadır. GLP-1' in de gıda alımını azalttığı gösterilmekle birlikte obezitede henüz klinik kullanımı yoktur (51).

2.8. Bariatrik Cerrahi

Bariatrik cerrahi de tıpkı diğer cerrahi yöntemlerde olduğu gibi tarih boyunca değişiklikler göstermiştir. İlk deneme Minesota Üniversitesi'nden, Dr. Arnold Kremen ve Dr. Richard Varco tarafından yapılmıştır. 1954 yılında uç-uca yaptığı jejunoileostomi ile kilo kaybı varlığını gözlemişlerdir (52).

İkinci majör deneme, yine Minesota grubundan Dr.Edward Mason ve ito 1960 yıllarda gerçekleştirilen AGB ve GBP yöntemidir. Bu iki ana operasyon, günümüzdeki bariatrik cerrahi yöntemlerinin temel taşlarını oluşturmaktadır (53).

Printen ve Mason (54), 1971 yılında gastroplasti tekniğini, Cadiere ve ark. (51) ve Belachew ve ark. (55) da 1994 yılında LAGB yöntemini tarif etmişlerdir. Tıbbi usul ve diyet tedavilerinin uzun dönemde kısıtlı başarıları görüldüğü için cerrahi teknikler gittikçe popülarite kazanmıştır (56).

Morbid obezite tedavisinde kullanılan yöntemlerden biri olan cerrahi tedavinin, %1,5-8 arasında değişen mortalite oranı vardır. Cerrahi yöntemlere başvurmadan önce hasta detaylı analizlerden geçirilmeli ve obezitenin herhangi bir genetik, endokrin, nörolojik (hipotalamik fonksiyon bozukluğu gibi) patolojiden veya ilaç kullanımından kaynaklanmadığı ortaya konmalıdır. Morbid obezitede cerrahi girişim için hasta seçerken, American Society of Bariatric Surgery'nin (57) endikasyonlarına uyulmaktadır:

1-Vücut kitle indeksi 40kg/m2'ın üzerinde olan veya 30-40kg/m2 arasında olup eşlik eden hastalık durumlarında (hipertansiyon, diabetes mellitus, uyku apne send.)

2-18-60 yas arası

3-Obezitenin en az 3 yıldır var olması

4-Hormonal hastalıkların bulunmaması (Diyabet dışında)

5-İlaç ve diyet tedavisine rağmen, en az 1 yıldır kilo veremiyenler

6-Alkol ve ilaç bağımlısı olmamak

7-Hastanın uygulanacak yöntemi anlaması ve ameliyattan sonra uyum sağlayabilecek durumda olması

8-Kabul edilebilir ameliyat riski

Tablo 5: Cerrahi Tedavi Yöntemleri

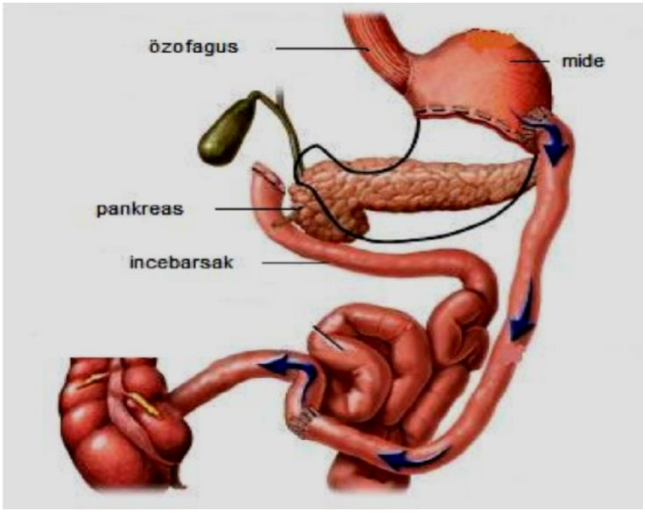
SAF MALABSORTİ	**KOMBİNE MALABSORTİF**	**RESTRİKTİF**	**DİĞERLERİ**
Jejeno-ileostomi	Duodenal Switch	Gastrig Pacing	Aşamalı Operasyonlar
Biliopankreatik Diversiyon	Roux Y Gastrik Bypass	Ayarlanabilir Gastrik Bant	Minimal İnvaziv Yaklaşımlar
	Digestif Adaptasyon	Sleeve Gastrektomi	
	SADI-S	Gastrik plikasyon	
		Gastrik Balon	

2.8.1. Saf Malabsortif Teknikler

Biliopankreatik Diversiyonlar:

Biliyopankreatik diversiyon italyan cerrah Scopinaro tarafından popülarize edilmiş, distal RYGB'a benzer bir ameliyattır (58). Bu prosedür sindirim enzimlerinin gıdalarla etkileşim süresini azaltarak, besinsel emilim için gerekli emilim yüzeyini azaltarak ve gıdaların mideden geçiş zamanını kısaltarak kilo kaybına yol açar. Belli başlı komplikasyonları daire, aşırı gaz oluşumu, anemi, kemik demineralizasyonu, Dumping sendromu ve anastomoz kaçağıdır (59).

İnce bağırsak ileoçekal valvden 250 cm proksimalden transekte edilir ve birlikte subtotal gastrektomi yapılır. Distal incebarsak geride kalan mideye ağızlaştırılır. Proksimal uç ileoçekal valvden 50 cm proksimale ağızlaştırılır (Şekil 1) (58).



Şekil 1: Biliopankreatik Diversiyon

Jejuno-ileostomi:

1953'de Minnesota Üniversitesi'nden Varco ve arkadaşları, özellikle kilo kaybını amaçlayan ilk cerrahi operasyonu geliştirmiştir. Bu, bypasslanan segmentin drenajı için ayrı bir ileoçekostomi de içeren bir end-to-end jejunoileostomidir. Maalesef bu prosedürün pek çok malabsorbsiyon komplikasyonu ile ilişkili olması, terk edilmesine yol açmıştır. Ancak bu teknik, GPB prosedürlerinin geliştirilmesine öncülük etmiştir (59).

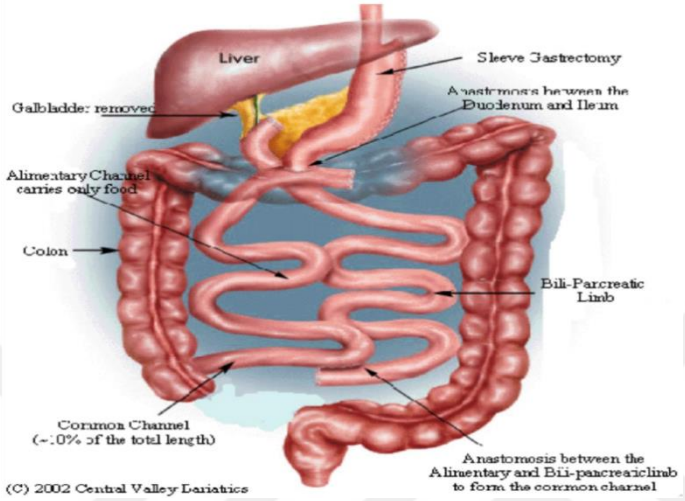
2.8.2. Kombine Malabsorbtif Teknikler

Bu prosedürler mide boyutunu küçülterek ve besin emilimini azaltarak kilo kaybı sağlarlar.

Duodenal Switch:

DS prosedürü bir obezite ameliyatı olmayıp, safra reflüsü hastalığı için Tom R. De Meester tarafından tarif edilmiştir. 1988'de Douglas Hess, obezite ameliyatının geliştirilmiş bir biçimini oluşturmak için DS'i BPD ile birleştirmiştir. DS prosedürü, yüksek kilo kaybı sonuçları ve GBP operasyonlarına kıyasla mükemmel yeme olanakları sağlamaktadır. DS operasyonunda pilora dokunulmadan bırakılması, BPD operasyonunun bazı yan etkilerini azaltmaya yardımcı olmaktadır (60).

Roux bacağını duodenumun 1.parçasına anastomoze ederek, böylece pylor sfinkterini koruyarak biliopankreatik diversiyonu modifiye etmiştir (Şekil 2). Bu prosedürü geçiren hastalar malnutrisyon, diare ve vitamin noksanlıkları yönünden risk altındadır. Bu nedenle, bu hastaların uzun dönem takibi, besinsel destekler kullanması ve nutrisyonel durumlarının dikkatle izlenmesi gereklidir (59).

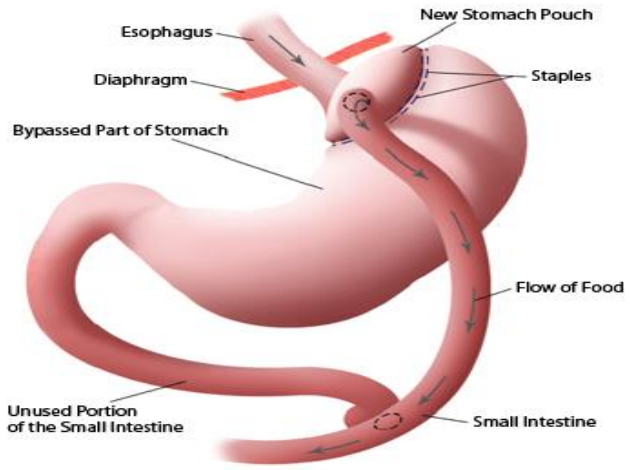


Şekil 2: Duodenal Switch

Roux-en-Y Gastrik Bypass:

GPB, gastrektomi ve Billroth II gastrojejunostomi geçiren hastalarda aşırı kilo kaybı gözlenmesi temelinde geliştirilmiştir. Gözlenen kilo kaybının, hastanın öğünler için azalmış gastrik kapasitesi, azalmış sindirime yol açan asid üretimi azalması ve gıdaların ince bağırsağa erken pasajına (Dumping sendromu) bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu prosedür midenin horizontal olarak bölünmesini ve proksimal gastrik poşa bir loop gastrojejunostomi eklenmesini içerir. Günümüzde RYGB ABD'de en sık kullanılan bariatrik prosedürdür. 2005'de yaklaşık140.000 GPB prosedürü uygulanmıştır. Bu prosedürde kilo kaybının güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmıştır (59).

Jejenum treitz ligamanın 40-50 cm distalinden transekte edilir ve distal jejenum mide poşuna anastomoz uygulanır. Proksimal jejenum hastanın obezite şiddetine gore 75 cm ile 150 cm arasında değişebilen distal bir jejenum segmentine ağızlaştırılır (Şekil 3) (58).



Şekil 3: Roux-en-Y Gastrik Bypass

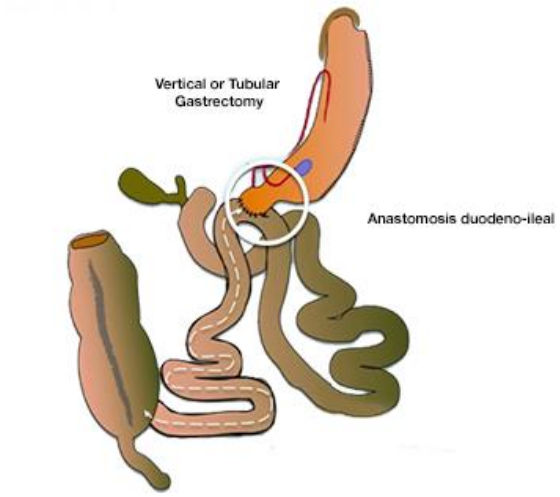
Digestif Adaptasyon:

Bu prosedür bir SG ve jejunumun ilk 50-100 cm'i ile, ileumun son 200-250 cm'sini koruyan bir enterektomiden oluşmaktadır. Bu prosedürün amacı normal gastrointestinal fizyolojiyi bozmadan kontrollü malabsorbsiyon ve kombine bir restriksiyon sağlamaktır (59).

SADI-S (Tek Anastomozlu Duedono-İleal Bypass + Sleeve Gastrektomi)

DS ve BPD ameliyatları Amerika'da yaygın olarak uygulanan metabolik etkileri güçlü olan morbid obezite cerrahi prosüdürlerdir. SADI-S standart DS ile etkileri açısından birebir aynı olan, fakat tek anastomoz olmasından dolayı riskleri daha düşük bir ameliyattır.

Bu yöntemde önce SG olduğu gibi tüp haline getirilir. Duedonum 1. Kısmından rezeke edilir. Sonra ortalama ince barsağın son 250cm lik kısmından mide çıkısı ile uç yan anastomoz edilir (Şekil 4). Bu sayede midedeki gıdalar sindirim için ince bağırsağın uzun bir bölümü atlayıp kalın bağırsağa iletilmektedir. Emilimi azaltan bir ameliyat olmasına rağmen ince bağırsaktan GLP- 1 salgısını arttırarak tokluk hissini tetiklemektedir. SADI-S ameliyatı metabolik cerrahide sıklıkla kullanılan DS ve ileal interpozisyon ameliyatları gibi vücudun insulin direncini ortadan kaldırmaktadır.(61)



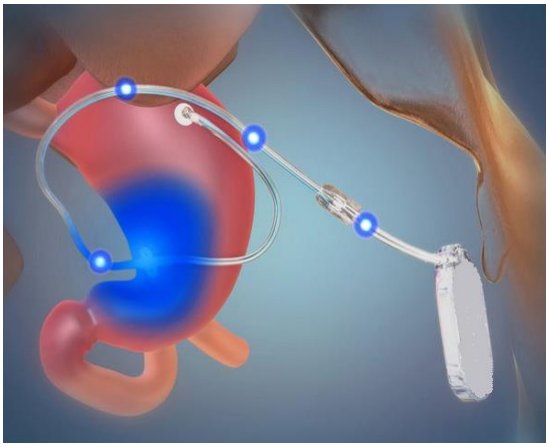
Şekil 4: SADI-S

2.8.3. Restriktif Teknikler

Bu prosedürlerin amacı mide boyutunu azaltarak daha küçük öğünler yenmesini ve böylece kilo kaybını sağlamaktır. Kilo kaybı gıdanın normal fizyolojik pasajı değiştirilmeden oluştuğu için malabsorbtif yan etkiler görülmemektedir (39).

Gastrik Pacing:

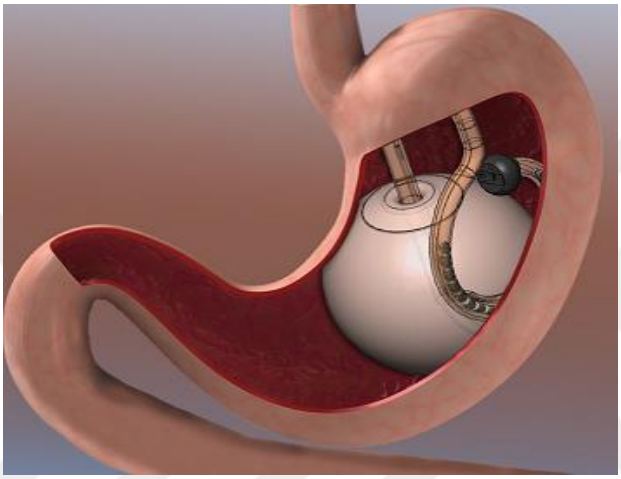
1994'de Cigaina, mide duvarına doluluk hissini başlatacak elektrodlar yerleştirerek gıda alımını azaltma fikrini geliştirmiştir. Bu elektrodlar rectus kılıfına yerleştirilen bir pille bağlantılı olup, bir uzaktan kumanda cihazı ile kontrol edilmektedir (Şekil 5). 1995'de ilk kez insanlar üzerinde kullanılmıştır. 1 yılda % 20, 2. Yılda % 25 kilo kaybı gözlenmiştir (59).



Şekil 5: Gastrik Pacing

Gastrik Balon:

Gastrik balon, endoskopik yöntemle yapılan ve ameliyat olarak düşünülmemesi gereken bir sistemdir (Şekil 6). Bu işlemde, mideye yerleştirilen balon mide hacmini küçültür, böylelikle çabuk doyma sağlanır. 6 ay süresince midede duran balon, endoskopik işlemle patlatılıp dışarı çıkartılır. Geçiçi bir yöntem olup, aşırı obez hastaların operasyonları öncesinde kullanılır. Gastrik balonun iç hacmi 400-700 cc arasındaki sıvı veya hava ile şişirilmeye dayanıklıdır.

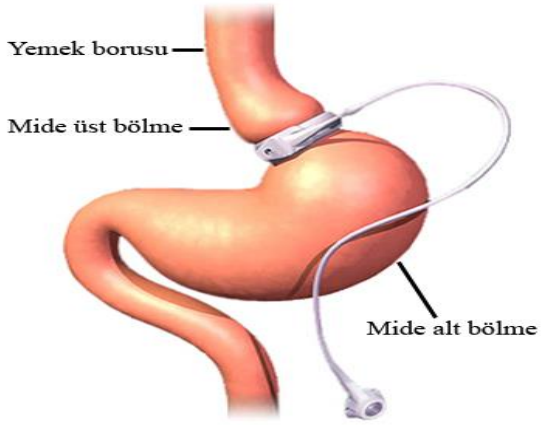


Şekil 6: Gastrik Balon

Ayarlanabilir Gastrik Bant:

Ayarlanabilir Gastrik Band (AGB), 1980'li yılların başında Kuzmak tarafından tanımlanmış ve bilindiği kadarı ile 1993'de laparoskopik uygulanmıştır (62). AGB operasyonları günümüzde laparoskopik yöntemle yapılmaktadır. Gastrik band, proksimal midenin etrafına sarılarak, üstte küçük bir mide poşu yaratan ve silikondan imal edilen, şişirilebilen bir implanttır. Band, kateter adı verilen ince silikon bir tüp aracılığıyla cilt altına yerleştirilen ve ideal açıklık oluşturulana kadar ciltten enjektörle ulaşılarak içine serum verilip, çekilebilen ve port adı verilen bir parçaya bağlanır (Şekil 7). Morbid obezite tedavisinde kullanılan diğer cerrahi yöntemler mide ve/veya bağırsaklarda rezeksiyon ile kalıcı anatomik değişikliğe neden olabilmesine rağmen gastrik bandda böyle bir rezeksiyon yapılmamaktadır. Kilo vermenin temeli mide hacminin küçülmesiyle fazla gıda alınamaması esasına dayanmaktadır. AGB takılması sonucu oluşturulan küçük mide dolduğunda fazla

gıda alımı mümkün olmamaktadır. AGB uygulaması planlanan hastalarda dikkat edilmesi gereken en önemli nokta bu kişilerin yeme alışkanlıklarının irdelenmesidir.

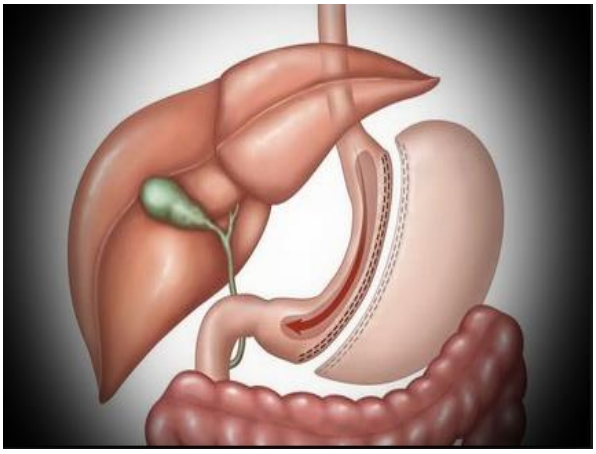


Şekil 7: Ayarlanabilir Gastrik Bant

Sleeve Gastrektomi:

SG "tüp mide" olarak da adlandırılmaktadır. Antrumdan başlanarak laterjet sinir boyunca proksimalde his açısına kadar olan büyük kurvaturun rezeksiyonunu içerir. Bu amaçla gastrokolik ve gastrosplenik ligamanlar kesilerek diyafragma sol krusa kadar mide diseksiyonu gerçekleştirilir. İkinci aşama rezeksiyon aşamasıdır ve mide nasogastrik tüp ile, midede darlık olmayacak veya fazla mide duvarı bırakılmayacak şekilde kalibre edilir (Şekil 8). Hastalarda ameliyat sonrasında vitamin ve mineral takviyesi gerekmemektedir. 2003 yılından itibaren tek başına uygulanımı artış olmuş, kısa ve orta vadeli çalışma sonuçları operasyonun başarılı olduğu yönündedir; ancak uzun vadeli sonuçları henüz bilinmemektedir (63-64). Marceau ve ark. (65) 1993'de bu prosedürü duodenal switch prosedürü ile birlikte, biliopankreatik diversiyonun restriktif komponenti olarak tanımlamışlardır.

SG operasyonu sonrası 2 mekanizma ile kilo kaybı olduğu düşünülmektedir. Birincisi mide hacminin küçültülmesi ile mekanik bir kısıtlama ve mide hareketlerinin azaltılmasına bağlı kilo kaybı. İkincisi ise ghrelin üretilen midenin fundus bölgesi çıkarıldığından iştah da azalmış olur ve kilo kaybı meydana gelir. Uzun süreli sonuçlar; ameliyat sırasında mide tüpünün genişliğini belirlemede kullanılan buji çapına göre değişmektedir. Buji çapının 48 Fr'ten küçük olması gerekmektedir. Bu sayede mide hacmi küçültülebilmektedir (66).

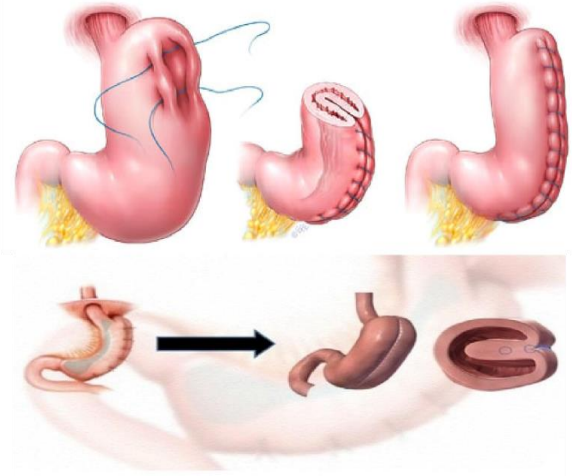


Şekil 8: Sleeve Gastrektomi

Gastrik Plikasyon:

Restriktif bariatrik cerrahi prosedürdür. Popülaritesi giderek azalan bir tekniktir. Mide rezeksiyonu veya herhangi yabancı cisim implant uygulanmadığından daha non invaziv ve düşük morbidite oranları ile dikkat çekmektedir.

Operasyon kısaca; oluşturulacak mide hacmini düzenleyebilmek için orogastrik uygulancak bir 32-36F buji katater, büyük omentum ve gastrica breveslerin disseksiyonu ve nonabsorbable sütürler ile büyük kurvaturanın 2 kat üzerinden invajine edilmesi ile yapılır (Şekil 9). Stapler kullanılmaması ve buna bağlı komplikasyon gözlenmemesi, ameliyat sonrası takip süresinin kısa olması ve kısa sürede günlük yaşama dönüş; bu operasyonun başlıca artılarıdır (67).



Şekil 9: Gastrik Plikasyon

2.9. Morbid Obezite Operasyonlarının Komplikasyonları

Morbid obezite ameliyatlarının komplikasyonları erken ve geç dönem komplikasyonlar olarak sırasıyla Tablo 6 verilmiştir. (56, 59).

Bu ameliyatlardan sonra erken dönem mortalite %0,1-0,5 arasında bildirilmistir (68). En sık karşılaşılan mortalite nedenleri ise pulmoner emboli, miyokard infarktüsü, anastomoz kaçağıdır. Yara yeri komplikasyonları da %25'e varan oranda görülebilmektedir. AGB uygulaması sonrası bant kayması, en sık görülen komplikasyonlar arasındadır. SG ve RYGB ameliyatlarından sonra midenin rekanalize olması tanımlanmış başka bir komplikasyondur. Cerrahisi sonrası hızlı kilo verilmesine bağlı olarak safra kesesi taşı gelişimi %50'ye varan yüksek oranlardadır. Uzun dönemde beslenme ile ilgili komplikasyonlar meydana gelebilir. Son yıllarda en fazla yapılan ameliyat şekilleri olan ayarlanabilir AGB ve SG ameliyatlarından sonra beslenme sorunları nadiren görülmektedir (58).

Tablo 6: Morbit obezite ameliyatının erken ve geç dönem komplikasyonları

Erken Dönem Komplikasyonları	**Geç Dönem Komplikasyonları**
1. Yara yeri enfeksiyonu	1. İnsizyonel fıtık
2. Derin ven trombozu	2. İntestinal tıkanıklık, yapışıklık
3. Pulmoner emboli	3. Poş genişlemesi
4. Kanama	4. Poş kayması ve prolapsusu
5. Fistül	5. Bant erozyonu
6. Dehissans ve eviserasyon	6. Port kayması
7. Kaçak	7. Porttan veya tüpten kaçak
8. Peritonit	8. Çıkış darlığı, tıkanması
9. Sepsis ve çoklu organ yetmezliği	9. Bant veya halkaya yemek veya kapsül sıkışması
10. Perforasyon	10. Dumping sendromu
11. Port ve tüpe ait mekanik problemler	11. Vitamin ve mineral eksikliği
12. Akut gastrik poş genişlemesi	12. Elektrolit bozukluğu
	13. Anemi
	14. Hipoproteinemi
	15. Karaciğer yetmezliği

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bağcılar Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulundan verilen onay (2016-34 nolu proje) ile Sağlık Bakanlığı Bağcılar Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Deneysel Cerrahi ve Beceri Geliştirme Eğitim Merkezinde (BADABEM) yapılmıştır.

Çalışmada ortalama ağırlıkları 550-650 gram olan 16 adet erişkin Wistar Hannover sıçan kullanıldı. Tüm hayvanlar, 12 saat karanlık/aydınlık siklusunda, 22°C oda ısısında tutuldu. Tüm gruplardaki hayvanlar içerisinde % 21 protein bulunan standart sıçan yemleriyle serbest olarak beslendi, her gün taze içme suyu verildi. Tüm denekler 8'erli gruplar halinde metabolik kafeste tutuldu. Çalışma gruplarındaki sıçanlar randomize olacak şekilde her biri 8 hayvan içeren 2 gruba ayrıldı:

Grup 1: Kontrol grubu, (laparotomi yapılan grup)

Grup 2: Tek anastomozlu duodeno ileal bypass+ sleeve gastrektomi grubu (SADI-S).

Anestezi altındaki deneklerin ağırlıkları ölçüldü. Daha sonra ameliyat öncesi jugular venden 1 cc kan örneklerini alınarak operasyona başlandı. Ameliyat sonrası 30.günde ise yüksek doz ketamin anestezisi ile sakrifiye edildi, intrakardiyak ponksiyon yoluyla tüm hayvanların kan örnekleri alındı.

Biyokimyasal parametreler gastrin, ghrelin ve leptin seviyelerindeki ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası değişimlere bakıldı. Histopatalojik inceleme için orta hattan yapılan laparatomi sonrası mide, kardiya ve pilordan klempe edilip duodenoileal anastomoz hattı ile birlikte mide rezeke edildi. Mide rezeksiyon sonrası %10'luk formaldehit solüsyonuna konuldu.

Ameliyat tekniği

İzofluran inhalasyon anestezisi (%5 konsantrasyonda indüksiyon ve %1-2 konsantrasyonda idame) altındaki sıçanların karnı tıraş edildi, %10'luk povidon iyod solüsyonu ile asepsi ve antisepsinin sağlanmasını takiben tüm deneklerin başlangıç kiloları ayrı ayrı ölçülüp kaydedildi, internal juguler venden 1cc ameliyat öncesi

biyokimyasal parametreler (gastrin, ghrelin ve leptin) için kan örneği alındı. Steril koşullarda batın median hatta 3-4 cmlik insizyon yapıldı.

Kontrol grubunda, mide eksplore edilerek batın kapatıldı.

SADI-S grubunda mide eksplorasyonu yapılarak pilorun 0.5 cm proksimalinden itibaren diyafragmatik kruslara kadar büyük kurvatur boyunca gastrokolik, gastrosplenik ligamanlar ve vasa brevisler serbestleştirildikten sonra midenin %75- %85 kısmı rezeke edilip 5/0 poliprolen ile 1. kat tam kat kontine sütürler ile 2. kat ise ekstramukozal kontine sutürler ile çift kat üzerinden kapatıldı. Pilordan yaklaşık 2 mm distalden duodenum kesildi ve distal uç kendi üzerine 5/0 prolen ile suture edildi. Proksimal uç ince bağırsaklar 1/3 distaline 5/0 prolen ile uç-yan olacak şekilde tek kat üzerinden anastomoz edilerek batın anatomik plana uygun olarak kapatıldı.

Tüm uygulamalar aynı cerrah tarafından gerçekleştirildi. Abdominal insizyonlar iki tabaka halinde tek tek 3,0 ipek sütürler ile kapatıldı. 30.günde tüm hayvanların ketamin anestezisi (Ketamin hidoklörür 50 mg/kg; ketalar; Parke-Davis, İstanbul, Turkey) ve ksilazin 10mg/kg; (Rompun; Bayer, İstanbul, Turkey) altında ağırlıkları ölçülerek sakrifiye edildi.

Biyokimyasal Analiz

Ghrelin, leptin ve gastrin seviyeleri operasyon öncesi ve sonrası ölçüldü. Örnekler ve kitler oda sıcaklığına getirildi. İlk olarak 8 standart kitten standart seri çözeltiler ile 24 ng/ml stok elde edildi. Antikor kaplı mikroplaka duvarlar standart 50ul olarak eklendi. Sonra 50ul streptavidin HRP satnadartlara yerleştirildi. Mikroplaklar üzerinden serum örnekleri her mikrowelle 40ul olarak pipetlendi. Leptin antikorları, ghrelin antikorları ve gastrin antikorları 10ul ve 50ul streptavidin HDR serum örnekleri üzerine eklendi. Mikroplaka kaplandı ve 60 dakkika 37 derecede inkübe edildi. X30 yıkama solüsyonu hazırlandıktan sonra elisa plakaları 350ul‘de yıkayıcıda 5 kez yıkandı. Kromojenik solüsuyon A ve B 50 mikrolitre olarak her mikrowellde pipetlendi. Enkubasyon 37 derecede 10 dakika boyunca karanlıkta yapıldı. Durdurucu solüsyonun 50 mikrolitresi her mikrowelle eklendi. Mikroplaka absorbansı 10 dakikada 450nm olarak ölçüldü.

Histopataolojik Analiz

Rezeke edilen sıçan mideleri %10'luk tamponlu formaldehid solüsyonu içinde patolojik incelemeye gönderildi. Dokular %10'luk tamponlu formaldehid solüsyonunda 1 gün boyunca fikse edildi. Materyalin glandüler doku içeren distal kısımlarının tamamı ve fibrozis değerlendirmesi için sütur alanını içeren kısımları örneklendi. Rutin doku takip işlemlerinin ardından parafin bloklara gömüldü. 5 μm kalınlığında kesitler alındı. Histopatolojik analizler için H&E ve Masson Trikrom boyaları uygulandı. Preparatlar ışık mikroskopi altında (Olympus BX51) değerlendirildi.

Ratlardan alınan doku örneklerinin incelemesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuarında örneklerin hangi gruba ait olduğunu bilmeyen aynı patolog tarafından körlemesine yapıldı.

Histopatolojik değerlendirmede FH ve glandlarda kistik genişleme (gastritis cystica profunda) derecesi gastrik mukoza proksimal mide, orta mide ve distal mide olmak üzere 3 farklı alanda araştırıldı. Skorlama semikantitatif olarak 0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli olacak şekilde yapıldı. Fibrozis skoru benzer şekilde (0-3) skorlanarak verildi.

İmmünohistokimyasal Değerlendirme:

İmmünohistokimyasal inceleme için lizin kaplı lamlara alınan dokulara Gastrin, Ghrelin, Leptin antikorları uygulandı. Tüm dokular pozitif kontrollü olarak çalışıldı. İmmünreaktivite gösteren hücreler proksimal mide, orta mide ve distal mide olmak üzere 3 farklı alanda sayıldı. 10'luk büyütmede boyanmanın en yoğun olduğu 5 farklı alan sayılarak 5'e bölündü. Bu şekilde ortalama değer elde edildi.

İmmünhistokimya analizine ait tablolar tüm ratlarda immünreaktivite gösteren total hücre sayımı üzerinden yapıldı.

İstatistiksel Değerlendirme:

Tüm veriler bilgisayar sistemine Microsoft Excel for Mac 2011 ile girilmiş ve IBM SPSS Statistics for Mac 22.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) programına kayıt edilerek istatistiksel analizler yapılmıştır. İstatistiksel analiz olarak, tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, yüzde dağılımı) kullanılmıştır. Ortalamalar

“ortalama±standart sapma” şeklinde verilmiştir. Gruplar arası niteliksel değişkenlerin değerlendirilmesinde Ki-kare testi, niceliksel değişkenlerin değerlendirilmesinde Mann Whitney U testi ve Wilcoxon signed rank testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Biokimyasal Analiz

Gastrin:

Tablo 7: Gastrin hormonunun çalışma gruplarındaki istatistiksel analizi

		Kontrol Grubu	SADI-S Grubu	P
Gastrin (pg/ml)	Ameliyat öncesi	394,34±140,65	409,15±136,78	**0,771**
	Ameliyat sonrası	381,96±145,48	1098,01±404,40	**0,001**
	p	**0,449**	**0,012**	

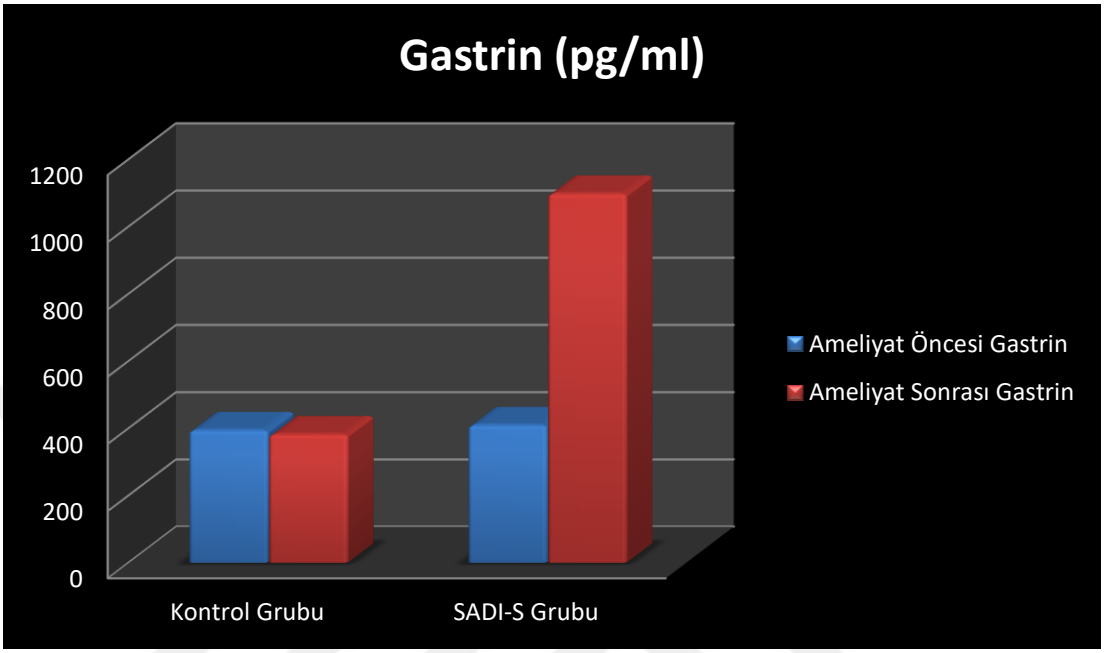
Kontrol, SADI-S gruplarının operasyon öncesi gastrin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken (p=0,771), oprerasyon sonrası SADI-S grubunun gastrin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,001).

Kontrol grubunun operasyon öncesi ve operasyon sonrası gastrin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,449).

SADI-S grubunun operasyon sonrası gastrin değerleri operasyon öncesi gastrin değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek çıkmıştır. (p=0,012).

Bu sonuçlara göre operasyon sonrası gastrin hormonu seviyesi SADI-S grubunda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

Tablo 8: Çalışma gruplarının ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönem gastrin düzeyleri



Ghrelin:

Tablo 9: Ghrelin hormonunun çalışma gruplarındaki istatistiksel analizi

		Kontrol Grubu	SADI-S Grubu	p
Ghrelin (ng/ml)	Ameliyat öncesi	2,697±0,835	2,6460±0,779	**0,953**
	Ameliyat sonrası	2,721±0,831	0,468±0,223	**0,001**
	P	**0,18**	**0,012**	

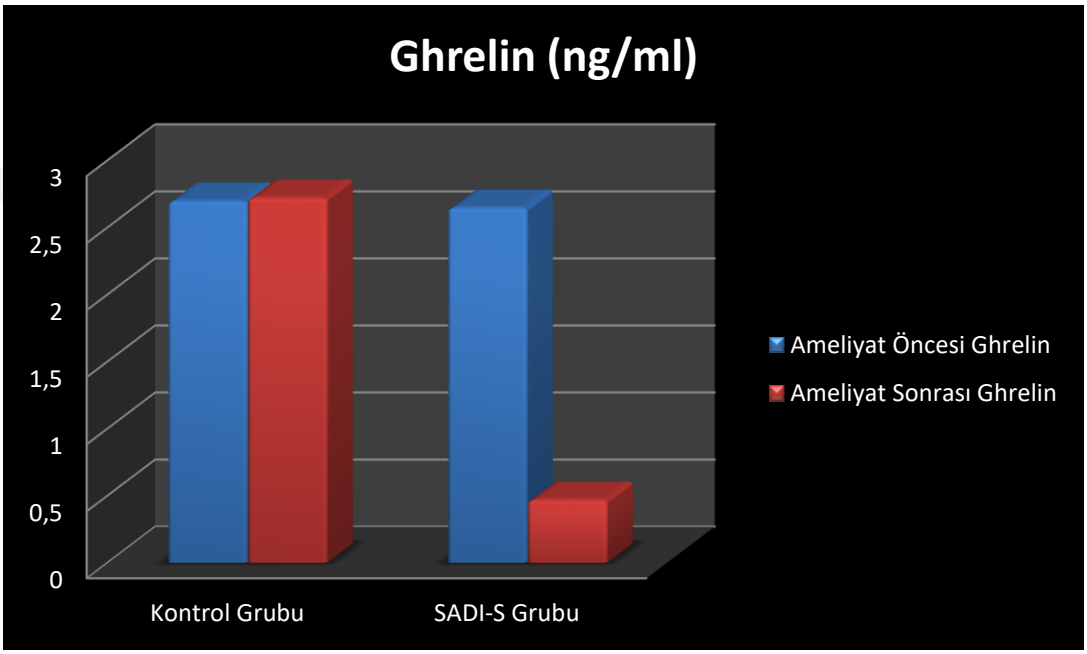
Kontrol, SADI-S gruplarının operasyon sonrası ghrelin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,001).

Kontrol grubunun operasyon öncesi ve sonrası ghrelin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,18).

SADI-S grubunun operasyon sonrası ghrelin değeri operason öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır. (p=0,012)

Bu sonuçlara göre SADI-S grubunda operasyon sonrası dönemde ghrelin hormonunun anlamlı derecede düştüğü görülmektedir.

Tablo 10: Çalışma grupalrının ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönem ghrelin düzeyleri



Leptin:

Tablo 11: Leptin hormonunun çalışma gruplarındaki istatistiksel analizi

		Kontrol Grubu	**SADI-S Grubu**	**P**
Leptin (ng/ml)	Ameliyat öncesi	14,87±4,07	14,65±4,23	**0,954**
	Ameliyat sonrası	15,22±4,23	1,50±0,77	**0,001**
	p	**0,111**	**0,008**	

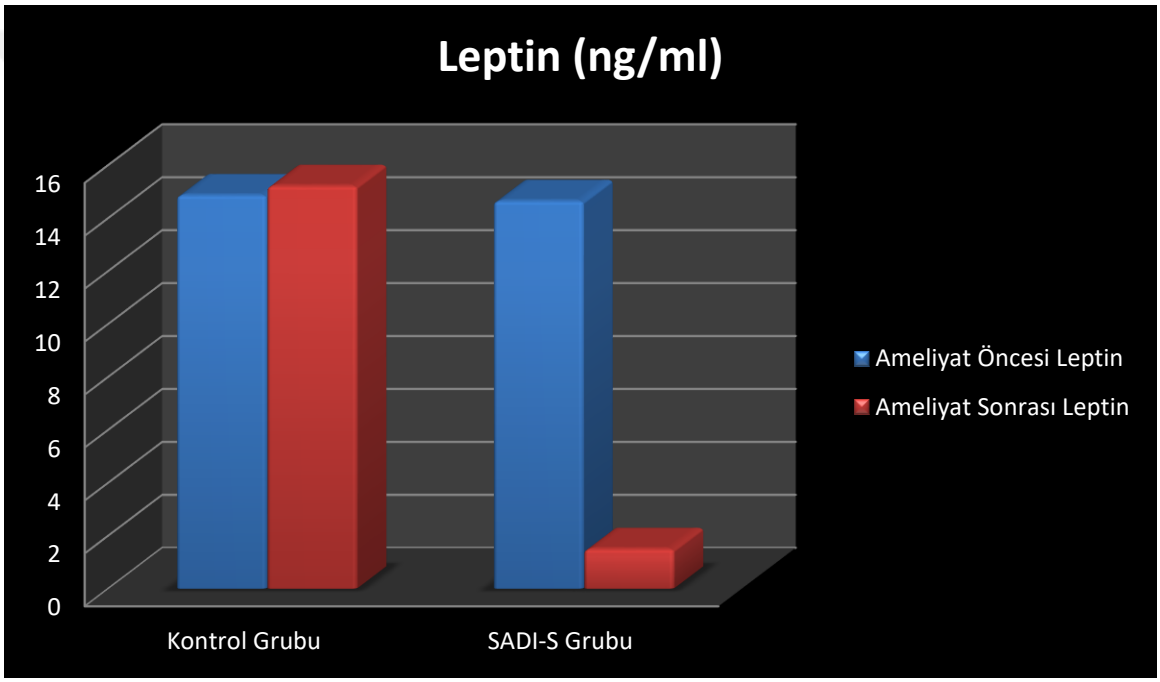
Kontrol, SADI-S gruplarının operasyon sonrası leptin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,001).

Kontrol grubunun operasyon öncesi ve operasyon sonrası leptin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,111).

SADI-S grubunun operasyon sonrası leptin değeri operasyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derece düşük bulunmuştur. (p=0,008).

SADI-S grubunun leptin değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Tablo 12: Çalışma gruplarının ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönem leptin düzeyleri



Ağırlık:

Tablo 13: Ortalama ağırlık düzeyinin çalışma gruplarındaki istatistiksel analizi

		Kontrol Grubu	SADI-S Grubu	p
Ağırlık (g)	Ameliyat öncesi	587,43±31,70	583,88±32,12	**0,995**
	Ameliyat sonrası	556,57±44,14	438,21±40,72	**0,003**
	P	**0,018**	**0,012**	

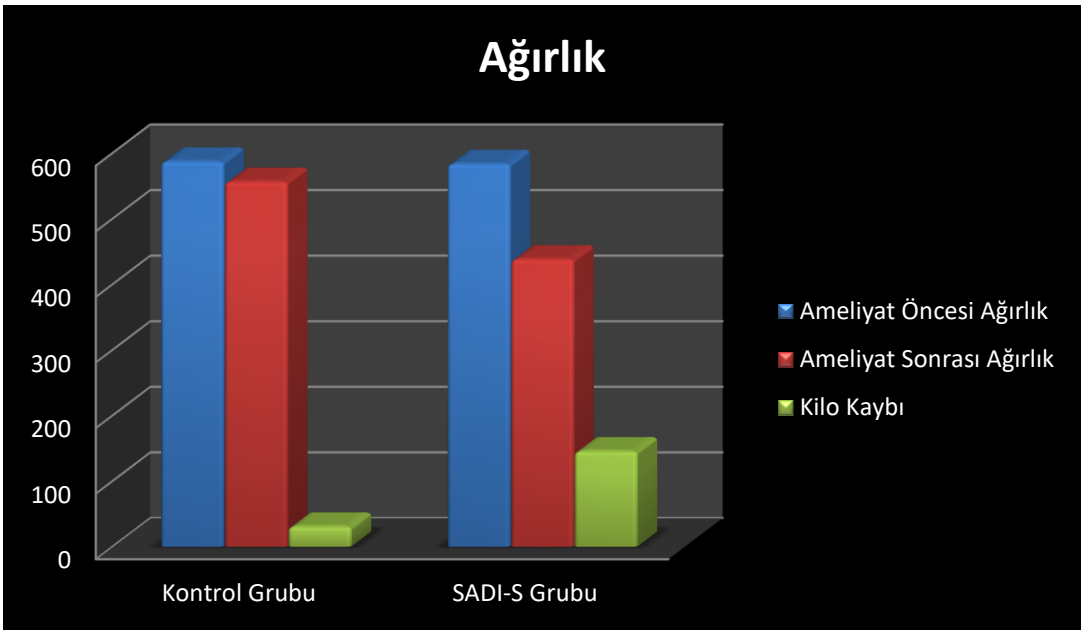
Kontrol, SADI-S gruplarının operasyon öncesi sonrası ortalama ağırlık değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken (p=0,995), SADI-S grubu operasyon sonrası ortalama ağırlık değeri, kontrol grubu ortalama ağırlık değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derece düşük saptanmıştır (p=0,003).

Kontrol grubunun operasyon sonrası ortalama ağırlık değeri, operasyon öncesi ortalama ağırlık değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derece düşük saptanmıştır. (p=0,018).

SADI-S grubunun operasyon sonrasi ortalama ağırlık değeri operasyon öncesi ortalama ağırlık değerine göre istatistiksel olarak anlamli derece düşük saptanmıştır. (p=0,012).

Bu sonuçlara göre SADI-S grubundaki denekler başlangıçtaki ortalama ağırlık değerlerinin %24,9'unu operasyon sonrası kaybetmişlerdir. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 14: Çalışma gruplarının ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönem ağırlık düzeyleri



4.2. Histopataolojik Analiz

Tablo 15: Çalışma gruplarının histopataoljik olarak istatistiksel analizi

		Kontrol Grubu(n=7)		SADI-S Grubu(n=8)		p
Foveolar Hiperplazi	Yok	7	100,00%	2	25%	**0,003**
	Hafif	0	0,00%	4	50%	
	Orta	0	0,00%	0	0,00%	
	Yoğun	0	0,00%	2	25%	
Kistik Glandüler Dilatasyon	Yok	7	100,00%	0	0%	**0,000**
	Hafif	0	0,00%	7	87,50%	
	Orta	0	0,00%	1	12,50%	
	Yoğun	0	0,00%	0	0%	
Fibrozis	Yok	7	100,00%	0	0,00%	**N/A**
	Hafif	0	0,00%	0	0,00%	
	Orta	0	0,00%	1	12,50%	
	Yoğun	0	0,00%	7	87,50%	

Foveolar Hiperplazi:

Kontrol Grubu: Bu gruptaki ratların hiçbirinde FH görülmedi.

SADI-S Grubu: Bu gruptaki ratlardan iki tanesinde FH görülmezken, dört tanesinde hafif derecede, iki tanesinde ise yoğun derecede FH görüldü.

FH varlığı SADI-S grupunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (p=0,003).

Kistik Glandüler Dilatasyon (Gastritis Cystica Profunda)

Kontrol Grubu: Bu gruptaki ratların hiçbirinde kistik dilatasyon yoktu.

SADI-S Grubu: Bu gruptaki ratların yedi tanesinde hafif derecede, bir tanesinde orta derecede kistik glandüler dilatasyon izlendi.

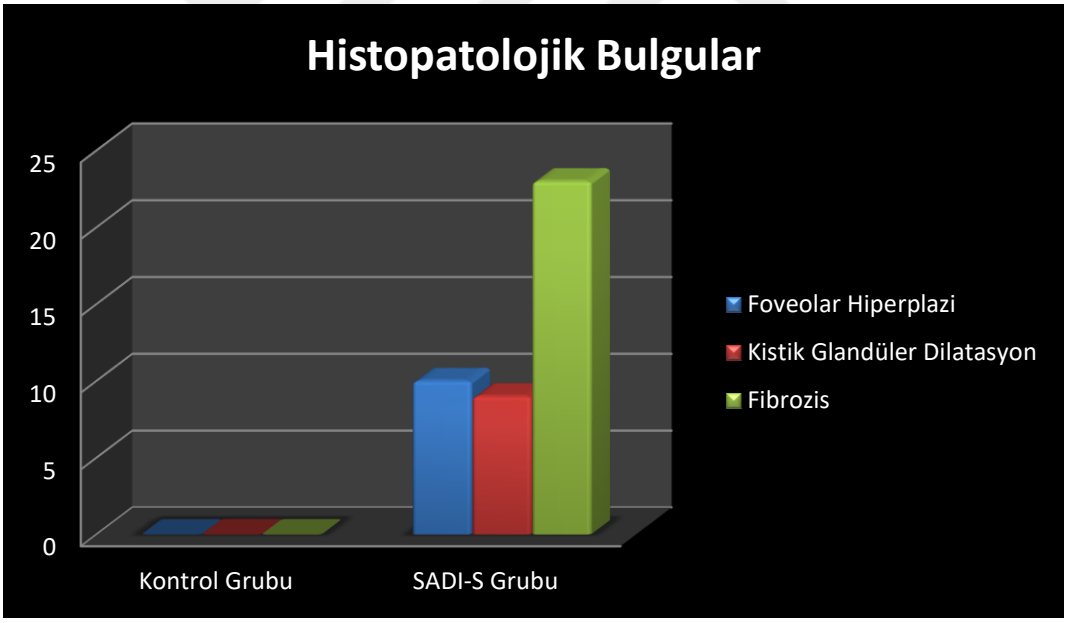
Kistik Glandüler Dilatasyon varlığı SADI-S grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,000).

Fibrozis:

Kontrol Grubu**:** Bu gruptaki ratların hiçbirinde fibrozis yoktu.

SG Grubu**:** Bu gruptaki ratların bir tanesinde orta derecede, yedi tanesinde ise yoğun derecede fibrozis gözlendi.

Tablo 16: Histopatolojik bulgulara ait total skorun deney grupları arasındaki dağılım



Tablo 17: Çalışma gruplarındaki hormon düzeylerinin histopataoljik olarak istatistiksel analizi

	Kontrol Grubu	SADI-S Grubu	p
Gastrin Distal Mide	16,29±1,11	24,13±2,48	**0,001**
Ghrelin Proksimal Mide	51,00±5,16	20,88±2,98	**0,001**
Ghrelin Orta Mide	41,43±4,65	20,63±3,34	**0,001**
Ghrelin Distal Mide	31,86±4,53	20,88±12,38	**0,015**
Leptin Proksimal Mide	40,86±4,63	14,13±2,70	**0,001**
Leptin Orta Mide	22,57±3,36	15,62±3,02	**0,003**

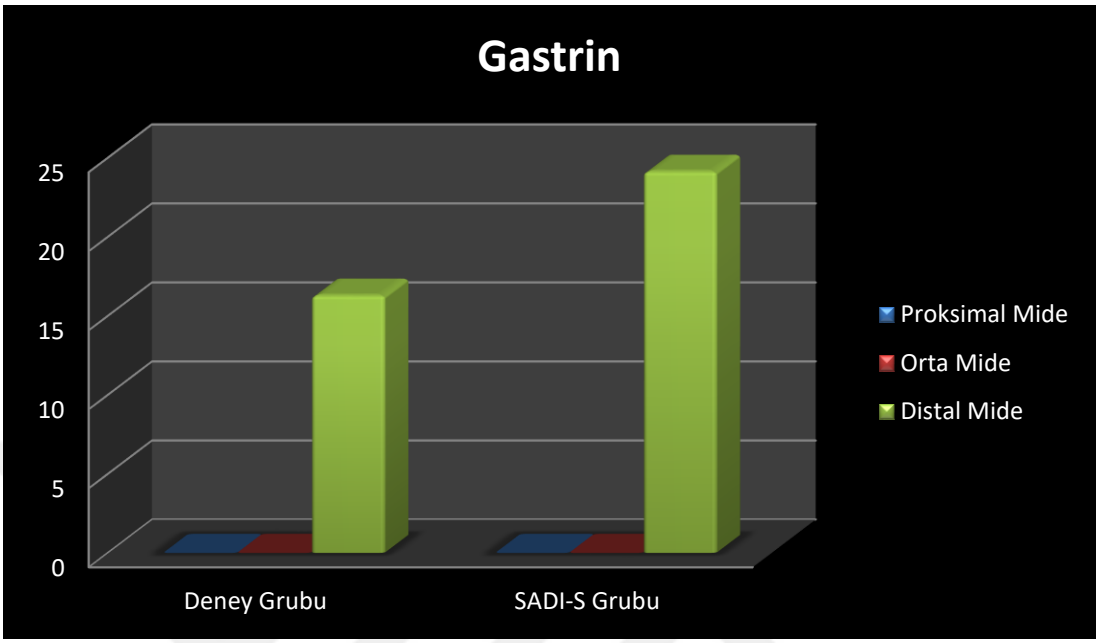
Gastrin

Kontrol Grubu**:** Proksimal mide ve orta midede beklendiği şekilde boyanma görülmedi. (Antral G hücrelerinden salınmakta) Ratlar arasında minimal boyanma yoğunluğu farkı olmakla birlikte distal midede çoğu alanda immünreaktif hücreler görüldü. Boyanan hücre sayısı aralığı, ortalama değer ve standart sapma; 15-18 (16,29±1,11) idi.

SADI-S Grubu**:** Proksimal mide ve orta midede beklendiği şekilde boyanma görülmedi. Ratlar arasında minimal boyanma yoğunluğu farkı olmakla birlikte distal midede çoğu alanda immünreaktif hücreler görüldü. Boyanan hücre sayısı aralığı, ortalama değer ve standart sapma; 20-28 (24,13±2,48) idi.

Kontrol, SADI-S gruplarının Gastrin distal mide değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,001).

Tablo 18: Gastrin boyanmasında total skorun deney gruplarındaki mide mukozasında dağılımı



Ghrelin

Kontrol Grubu: Ratlar arasında minimal boyanma yoğunluğu farkı olmakla birlikte proksimal mide, orta mide ve distal midede immünreaktif hücreler görüldü. Boyanan hücre sayısı aralığı, ortalama değer ve standart sapma; proksimal mide için 45-60 (51,00±5,16), orta mide için 35-48 (41,43±4,65) ve distal mide için 25-38 (31,86±4,53) idi.

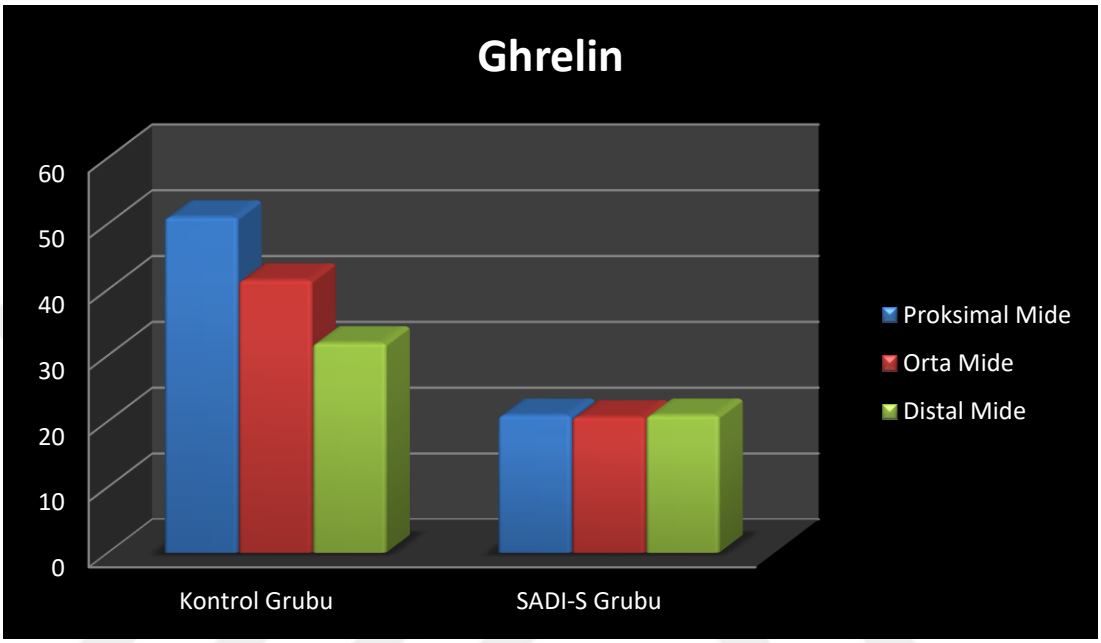
SADI-S Grubu: Ratlar arasında boyanma yoğunluğu farkı olmakla birlikte proksimal mide, orta mide ve distal midede immünreaktif hücreler görüldü. Boyanan hücre sayısı aralığı. ortalama değer ve standart sapma; proksimal mide için 15-27 (20,88±2,98), orta mide için 15-25 (41,43±4,65) ve distal mide için 9-50 (31,86±4,53) idi.

Kontrol, SADI-S gruplarının Ghrelin proksimal mide değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,001).

Kontrol, SADI-S gruplarının Ghrelin orta mide değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,001)

Kontrol, SADI-S gruplarının Ghrelin distal mide değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,015).

Tablo 19: Ghrelin boyanmasında total skorun deney gruplarındaki mide mukozasında dağılımı



Leptin:

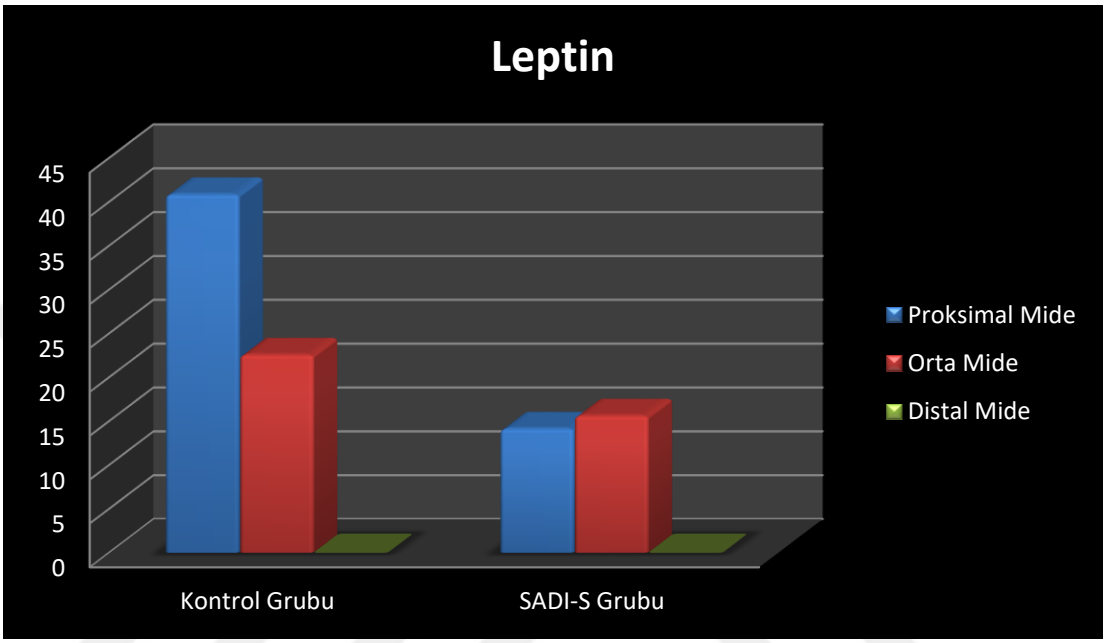
Kontrol Grubu: Distal midede boyanma görülmedi. Ratlar arasında minimal boyanma yoğunluğu farkı olmakla birlikte fundik glandların alt kısımlarında ve orta midede immünreaktif hücreler görüldü. Boyanan hücre sayısı aralığı. ortalama değer ve standart sapma proksimal mide için; 33-48 (40,86±4,63), orta mide için 18-28(22,57±3,36) idi.

SADI-S Grubu: Ratlar arasında boyanma yoğunluğu farkı olmakla birlikte proksimal mide ve orta midede immünreaktif hücreler görüldü. Boyanan hücre sayısı aralığı, ortalama değer ve standart sapma; proksimal mide için 10-17 (14,13±2,70) orta mide için 11-19 (15,62±3,02) idi.

Kontrol, SADI-S gruplarının Leptin proksimal mide değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,001).

Kontrol, SADI-S gruplarının Leptin orta mide değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,003).

Tablo 20: Leptin boyanmasında total skorun deney gruplarındaki mide mukozasında dağılımı



5. TARTIŞMA

Vücut yağ dokularında sağlığı bozacak ölçüde anormal veya aşırı miktarda yağ birikimi olarak tanımlanan obezite (72); ilişkili olduğu kalp-damar sistemi hastalıkları, diyabet, metabolik sendrom, kas- iskelet sistemi hastalıkları ve psikiyatrik sorunlar nedeniyle günümüzde önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir (73).

Obez hastalarda cerrahi işlem haricinde etkin ve uzun vadeli tedavi şansı bulunmamaktadır (74). Bu hastalar yüksek maliyetli kilo verme programlarından yeterli fayda görememekte ve verilen kiloları geri almaktadırlar. Bu hastalarda cerrahi tedavi planlanırken multidisipliner bir ekip ile çalışılmalı ve bu hastaların ameliyat sonrası takibi de çok iyi yapılmalıdır. İyi yapılmış bir cerrahi işlem bu hastalarda kilo verdirmekle kalmayıp diyabet gibi eşlik eden hastalıkların da gerilemesini sağlamaktadır (74).

Eving ve ark.nın 2011 yılında yaptığı çalışmada ABD' de LGB ve LAGB ekonomik etkisini göstermek için yapılan araştırmaya göre; Obezite South Plainlere (Amerika'da eyalet) 1977 iş gününe mal oluyor ve endirekt iş vergisi gelirlerini yılda 13 milyon doların üzerinde düşürüyor. Hastaların obezite cerrahisine imkân sağlamak South Plainlerin ekonomisine günümüz parasıyla 1,3-9,9 milyar dolar kazanç sağlayacaktır. Bu net kazanç tek seferlik cerrahi tedavinin ön ödemesi ve çalışan üreticiliğindeki sürekli devam eden artıştan oluşmaktadır (75).

Chang ve ark.nın 2011 yılında yaptığı çalışmanın sonucuna göre obezite cerrahisinin VKİ'si 35 kg/m2 ve üstü olan obez hastalarda genel olarak maliyet-etkili bulunmuş, İMEO (ilave maliyet-etkililik oranı) 4.000 $'dan az çıkmıştır. VKİ'si 50 kg/m2'den fazla olan ve ameliyat öncesi en az bir obezite ile ilişkili komorbiditesi olan kişilerde maliyet azalımı sağlamıştır(76).

Maklin ve ark.larının 2011 yılında yaptığı çalışmada 5 milyonluk bir nüfusa sahip Finlandiya'da, obezite maliyeti 190 milyon $'ı sağlık sitemine mal olmak üzere 260 milyon $ olmaktadır. Çalışmaya göre; temel vaka analizinde, obezite cerrahisi medikal tedaviye göre hem daha etkili hem de daha az maliyetlidir. Ortalama maliyet 33.870 $ ve 50.495 $ ve Düzeltilmiş kaliteli yaşam yılı (QALY) değeri her iki tedavi

biçiminde sırasıyla 7,63 (obezite cerahisi) ile 7,05 arası çıkmaktadır. Morbid obezitede cerrahi yöntem uygulaması sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini yükseltmektedir aynı zamanda ileri tedavi ve toplam sağlık harcaması maliyetlerini düşürmektedir. Bu analize göre, Finlandiya sağlık sisteminde ameliyatı takip eden ilk 5 yılda medikal tedavi maliyeti daha yüksek bulunmuştur (77).

DS ameliyatında ameliyatın ilk aşaması, SG ameliyatında olduğu gibi midenin % 85'inin çıkarılması ve midenin ince bir tüp mide şekline getirilmesidir. Bu bölüm, gıda alımını kısıtlayan etkiyi oluşturur. İkinci aşamada pylor-duodenum pasajı engellenerek mide içeriği terminal ileumdan itibaren geriye doğru 250 cm mesafedeki ince bağırsakla ağızlaştırılarak safra, pankreas ve diğer sindirim enzimlerinin gıdalarla karıştığı ve emilime yol açtığı barsak uzunluğu 250 cm'e düşürülür. Bu işlem, gıdalardaki yağlar ve kalorinin emilim miktarını gastrik bypassın da üstünde bir oranda azaltır.

Geleneksel DS ameliyatı kişinin ince bağırsaklarının neredeyse % 80'ini bypasslar. Bu ameliyatta yüksek kilo kaybı elde edilir, ancak hastalar destek tedavisine rağmen ciddi vitamin mineral ve protein malnutrisyonu yaşarlar. SADI-S ameliyatı ise, ince bağırsak uzunluğunun yaklaşık olarak yarısını bypasslar. Yeterli ince barsak mesafesi bırakılması vitamin-mineral emilim bozukluğunu en aza indirir, buna karşın kilo kaybı etkisi maksimize edilmiştir.

Gıda alımını kısıtlayıcı ve emilim azaltıcı etkileri kombine eden SADI-S ameliyatı, obezite cerrahisi yöntemleri içinde en büyük kilo kaybı oranlarını sağlayan ameliyatlardandır. Hastaların çoğu ortalama 9 ay içerisinde fazla kilolarının % 80-100'ünü verebilirler. Yine SADI-S Tip 2 diyabetin ortadan kaldırılmasında en güçlü sonuçları sunan ameliyatlardandır. Hipertansiyon, uyku apnesi, kolesterol yüksekliği gibi diğer metabolik yandaş hastalıkların düzelmesi de çok hızlı ve çok yüksek oranda olmaktadır. En belirgin yan etki ameliyattan sonra erken dönemde sık ve kötü kokulu ishal görülmesidir. Bağırsak adaptasyon sürecinden sonra bu giderek azalmaktadır.

Topard ve ark.nın 2017'de yaptığı derlemede 307 SADI-S hastasının hiçbirinde mortalite görmeyip, % 7.3 (aralık% 1.6-14) erken komplikasyona rastladı.

Takiplerinde %EWL değerleri 1 yılda % 78.7 (aralık:% 61.6-87) ve toplam kilo kaybının yüzdesi (% TWL) % 36.8 idi (% 32.7-41.1 aralık) (78).

Sánchez-Pernaute A ve ark. nın 2015'de yaptığı bir çalışmada 97 diabetik SADI-S uygulanmış hastanın takibinde çoğu hasta antidiabetik kullanımını bırakmıştı. Ameliyat sonrası 1. yılda oral antidiabetik kullananlar ve insulin kullanan hastaların tam remisyon oranları % 92.5'e karşı% 92, 3. yılda % 96.4'e karşı % 56'ya ve 5. yılda % 75'e karşı % 38.4 idi (79).

Bizim yapmış olduğumuz hayvan çalışmasındada kilo kaybı açısından benzer sonuçlar çıkmış olup SADI-S grubunda ortalama ağırlık kaybı %21,26 saptanmış ve kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

Gastrin; En önemli üretim ve salgılanma yeri, midenin antrum bölgesinde bulunan G hücreleridir. En önemli fonksiyonu, midenin fundus bölgesinde bulunan parietal hücrelerden gastrik asit salgılanmasını uyarmaktır. Aynı anda mideye gelen kan akımını, mide ve bağırsak hareketlerini de artırır. Mideden pepsinojen ve interensek faktör, ince bağırsaklardan sekretin ve pankreastan bikarbonat salgılanmasını artırmak, gastrinin diğer etkileri olarak sayılabilir (71).

Gastrin duodenum ve pilorik antrumdaki G hücreleri tarafından salgılanan bir hormondur. Jejunoileal bypas sonrası arttığını gösteren birkaç çalışma dışında diğer bütün çalışmalar bypass prosedürleri sonrasında gastrin seviyesinde değişme olmadığını veya azaldığını göstermektedir. Gastrik bant prosedürü sonrasında gastrin seviyesi değişmemektedir (80).

E. Grong ve ark 2014 yılında çıkan çalışmasında tip 2 dm Goto-Kakizaki sıçanlarda duedonojejunostomi (DJ) ve SG ameliyatlarının neticesinde gastrin ve diyabete olan etkisini araştırıldı. Yanlız SG önemli ölçüde gastrineminin arttığı ve glisemik kontrolü her iki grubun da sağladığı sonucuna varılmıştır (81).

Bizim yapmış olduğumuz deneysel çalışmada;

Biokimyasal analiz neticesinde SADI-S grubunda operasyon sonrası gastrin düzeyinin operasyon öncesi döneme göre %168,36 arttığı tespit edildi.

Histopataolojik olarak yapılan analizde gastrin distal mide kısmında incelendi. Yapılan çalışma neticesinde operasyon sonrası dönemde SADI-S grubunun kontrol grubuna göre %48,12 daha fazla boyanan hücre varlığını saptanmıştır.

Bu sonuçlara göre SADI-S gruplarının operasyon sonrası dönemde biokimyasal ve histapatolojik analizlerinde istatistiksel olarak gastrin seviyesinde anlamlı artış olduğunu bu artışın da SADI-S ile rezeksiyon yapılan fundus bölgesindeki pariatel hücrelerden salınan gastrik asit salgının azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Ghrelin enerji dengesinin sağlanmasına katıldığı belirlenen en son hormondur. Davis (82) tarafından 1954 yılında midede X/A benzeri hücreler (ghrelin hücreleri) keşfedilmiştir. Sıçanların midesinden büyüme hormonu salgılatıcı özelliğe sahip ghrelin 1999 yılında Kojima ve ark. (18) tarafından keşfedilmiş 28 amino asidli lipofilik bir peptiddir. Midenin fundus mukozasında bulunan özelleşmiş enterokromafin hücreleri tarafından eksprese edilir. Ghrelinin iştah üzerine etkisi deneysel olarak gözlemlenmiştir. Örneğin, beynin üçüncü ventrikülüne intraserebroventriküler veya direkt olarak arcuat nükleusa 30 pmol ghrelin enjeksiyonu, ghrelin antikor tedavisi ile önlenebilen gıda alımında bir artışa neden olmuştur (69). Ghrelinin, ana sentez kaynağı olduğu saptanılan midenin oksintik mukozasını içeren kısmı, sıçanlarda cerrahi olarak çıkarılmış ve bu işlem sonrasında dolaşımdaki ghrelin konsantrasyonu % 80 oranında azalmıştır. Aynı çalışmada, mide rezeksiyonu içermeyen mini GPB yapılan sıçanlarda ghrelin düzeylerinde düşme saptanmamıştır (83). Benzer çalışmada, gastrektomi yapılan sıçanlarda, ghrelin peptidinin konsantrasyonu yaklaşık olarak %65 oranında azalma göstermektedir (84). Vücut kitle indekslerinde de ghrelin düşüşü ile orantılı azalma izlenmiş ve ghrelinin kilo kaybıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (85). Whang ve Liu'nun SG ve AGB operasyonları uygulanan obez farelerin plazma ghrelin düzeylerini kontrol grupları ile karşılaştırdıkları çalışma sonuçları, SG uygulanan grupta ghrelin düzeylerini düşük (85), AGB grubunda ise yüksek olarak göstermektedir. Langer ve ark. (86)'nın klinik çalışma sonuçları da, Whang ve Liu (85)'nun çalışmasıyla benzerlik göstermektedir. 10 hastaya SG ve 10 hastaya AGB operasyonu uyguladıkları çalışmada, ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. gün, 1. ay, 6. ay plazma ghrelin

düzeylerini ve fazla kiloda kaybı karşılaştırmışlardır. SG grubunda ameliyat sonrası 1. gün değerlerinde, ameliyat öncesi değerlere göre %70 azalma, 1. ayda %25 azalma ve 6. ayda %25 azalma olduğunu belirtmişlerdir. Bu sonuçlara göre, SG de mide fundus ve korpus rezeksiyonuna bağlı ghrelin düzeylerinde ameliyat sonrası 1. gün %70 düzeyinde azalma ve ameliyat sonrası 1. ayda mide mukozası dışında ghrelin üreten dokuların kompansatuvar mekanizmaları etkisiyle, ameliyat sonrası 1. güne göre 1 kat yükselme ve 6. ayda ameliyat sonrası 1. ay ile aynı düzeylerde stabil kaldığı belirtilmiştir. AGB grubunda ise, ameliyat sonrası 1. günde ameliyat öncesine göre farklılık görülmemiş ancak 1. ayda %40 artış ve 6. ayda 1. ay ile benzer sonuçlar saptandığı belirtilmiştir (86).

Bizim yapmış olduğumuz deneysel çalışmada;

Biokimyasal analiz neticesinde SADI-S grubunda operasyon sonrası ghrelin düzeyinin operasyon öncesi döneme göre %82,31 azaldığı ve istatistiksel olarak anlamlı derecede ghrelin seviyesinde düşme olduğu görülmüştür.

Histopataolojik olarak yapılan analizde Ghrelin düzeyini proksimal mide, orta mide ve distal mide olmak üç kısımda inceledik. Yapılan çalışma neticesinde operasyon sonrası dönemde SADI-S grubunun kontrol grubuna göre proksimal midede %59,05, orta midede %50,20 ve distal midede %34,46 daha az boyanan hücre varlığını saptanmıştır.

Bu sonuçlara göre SADI-S operasyon sonrası dönemde biokimyasal ve histapatolojik analizlerinde istatistiksel olarak ghrelin seviyesinde anlamlı düşme olduğunu gözlemekteyiz.

Leptin; Vücut yağ miktarı ile serum leptin seviyesi doğru orantılı olup obez bireylerde leptin seviyeleri artmıştır. Leptin, çevresel etmenler ve genler beraberce vücut yağ miktarını düzenlemektedirler. Tıpkı insülin direncinde olduğu gibi obez bireylerde leptin direnci de söz konusudur. Diyet ile kilo veren insanlarda plazma leptin seviyelerinin de azaldığı saptanmıştır (70). Leptin, yağ hücrelerinde üretilip kan dolaşımına salgılanır (87).

Leptin yağ asitlerinin yıkımını artırmak ve yağ dokusu dışındaki dokularda yağ birikimini önlemek suretiyle insülin duyarlılığını artırmaktadır (88).

Adipoz doku miktarındaki değişiklikler leptin düzeylerini yakından etkiler. Considine ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada % 10 oranında kilo kaybının leptin seviyesinde % 53 azalmaya neden olduğu, kilo vermenin durduğu 4 haftalık dönemde ise leptinin yavaşça yükselerek ilk baştaki değerin yaklaşık olarak % 70'ine ulaştığı bulunmuştur (89).

Morbid obez nedeniyle AGB uygulanan hastalarda 1 ay sonra yapılan kontrollerde hastalarda anlamlı derece leptin seviyelerinde düşme saptanmıştır (90).

Heinonen MV ve arkadaslarının 2005 yılında yapmıas olduğu çalışmada VKI leptinin orantılı olduğunu ve gastrik band uygulanan hastalarda 1 yıl sonraki takiplerinde leptinde $p<0,005$ düşme gözlenlendiği bildirmişlerdir (91).

Marc Lapointe ve ark 2014 yılında yayınladığı çalışmada obez hasta ve tip 2 dm hastalara 3 ay boyunca düşük kalirili diyet uygulanmış leptin seviyelerinde değişiklik saptanmamış. Obez hastalara SG yapılmış olup 6 ay sonra aypılan ölçümlerde Leptin seviyelerinde düşme gözlemlenmiş. (54.8 ± 3.33 /21.9 ± 3.01) (92)

Bizim yapmış olduğumuz deneysel çalışmada;

Biokimyasal analiz neticesinde SADI-S grubunda operasyon sonrası leptin düzeyinin operasyon öncesi döneme göre %89,76 azaldığı tespit edilmiş ve grubunda istatastiksel olarak anlamlı derecede düşme görülmüştür.

Histopataolojik olarak yapılan analizde leptin düzeyini proksimal mide ve orta mide olarak iki kısımda inceledik. Yapılan çalışma neticesinde operasyon sonrası dönemde SADI-S grubunun kontrol grubuna göre proksimal midede %65,41 ve orta midede %30,79 daha az boyanan hücre varlığını saptanmıştır.

Foveolar Hiperplazi; Bütün gastrit tiplerinde görülür kimyasal gastritte daha belirgindir. Foveaların boyları uzamış ve kıvrıntıları artmıştır. (93) FH nin hiperplastik poliplerin öncüsü olduğu konusundaki tartımalar günümüzde de devam etmektedir (94, 95). WHO sınıflandırmasında, FH hiperplastik polipler grubunda değerlendirilmekteyken, Elster tarafından önerilen sınıflandırmada ise hiperplastik lezyonlar, FH ve hiperplastik polipolarak iki farklı gruba ayrılmaktadır (96). FH de malign değişiklikler görülmediği için bu lezyonların hiperplastik poliplerden ayrı

değerlendirilmesi tedavide önem taşır. Orlowska 75 hiperplastik lezyonu medyan 2 yıl 8 ay süreyle takip ettiği olgu serisinde, 483 hiperplastik polipin %2.'inde fokal karsinom geliştiğini, 268 FH nin ise hiçbirinde maligniteye dönüşüm olmadığını gözlenmemiştir (97).

Bizim yapmış olduğumuz deneysel çalışmada:

Operasyon sonrası histopatolojik incelemede FH varlığı SADI-S operasyonu uygulanan ratlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,003).

Kistik Glandüler Dilastasyon (Gastrit sistika profunda) (KGD); Submukozaya uzanan mide bezlerinin hiperplazisi ve kistik dilatasyon sonucu oluşur. Bu mide cerrahi sonrası kalan midede ve ameliyat edilmemiş midede görülür. KGD benign lezyon olarak kabul edilir, ancak malign potansiyeli hakkında tartışmalar vardır.

KGD Vakaların çoğunda uzun süreli kronik inflamasyon, iskemi, mide cerrahisi veya dikiş malzemesinin neden olduğu ikincil değişiklikler, muskularis mukoza hasarı submukozasında mide bezlerinin ektopik sıkışmasının tetiklediği için geliştiği kabul edilmektedir (98, 99).

KGD gelişimini ilk olarak Littler ve Gleibermann 1972 de tarif etmiş (100) ve sonrasında da literatürde çok sayıda vaka bildirilmiştir (99, 101-103). KGD için çeşitli kavramlar kullanılmıştır: Midenin submukozal yaygın kisti (101), submukozal heterotopik gastrik bezleri (104), gastrit sistika polyposa (100) veya midenin heterotopik kistik malformasyon bunlardan bazılarıdır. KGD özellikle gastrik gövdesinin ön ve arka duvar kısmında fundus ve pilorik bezlerin arasındaki orta bölgede bulunur. KGD gelişiminin mekanizmaları olarak , kronik enflamasyon, iskemi ve yabancı cisim varlığı kabul edilmektedir (99- 103).

KGD genellikle ılımlı olmasına rağmen, kanser ile bağlantılı KGD bazı raporlarda mevcuttur (98, 99, 105) Hayvanlar üzerindeki deneysel çalışmalar göstermiştir ki; h.pilori ile predispose enfeksyonlar sadece sekonder KGD geliştirmemiş aynı zamanda ileri dönemde gastrik karsinom gelişimine de zemin hazırlamıştır (106). KGD ve malignite arasındaki bu yakın ilişki her iki patoloji için

de sebep olan ortak bir faktör varlığı şeklinde yorumlanabilir. (99, 106). Iwanaga ve ark.'nın bildirdiklerine göre KGD mide kanserli olguların % 3,0 birlikte görülmektedir (101). Ancak, endoskopi veya forseps biopsisi ile alınan dokularda submukozal bezinde KGD gelişmiş kanser de erken tanı çok zordur.

Bizim yapmış olduğumuz deneysel çalışmada:

Operasyon sonrası histopatolojik incelemede KGD varlığı SADI-S uygulanmış ratlarda kontrol grubuna gore istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=<0,001).

6. SONUÇ

Deneysel modelde SADI-S uygulanan sıçanlarda biokimyasal ve histopatolojik sonuçlar ortaya koyarak yaptığımız değerlendirmede;

Kontrol grubuna göre SADI-S grubunda anlamlı derecede kilo kaybı sapatanmıştır.

SADI-S grubunda biyokimyasal olarak gastrin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı artış göstermiştir. Bu artışın fundektomiden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

SADI-S grubunda ameliyat sonrası biyokimyasal olarak ghrelin ve leptin düzeyleri anlamlı olarak düşüş gösterdi.

SADI-S grubunda histopatolojik olarak gastrin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı artış göstermiştir. Bu artışın da aynı şekilde fundektomiden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

SADI-S grubunda ameliyat sonrası histopatolojik olarak ghrelin ve leptin düzeyleri anlamlı olarak düşüş gösterdi.

Histopatatolojik incelemede SADI-S grubunda FH ve KGD' kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttiği saptandı.

SADI-S geleneksel malabsorbtif ameliyatlarla gelen başarılı sonuçları, tek anastomoz uygulanmasının beraberinde getirdiği azalmış ameliyat sonrası komplikasyon oranları ve teknik kolaylıkla sunmaktadır. Bizim araştırmamız sonucunda da görüldüğü gibi SADI-S ameliyatı sonrası etkin bir kilo kaybı gerçekleştiğini söyleyebiliriz. Histopatolojik incelemelerde mide kanserli hastalarda görülebilen lezyonun (KGD) gelişme riski açısından SADI-S ameliyatı sonrası artmış risk bulunmaktadır. Metabolik etkilerde ise SADI-S operasyonu sonrası etkin bir tedavinin gerçekleştiği görülmektedir.

Bu araştırma ile SADI-S ameliyatlarının metabolik sonuçları değerlendirilerek, obezite cerrahisi planlanan hastalarda ameliyat tekniği seçimine yardımcı olabilecek, gelecekteki çalışmalara altyapı oluşturabilecek bir kaynak oluşturulmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity . Geneva, June, 3-5, 1997. Geneva: WHO

2. World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, World Health Organ Tech Rep Ser. 2000; 894: 1- 253.

3. Swartz's principles of surgery. 2012.

4. Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity . Geneva, June, 3-5, 1997. Geneva: WHO

5. Bray GA. Classification and evolution of the obesities. Med Clin North Am 1989;73:161-184

6. World health statistics 2012. World Health Organization 2012. http://www.who.int/healthinfo/EN_WHS2012_Full.pdf (Erişim 10.09.2012)

7. Global HealthObservatory Data Repository. World Health Organization.Overweight / Obesity, Obesity (body mass index ≥ 30) http://apps.who.int/ghodata/?vid=2469 (Erişim 20.07.2011)

8. Türkiye Sağlık Araştırması, 2010. TÜİK. sf 50

9. Kopelman PG, Stock JM. Klinik Obezite. 1. baskı, İstanbul: And yayıncılık, 2000. .S18-49.

10. Yılmaz C. Obezite ve tedavisi . 1. baskı, İzmir Mart matbaacılık, 1999.

11. Hellerstein MK, Parks EJ. Obesity and Overweight. In: Gardner DG, Shobeck D; eds.Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 8 th ed. New York; Mc Graw Hill; 2007. P796- 81640

12. Beales P, Kopelman P, Vijayaraghavan S, Hitman GA. The molecular genetics of obesity.In: Bray G, Ryan DH(eds). Molecular Genetic Aspects of Obesity. Pennington CenterNutrition Series. Baton Rouge. LA: Louisiana State Pres; 1996. p. 534- 545.

13. Wadden AT, Stunkard AJ, editörler. Obezite el kitabı. Vücut ağırlığının regülasyonu:Nöral, Endokrin ve Otokrin mekanizmalar. 1. Baskı. İstanbul: AND yayıncılık; 2003. 19- 41.

14. Kopelman PG, Stock JM. Klinik Obezite. 1. baskı, İstanbul: And yayıncılık, 2000. .S18-49.

15. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. JAMA1999; 282: 1568-1575

16. Gültekin H, Şahin S, Budak N. Beslenme davranışı: Farmakolojik hedef moleküller. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2004; 13: 77-87

17. Lambert PD, Couceyro PR, McGirr KM, Dall Vechia SE, Smith Y, Kuhar MJ. CART peptides in the central control of feeding and interactions with neuropeptide Y. Synapse 1998; 29: 293-298

18. Kojima M, Hosoda H, Date Y. Ghreline: discovery of natural endogenous ligand for the growth hormone secretgogue receptor. Trends Endocrinol Metab 2001; 12: 118-122

19. Aydin S, Ozkan Y, Caylak E. Grelin and its biochemical functions. Türkiye Klinikleri. J Med Sci 2006;26: 272-283

20. Kojima M, Kangawa K. Grelin: structure and function. Physiol Rev 2005; 85:495-522

21. Smart D, Jerman JC. The physiology and pharmacology of the orexins.Pharmacology & Therapeutics 2002; 94: 51-61

22. Ran J, Hirano T, Fukui T, et al. Angiotensin II infusion decreases plasma adiponectin level via its type 1 receptor in rats: an implication for hypertension-related insulin resistance. Metabolism 2006;55:478-488.

23. Beltowski J. Apelin and visfatin: unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity? Med Sci Monit 2006;12:112-119.

24. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature 2001;409:307-312.

25. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. Science 2005;307:426-430.

26. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, Shuldiner AR, Fried SK, McLenithan JC, Gong DW.Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role inmodulating insulin action. Am J Physiol-Endoc M. 2006;290(6):E1253-E61

27. Pan HY, Guo L, Li Q. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pr. 2010;88(1):29-33

28. Kadıoğlu P. Erişkinde nütrisyonel durumun değerlendirilmesi: Antropometrik, klinik ve biyokimyasal yöntemler. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri . 2004.

29. OBEZİTE TANI ve TEDAVİ KILAVUZU Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2014ISBN: 978-605-4011-19-3

30. Kushner RF, Roth JL. Assessment of the obese patient. Endocrinol Metab ClinNorth Am 2003 Dec;32(4):915-33.

31. Wilson DJ, Foster DW, Kronenberg MH, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology 9th Edition, WB.Saunders Company, Philadelphia, 1998

32. Lukaski HC. Methods for the assesment of human body composition: Traditionaland new. Am J Clin Nutr;46:537-556. 1987

33. Armellini F,Zamboni M,Rigo L,et al.Sonography detection of small intraabdominal fatvariations.Int J Obes;15:847-852. 1991

34. Seidell JC,Bakker CJG,Van der Kooy K, İmaging techiques for measuring adiposetissue distribution.A comparission between computed tomography and 1.5 T magneticresonance.Am J Clin Nutr;51:953-957. 1990

35. Armelini F, Zamboni M,Rabbi R, Et al.Total and intraabdominal fat measurementsby ultrasound and computerized tomography.Int J Med;17:209-214. 1993

36. Brörntorp P. International Texbook of Obesity Türkçe, 1. Bask ı, And Yay ınc ıl ık,İstanbul, 2002

37. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. Diabetes 2001 Aug;50(8):1714-9.

38. Guagnano MT, Manigrasso MR, Capani F, Davi G. [The "problem obesity":viewpoint of the internist]. Ann Ital Chir 2005 Sep;76(5):407-11.

39. Keller KB, Lemberg L. Obesity and the metabolic syndrome. Am J Crit Care2003 Mar;12(2):167-70.

40. Kopelman PG, Dunitz M. Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 2003.

41. Barkeling B, Rıssner S, Bjorvell H. Effects of a high- protein meal(meat) and a high – carbonhydrate meal(vegetarian) on satiety measured by automated computerized monitoring of subsequent food intake motivation to eat and food preferences. Int J Obes 1990; 14: 743-751.

42. Gürdağ M. Şişmanlığın tedavisinde kullanılan bilimsel diyetler. Sendrom 1993; 5: 86- 93.

43. Korugan Ü, Damcı T, Özbey N, Özer ME. Klinik Obezite .1. baskı. Argos iletişim. 2000.S 6171.

44. Rolls BJ, Shide DJ, Thorwart ML, Ulbrecht JS. Sibutramine reduces food intake in non- dieting woman with obesity. Obesity research 1998; 6: 1-11.

45. Lean ME. Sibutramine: a review of clinical efficacy. Int J Obez Relat Metabolic Disord 1997; 21(Suppl I): 30- 36.

46. Low AK, Bauldin MJ, Sumrall CD, Loustalot FV, Land KK. A Clinician's approach to medical management of obesity. Am J Med Sci 2006; 331: 175-182.

47. Guerciolini R. Mode of action of orlistat. Int J Obes Relat Metab Disorder 1997;21(suppl.3): S12-S23.

48. Hollander P, Elbein SC, Hirsch IB. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 1998; 21: 1288- 1294.

49. Zhi J, Melia AT, Eggers H. Review of limited systemic absorbtion of orlistat, alipase inhibitor, in healthy human volunteers. J Clin Pharmacol 1995; 35: 1103- 1108.

50. Hellerstein MK, Parks EJ. Obesity and Overweight. In: Gardner DG, Shobeck D; eds. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 8 th ed. New York; Mc Graw Hill; 2007. P796- 816

51. Cadiere GB, Bruyns J, Himpens J, et al. Laparoscopic gastroplasty for morbid obesity. Br J Surg 1994;81:1524.

52. Pories WJ.J Clin Endocrinol Metab. 2008 Nov;93(11 Suppl 1):S89-96

53. Mason EE, Ito C. Gastric bypass. Ann Surg 1969;170:329-339.

54. Printen KJ, Mason EE. Gastric surgery for relief of morbid obesity. Arch Surg 1973;106:428-431.

55. Belachew M, Legrand MJ, Defechereux TH, et al. Laparoscopic adjustable silicone gastric banding in the treatment of morbid obesity. A preliminary report. Surg Endosc 1994;8:1354-1356.

56. Melinek J, Livingston E, Cortina G, Fishbein MC. Autopsy findings following gastric bypass surgery for morbid obesity. Arch Pathol Lab Med 2002; 126: 1091-1095

57. Okmeydanı Tıp Dergisi 30(Ek sayı 1):60-65, 2014 doi:10.5222/otd.supp1.2014.060, Fazıl Sağlam, Hakan Güven, Obezitenin Cerrahi Tedavisi

58. Zengin K, Sen B, Ozben V, Taskin M. Detachment of the connecting tube from the port and migration into jejunal wall. Obes Surg 2006 ; 16: 206-207

59. Alan A.S, Mohamed H.E, Michael K.M. Bariatric Surgery: The Past, Present, and Future. 2008.

60. Mittermair RP, Obermüller S, Perathoner A, Sieb M, Aigner F, Margreiter R. Results and complications after Swedish adjustable gastric banding-10 years experience. Obes Surg 2009; 19: 1636-164

61. http://www.obezitecerrahisi.com.tr/makale/5/103/SADI-S-tek-anastomozlu-duodenal-switch#.VMZn2NKsXIc Kasım..2014

62. Kuzmak LI, Rickert RR. Pathologic Changes in the Stomach at the Site of Silicone Gastric Banding. Obes Surg 1991 ;1: 63-68

63. Sanchez SR, Masdevall C, Baltasar A, Martínez BC, García RGA, Ponsi E, Sanchez PA, Vesperinas G, Del Castillo D, Bombuy E,Duran EC, Ortega L, Ruiz de AJC, Baltar J, Maruri I, Garcıa BE, Torres A. Short and Mid-term Outcomes of Sleeve Gastrectomy for Morbid Obesity: The Experience of the Spanish National Registry. Obes Surg 2009; 19: 1203-1210.

64. Menenakos E, Stamou K, Albanopoulos K, Papailiou J, Theodorou D, Leandros E. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Performed with Intent to Treat Morbid Obesity: A Prospective Single-Center Study of 261 Patients with a Median Follow-up of 1 Year. Obes Surg 2010; 20: 276-282.

65. Marceau P, Hould FS, Simard S, Lebel S, Bourque RA, Potvin M, Biron S. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. World J Surg 1998; 22: 947-954

66. Weiner RA, Weiner S, Pomhoff I, Jacobi C, Makarewicz W, Weigand G. Laparoscopic sleeve gastrectomy influence of sleevesize and resected gastric volume. Obes Surg 2007; 17: 1297-1305

67. M. Talebpour and B. S. Amoli, “Laparoscopic total gastric vertical plication in morbid obesity,” Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques, vol. 17, no. 6, pp. 793–798, 2007.

68. Keller KB, Lemberg L. Obesity and the metabolic syndrome. Am J Crit Care 2003 Mar;12(2):167-70.

69. Aydın S. Ghrelin hormonunun keşfi: Araştırmaları ve klinik uygulamaları. Türk biyokimya Dergisi 2007; 32: 76-89.

70. Zhang F, Basinski MB, Beals JM, et al. Crystal structure of the obese protein leptin-E100. Nature 1997;387:206-209.

71. Gnt tıp klinik labaratuar testleri gastrin

72. Dursun AN. Küresel bir sorun olarak obezite. In: Björntorp P, editör. International Textbook of Obesity. İstanbul; And Yayıncılık; 2002. 1 -22.

73. Blackburn GL, Kanders BS. Medical evaluation and treatment of the obese patients with cardiovascular disease. Am J Cardiol 1987; 60: 55- 58.

74. Fischer JE, Yorgancı K. Morbid Obezite. In: JE Fischer, FW LoGerfo, JM Seeger, MP Callery, GP Clagett, DB Jones, MM Özmen, Y Erbil, E Dilektasli, M Aksoy, eds. Mastery of Surgery. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2011.p.962.

75. Ewing ve diğerleri.A Cost–Benefit Analysis of Bariatric Surgery on the South Plains Region of Texas.OBES SURG, 21:644–649, 2011. 116

76. Chang ve diğerleri. Cost-effectiveness of bariatric surgery: Should it be universally available? Maturitas 69, 230– 238, 2011.

77. Maklin ve diğerleri. Cost–utility of bariatric surgery for morbid obesity in Finland.British Journal of Surgery; 98: 1422–1429, 2011.

78. Philippe Topart , Guillaume Becouarn, et al: The single anastomosis duodenal switch modifications: a review of the current literature on outcomes. Surg Obes Relat Dis. 2017; 11:30214-9

79. Sánchez-Pernaute A , Rubio MÁ, Cabrerizo L, et al: Single-anastomosis duodenoileal bypass with sleeve gastrectomy (SADI-S) for obese diabetic patients. Surg Obes Relat Dis. 2015 ;5: 1092-8

80. Ashrafian H, le Roux CW. Metabolic surgery and gut hormones - a review of bariatric entero-humoral modulation. Physiol Behav 2009;97(5):620-31 .

81. Tip 2 diyabet ve üzerinde duodenojejunostomi ve sleeve gastrektomi etkisi gastrin Goto-Kakizaki sıçanlarda salgılanması. E Grong 1 , Arbo IB , Thu Tamam , Kuhry E , Kulseng B , Marvik R

82. Davis JC. The relation between the pancreatic alpha cells and certain cells in the gastric mucosa. J Pathol Bacteriol 1954; 67: 237-240

83. Konukoglu D, Uzun H, Firtina S, Cigdem Arica P, Kocael A, Taskin M. Plasma adhesion and inflammation markers: asymmetrical dimethyl-L-arginine and secretory phospholipase A2 concentrations before and after laparoscopic gastric banding in morbidly obese patients. Obes Surg2007; 17: 996

84. Wang Y, Liu J. Plasma ghrelin modulation in gastric band operation and sleeve gastrectomy. Obes Surg 2009; 19: 357-362

85. Wang HT, Lu QC, Wang Q, Wang RC, Zhang Y, Chen HL, Qian HX. Role of duodenum in regulation of plasma ghrelin level and body mass index after subtotal gastrectomy. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi 2008; 11: 436-439

86. Langer FB, Reza Hoda MA, Bohdjalian A, Felberbauer FX, Zacherl J, Wenzl E, Schindler K, Luger A, Ludvik B, Prager G. Sleeve gastrectomy and gastric banding: effects on plasma ghrelin levels. Obes Surg 2005; 15: 1024-1029

87. Dagogo JS, Fanelli C, Paramore D, et al. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans (abstract). Diabetes 1996;45:695-698.

88. Rosenbaum M, Libel RL, Hırsch J. Obesity. N Engl JMed 1997;337:396-407

89. Kennedy A, Gettys TW, Watson P, et al. The metabolic Significance of leptini nhumans: gender-based differencesin relation ship to adiposity, insülin

sensitivity, and energy expenditure. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:1293-1300.

90. Minerva Med. 2013 Jun;104(3):309-16. Plasma ghrelin, leptin, and orexin A levels and insülin resistance after laparoscopic gastric band applications inmorbidly obese patients. Cigdem Arica P[1], Kocael A, Tabak O, Taskin M, Zengin K, Uzun H

91. Regul Pept. 2005 Aug 15;130(1-2):7-13. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. Heinonen MV1, Purhonen AK, Miettinen P, Pääkkönen M, Pirinen E, Alhava E, Akerman K, Herzig KH.

92. Omentin changes following bariatric surgery and predictive links with biomarkers for risk of cardiovascular disease Marc Lapointe1, Paul Poirier1,2, Julie Martin1,2, Marjorie Bastien1,2, Audrey Auclair1,2 and Katherine Cianflone1,3

93. Price AB. The Sydney System: histological division. J Gastroenterol Hepatol.1991; 6: 209-22.

94. Oberhuber G, Stolte M. Gastric polyps: an update of their pathology and biological significance. Virchows Arch 2000; 437: 581-90.

95. Rattan J, Arber N, Tiomny E, Moshkowitz M, Chapsky Y, Baratz M, Rozen P, Gilat T. Gastric polypoid lesions-an eight-year study. Hepato-Gastroenterology 1993; 40: 107-9. 20.20. Elster K. Histologic classification of gastric polyps. Curr Top Pathol 1976; 63: 77-93.

96. Orlowska J, Jarosz D, Pachlewski J, Butruk E. Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. Am J Gastroenterol 1995; 90: 2152-9.

97. Gökşen Y. Mide duodenum hastalıkları, I: Değerli Ü, Bozfakioğlu Y, Editors. Cerrahi-2 "Gastrointestinal". 3.baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri 1990; 105-72

98. Mitomi H, Iwabuchi K, Amemiya A, et al: Immunohistochemical analysis of a case of gastritis cystica profunda associated with carcinoma development. Scand J Gastroenterol 1998;33:1226–1229.

99. Fonde EC, Rodning CB: Gastritis cystica profunda. Am J Gastroenterol 1986;81:459–464.

100. Littler ER, Gleibermann E: Gastritis cystica polyposa (gastric mucosal prolapse at gastroenterostomy site, with cystic and infiltrative epithelial hyperplasia). Cancer 1972;29:205–209.

101. Iwanaga T, Koyama H, Takahashi Y, et al: Diffuse submucosal cysts and carcinoma of the stomach. Cancer 1975;36:606–614.

102. Franzin G, Novelli P: Gastritis cystica profunda. Histopathology 1981;5:535–547.

103. Bechade D, Desrame J, Algayres JP: Gastritis cystica profunda in a patient with no history of gastric surgery. Endoscopy 2007;39(suppl 1):E80–E81.

104. Yamagiwa H, Matsuzaki O, Ishihara A, et al: Heterotopic gastric glands in the submucosa of the stomach. Acta Pathol Jpn 1979;29:347–350.

105. Park JS, Myung SJ, Jung HY, et al: Endoscopic treatment of gastritis cystica polyposa found in an unoperated stomach. Gastrointest Endosc 2001;54:101–103.

106. Wang TC, Dangler CA, Chen D, et al: Synergistic interaction between hypergastrinemia and Helicobacter infection in a mouse model of gastric cancer. Gastroenterology 2000;118:36–47.