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

RATLARDA FUNDEKTOMİNİN HİSTOPATOLOJİK BULGULARI VE METABOLİK HORMONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Nihat Buğdaycı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2020

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

RATLARDA FUNDEKTOMİNİN HİSTOPATOLOJİK BULGULARI VE METABOLİK HORMONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Nihat Buğdaycı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Osman Bilgin Gülçiçek
Tez Danışman Yardımcısı: Op. Dr. Talar Vartanoğlu Aktokmakyan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2020

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca tecrübeleri, bilgileri ve hayat felsefeleri ile yolumu aydınlatan ve değerli tecrübelerini bana aktaran klinik idari sorumlusu Op. Dr. Fatih ÇELEBİ'ye, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Doç.Dr. Rıza KUTANİŞ, Doç Dr. Erkan YAVUZ, Doç. Dr. Ali SOLMAZ'a, eğitim sürecimizden sorumlu Doç.Dr. Atilla ÇELİK ve Prof.Dr.Mustafa TURAN'a,

Gerek uzmanlık tezimin hazırlığında gerekse asistanlık eğitimimde ve akademik çalışmalarımda desteğini bir an olsun esirgemeyen çok sevgili başasistanım Doç.Dr.Osman Bigin GÜLÇİÇEK'e,

Bu zorlu ve uzun yolda üzerimde emeği olan İstanbul Bağcılar Eğitim veAraştırma Hastanesi Genel Cerrahi Klinik Başasistanlar'ından Op.Dr.Candaş ERÇETİN, Op. Dr. Hakan YİĞİTBAŞ, ve klinik uzmanlarımız Op. Dr. Önder ÖNEN, Op. Dr.Veli MAVİ, Op. Dr. Gülçin ERCAN, Op. Dr. Selami KARACA, Op. Dr. Mehmet Ali GÜRSOY, Op. Dr. Eyüp SEVİM, Op. Dr. Aydın ZİLAN, Op.Dr. Nadir Adnan HACIM, Doç. Dr. Nuri OKKABAZ, Op. Dr. Serhat MERİÇ'e

Bu çetrefilli yolda bana bilgilerini aktararak yol gösteren kıdemlilerim Op. Dr. Kamil Özdoğan, Op Dr. Onur Olgaç KARAGÜLLE, Op. Dr. Merve TOKOÇİN, Op. Dr. Sinan ARICI, Op. Dr Aytaç BİRİCİK, Op. Dr. Hüseyin ÇAYÖREN, Op Dr. Elif Gür BİNBOĞA ve Op. Dr. Rümeysa İLBAR'a

Bu emek isteyen zorlu yolda bana yoldaş olan sevgili kıdemlim Op. Dr. Talar Vartanoğlu AKTOKMAKYAN'a ve aile gibi gördüğüm sevgili asistan kardeşlerim Dr. Orxan VALİYEV, Dr. Mehmet Alim TURGUT, Dr. Fikret ÇALIKOĞLU, Dr. Haşim Furkan GÜLLÜ, Dr. Yunus Emre AKTİMUR, Dr. Alparslan SAYLAR, Dr. Ahmet Güray DURMAZ ve Dr. Zeynep TÜRKOĞLU ve Dr. Ahmed SALHAD'a,

Emeklerini yadsıyamayacağım hemşire ve personelarkadaşlarıma,

Tez çalışmamda emeği geçen Patoloji bölümünden Dr. Tuğçe ÇAY'a ve Biyokimya bölümünden Dr. Ayşegül GÜNEŞ'e,

Zorlu asistanlık sürecimde her zaman yanımda olan dostum Yalçın YILMAZ'a

Hayallerime kavuşmamı sağlayan, bugünleri görmemde büyük emekleri olan ve ölçülemez özverilerde bulunan, tüm hayatım boyunca arkamı döndüğüm her an arkamda bulduğum maddi ve manevi destekçilerim sevgili

Annem Elif, Babam Murat BUĞDAYCI'YA

Sonsuz teşekkürlerimi borç bilirim.

Dr. Nihat BUĞDAYCI

Eylül - 2020

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **iii**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **vi**

GRAFİKLER DİZİNİ ..... **vii**

KISALTMALAR ..... **viii**

ÖZET ..... **x**

ABSTRACT ..... **xii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2.1. Tanım 2

2.2. Epidemiyoloji 3

2.2.1. Dünyada Obezite 3

2.2.2. Türkiye'de Obezite 4

2.3. ETİYOLOJİ 5

2.3.1. Beslenme Regülasyon Bozukluğu: 5

2.3.2. Psikojenik Şişmanlık 6

2.3.3. Nöroendokrin Nedenler: 6

2.3.4. Genetik Faktörler 6

2.4. Obezite patogenezi 7

2.5. Obez hastalarda tanı ve değerlendirme 10

2.5.1. Anamnez 11

2.5.2. Fizik muayene 12

2.5.3. Antropometrik Ölçümler 13

2.5.4. Laboratuvar Yöntemleri 14

2.6. Tedavi 15

2.6.1. Tıbbi beslenme tedavisi 15
2.6.2. Egzersiz 16
2.6.3. Bilişsel davranışçı terapi 17
2.6.4. Farmakolojik tedavi 17
2.7. Obezitenin Cerrahi Tedavisi 18
2.7.1. Malabsorptif Teknikler 20
2.7.2. Restriktif Teknikler 21
2.7.3. Kombine Teknikler 23
2.8. Bariatrik Cerrahi Komplikasyonları 26
3. GEREÇ VE YÖNTEM 28
3.1. Ameliyat Tekniği 28
3.2. Biyokimyasal Analiz 30
3.3. Histopatolojik Analiz 31
3.4. İmmünohistokimyasal Değerlendirme 31
3.5. İstatistiksel Değerlendirme 31
4. BULGULAR 32
4.1. Kilo kaybı sonuçları 32
4.2. Biyokimyasal Analiz Sonuçları 32
4.3. Histopatolojik Analiz Sonuçları 34
4.4. İmmünohistokimyasal Analiz 35
5. TARTIŞMA 38
6. SONUÇ 44
7. KAYNAKÇA 45
8. EKLER 51
EK-1: Etik Kurul Kararı 51
9. TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3) 52

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Biliopankreatik Diversiyon 20
Şekil 2: Gastrik Balon 21
Şekil 3: Gastrik Pacing 21
Şekil 4: Ayarlanabilir Gastrik Bant 22
Şekil 5: Sleeve Gastrektomi 22
Şekil 6: Gastrik Plikasyon 23
Şekil 7: Roux-en-y Gastrik By-pass 24
Şekil 8: Duodenal switch 24
Şekil 9: SADI-S 25
Şekil 10: Mini Gastrik By-pass 26
Şekil 11: Batın orta hat insizyonu 29
Şekil 12: Fundektomi İşlemi 29

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: VKİ'ne göre obezite sınıflaması 3
Tablo 2: Obezite etiyolojileri 5
Tablo 3: Enerji alımını arttıran ve azaltan moleküller 10
Tablo 4: Obez hastalarda anamnez özellikleri 11
Tablo 5: Vücut bileşenlerini belirlemede kullanılan yöntemler 13
Tablo 6: Obezitede tedavi seçenekleri 15
Tablo 7: Fiziksel etkinlik düzeyleri 16
Tablo 8: Bariatrik cerrahinin erken ve geç dönem komplikasyonları 27
Tablo 9: Kilo kaybı sonuçlarının istatistiksel analizi 32
Tablo 10: Gastrin hormonunun istatistiksel analizi 33
Tablo 11: Ghrelin Hormonunun İstatistiksel Analizi 33
Tablo 12: Leptin hormonunun istatistiksel analizi 34
Tablo 13: Histopatolojik sonuçların istatistiksel analizi 34
Tablo 14: Gastrin immünohistokimyasal analiz sonuçları 35
Tablo 15: Ghrelin immünohistokimyasal analiz sonuçları 36
Tablo 16: Leptin immünohistokimyasal analiz sonuçları 37

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Yaş grubu ve cinsiyete göre obezite prevelansının değişimi..... 4
Grafik 2: Ameliyat öncesi ve sonrası çalışma gruplarının ağırlık düzeyleri..... 32

KISALTMALAR

MGB : Mini Gastrik By-pass

FH : Foveolar Hiperplazi

KGD : Kistik Glandülar Dilatasyon

F : Fibrozis

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

VKİ : Vücut Kitle Indeksi

TÜİK : Türkiye İstatistik Kurumu

TSA : Türkiye Sağlık Araştırması

PPAR-γ : Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör-Gama

TBSA : Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması

ECL : Enterokromafin benzeri

TNF-α : Tümör Nekrozsi Faktör Alfa

CCK : kolesistokinin

EWL : Excess weight loss

HT : Hipertansiyon

KVH : Kardiyovasküler Hastalık

OSAS : Obstrüktif Sleep Apnea Sendromu

PKOS : Polikistik Over Sendromu

NAFLD : Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

USG : Ultrasound

BT : Bilgisayarlı Tomografi

MRG **:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

BİA **:** Biyoelektriksel İmpedans Analizi

DEXA **:** Dual Enerji X ışını Absorpsiyometri

AKŞ **:** Açlık Kan Şekeri

TK **:** Total Kolesterol

LDL-K **:** Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol

TG **:** Trigliserid

GLP-1 **:** Glukagon Benzeri Peptid-1

NO **:** Nitrik Oksit

LGP **:** LaparaskopikGastrik Plikasyon

LSG **:** Laparaskopik Sleeve Gastrektomi

RYGB **:** Roux-En-YGastrik By-pass

LAGB **:** Laparaskopik AyarlanabilirGastrik Bant

BPD **:** Biliopankreatik Diversion

DS **:** Duodenal Switch

SG **:** Sleeve Gastrektomi

GP **:** Gastrik Plikasyon

MAK **:** Minimum Alveolar Konsantrasyon

ÖZET

Giriş

Önlenebilir ölüm sebepleri arasında sigaradan sonra ikinci sırada yer alan obezite, günümüzün önemli sağlık problemlerinden biri haline gelmiştir. Yaşam tarzı değişikliği, egzersiz, diyet ve medikal tedavilerle üstesinden gelinmeye çalışılan bu hastalık için bu tedbirler çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle bariatrik prosedürlerin önemi ve kullanım sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Bariatrik cerrahide altın standart teknik için arayışlar hala devam etmektedir. Restriktif tekniklere bir alternatif olarak gösterilen fundektomi ameliyatı emilim kısıtlaması ve metabolik değişikliklere neden olmaktadır.

Amaç

Bu çalışmamızda ratlar üzerinde uyguladığımız fundektomi tekniğinin mide ve obezite metabolizması üzerinde etkili olan hormonlar ile yarattığı histopatolojik değişiklikleri ve kilo verme üzerine etkisini irdelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Winstar-Hannover cinsi ratlar, fundektomi ve kontrol grubu olmak üzere sekizerli iki gruba ayrıldı. Randomize olarak seçilen iki grup preoperative ve postoperative ağırlıkları ölçülerek ve otuzuncu günde biokimyasal olarak gastrin, ghrelin ve leptin düzeylerine bakılarak değerlendirildi. Hayvanların sakrifikasyon sonrası mideleri total olarak çıkarılarak histopatolojik incelemeye alındı.

Bulgular

Operasyon sonrası birinci ayda fundektomi grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı kilo kaybı gözlenmiştir.

Biyokimyasal olarak fundektomi grubunda gastrin ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ($p=0,05$) Öte yandan fundektomi grubunun ghrelin ve leptin ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. ($p=0,005$)

İmmünohistokimyasal sonuçlarda; fundektomi grubunun antrum ve proksimal mide bölümlerinde gastrin ortalamaları kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek

bulunmuştur. Ghrelin değerlendirmelerinde fundektomi grunun her üç bölgesinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüş izlenmiştir. Leptin sonuçları fundektomi grubunun antrum ve proksimal mide bölümlerinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Histopatolojik değerlendirmede; kistik glandular hiperplazi fundektomi grubunda proksimal midede orta düzey, foveolar hiperplazi antrumda hafif düzeyde, fibrozis ise antrum ve korpusta orta, proksimal midede ise yüksek düzeyde tespit edildi.

Tartışma ve Sonuç

Bariatrik cerrahide ideal teknik arayışı günümüzde hala devam etmektedir. Yeterli kilo kaybı sağlama, düşük komplikasyon oranı ve kolay öğrenme eğrisine sahip teknikler cerrahlar tarafından tercih edilmektedir. Fundektomi; kolay uygulanabilir ve kost efektif olması nedeni ile göze çarpmaktadır. Gerçekleştirdiğimiz bu hayvan deneyi modelinde elde edilen sonuçlar doğrultusunda kilo kaybı açısından fundektominin etkin bir yöntem olduğu tespit edilmiştir. Biyokimyasal ve histopatolojik verilere göre uzun sure sonunda yaratacağı değişiklikler gözlemlenmeye çalışılmıştır. Pilot bir çalışma olarak gerçekleştirdiğimiz bu hayvan deneyinin metabolik ve histopatolojik değişiklikleri aydınlatmak için önemli bir adım olacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Bariatrik Cerrahi, Fundektomi, Obezite

ABSTRACT

Introduction

Obesity, which ranks second among the preventable causes of death after smoking, has become one of today's important health problems. Exercise, diet and medical treatments are often inadequate for this disease, which is tried to be overcome with lifestyle changes. Therefore, the importance and frequency of use of bariatric procedures are increasing day by day. The search for the gold standard technique in bariatric surgery still continues. Fundectomy surgery, which is shown as an alternative to restrictive techniques, causes absorption restriction and metabolic changes.

Aim

In this study, we aimed to examine the histopathological changes caused by the fundectomy technique applied on rats by hormones that affect stomach and obesity metabolism and its effect on weight loss.

Materials and Methods

Winstar-Hannover rats were divided into two groups of eight as fundectomy and control groups. Two randomly selected groups were evaluated by measuring their preoperative and postoperative weights and biochemically measuring gastrin, ghrelin and leptin levels on day 30. After sacrification, stomachs of the animals were totally removed and taken for histopathological examination.

Results

Significant weight loss was observed in the fundectomy group in the first month postoperatively compared to the control group.

Biochemically, gastrin averages in the fundectomy group were statistically significantly higher than in the control group. ($p = 0.05$) On the other hand, the mean ghrelin and leptin levels of the fundectomy group were found to be statistically significantly lower than the control group. ($p = 0.005$)

In immunohistochemical results; The mean gastrin values in the antrum and proximal stomach parts of the fundectomy group were significantly higher than the control group. In ghrelin evaluations, a significant decrease was observed in all three regions of the fundectomy group compared to the control group. Leptin results were significantly lower in the antrum and proximal stomach parts of the fundectomy group compared to the control group.

In histopathological evaluation; in the fundectomy group, cystic glandular hyperplasia was moderate in the proximal stomach, foveolar hyperplasia was mild in the antrum, fibrosis was moderate in the antrum and corpus, and high in the proximal stomach.

Discussion and Conclusion

The search for the ideal technique in bariatric surgery still continues today. Techniques with adequate weight loss, low complication rate and easy learning curve are preferred by surgeons. Fundectomy; it stands out with its easy application and cost effectiveness. Fundectomy has been found to be an effective method in terms of weight loss in line with the results obtained in this animal experiment model we conducted. According to biochemical and histopathological data, the changes that fundectomy will cause after a long time have been observed. We think that this animal experiment, which we have conducted as a pilot study, will be an important step in elucidating metabolic and histopathological changes.

Keywords: Bariatric Surgery, Fundectomy, Obesity

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü tarafından önemli ölüm nedenlerinden biri olarak belirlenen obezite, tp 2 diyabet, hipertansiyon gibi komorbiditelere neden olarak morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. “Morbid Obez” tanımı, vücut kitle indeks (VKİ) 40 ve üstü olan bireyler için kullanılmaktadır. Yaşam tarzı modifikasyonu, diyet ve egzersize rağmen kilo kaybı sağlanamayan hastalarda obezite cerrahisi ön plana çıkmaktadır.

Restriktif obezite cerrahi yöntemlerinden biri olan fundektomi genellikle yetersiz sleeve gastrektomiye bağlı fundal cep gelişiminde komplikasyon cerrahisi olarak kullanılan ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir.

Bu çalışmamızda ratlar üzerinde uyguladığımız fundektomi tekniğinin, mide metabolizması ve obezite üzerinde etkili olan hormonlar ile histopatolojik değişiklikler üzerine olan etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

İnsanlık tarihi boyunca kilo almak ve kilolu görünmek bir sağlık ve zenginlik sembolü olarak görülmüştür. Günümüzde ise artan hayat standartları ve ilerleyen bilim sayesinde insan hayatını tehdit eden önemli bir öğe halini almıştır. (1) Latince "obessus" kelimesinden türemiş olan "obezite" iyi beslenmiş olan anlamına gelmektedir. Türkçe'de ise "şişman" kabarık anlamına gelen "şiş" kökünden türemiştir. (2)

Obezite vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin yağsız vücut kitlesine oranla artması ile karakterize olan kronik bir hastalıktır. Diğer yandan "morbid obezite" ise; bireyin yaşamını tehdit eden ve yaşam süresini kısaltan boyutlardaki obeziteyi tanımlamaktadır. (1) Obezite, başta kardiovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun bütün organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara hatta ölümlere yol açabilen önemli bir sağlık problemidir. Dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından en riskli on hastalıktan biri olarak kabul edilen obezitenin, yine aynı örgüt tarafından yürütülen son araştırmalarda kanserle yakın ilgisi olduğu belirlenmiştir. (1)

Obezitenin tanımlanmasında ve derecelendirilmesinde vücüt kitle indeksi (VKİ) kullanılmaktadır. Bazı kaynaklarda beden kitle indeksi (BKİ) olarak da kullanılan bu tabir (formül) olarak hesaplanır. Obezite aynı zamanda, vücut ağırlığının nüfus çalışmalarınca hesaplanan ideal vücut ağırlığından %20 fazla olması şeklinde de tanımlanmaktadır. 1991 yılında Dünya Sağlık Örgütü morbid obeziteyi, komorbid hastalıklarla birlikte VKİ'nin >35 olması veya komorbid hastalıklar olmaksızın VKİ'nin >40 olması olarak tanımlamıştır. Süper obez tanımı ise VKİ'nin >50 olan hastalar için kullanılmaktadır. (Tablo 1)

Tablo 1: VKİ'ne göre obezite sınıflaması

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

VKİ'nin doksanlı yılların başında kabul görmesine kadar bir çok ülke kendine özgü kriterler kullandığı için, obezite epidemiyolojisi hakkındaki çalışmalar sınırlıdır. VKİ'nin kabul edilmesiyle birlikte bu alanda çalışmalar hız kazanmıştır. Hayatın erken yıllarında obez olmak ile ilerleyen yaşlarda obezite gelişme olasılığı arasında net bir ilişki bulunmasa da bu konu ile ilgili veriler şu an için şüphelidir. (2) Bazı çalışmalarda erişkin yaşta obezite gelişen bireylerin 1/3'ünden azının çocukluk çağında obez oldukları tespit edilmiştir. (3)

2.2.1. Dünyada Obezite

Obezite ayrım gözetmeksizin tüm toplumlarda görülebilen bir sağlık sorunudur. NCD-RisC Grubu tarafından yapılan tahminlere göre Dünya genelinde 18 yaş ve üzeri yetişkin nüfusta, yaşa göre standardize edilmiş obezite prevelansı, 1975 yılında erkeklerde %3.2 ve kadınlarda % 6.4 iken; 2014 yılında sırasıyla %10.8 ve %14.8 e yükselmiştir. Morbid obezite erkeklerin %0.6'sında, kadınların ise %1.6'sında gözlenmiştir. (4)

WHO'nun tüm bölgelerinde kadınların obeziteye erkeklerden daha yatkın olduğu tespit edilmiştir. Fazla kilolu ve obezlerin prevelansı WHO'nun Amerika bölgesinde en yüksek saptanıp (%36 fazla kilolu, %26 obez), Güney Doğu Asya bölgesinde en düşük olarak saptanmıştır. (%11 fazla kilolu, %3 obez) (5)

Yetişkin obezite oranlarına paralel olarak çocukluk ve adelosan çağında da obezite sıklığı artmaktadır. WHO verilerine göre 1975 yılında 5-19 yaş grubu çocuk

ve adolesanların %1'den azı obez iken, bu oran 2016 yılında kızlarda %6, erkeklerde ise %8 e yükselmiştir. (6)

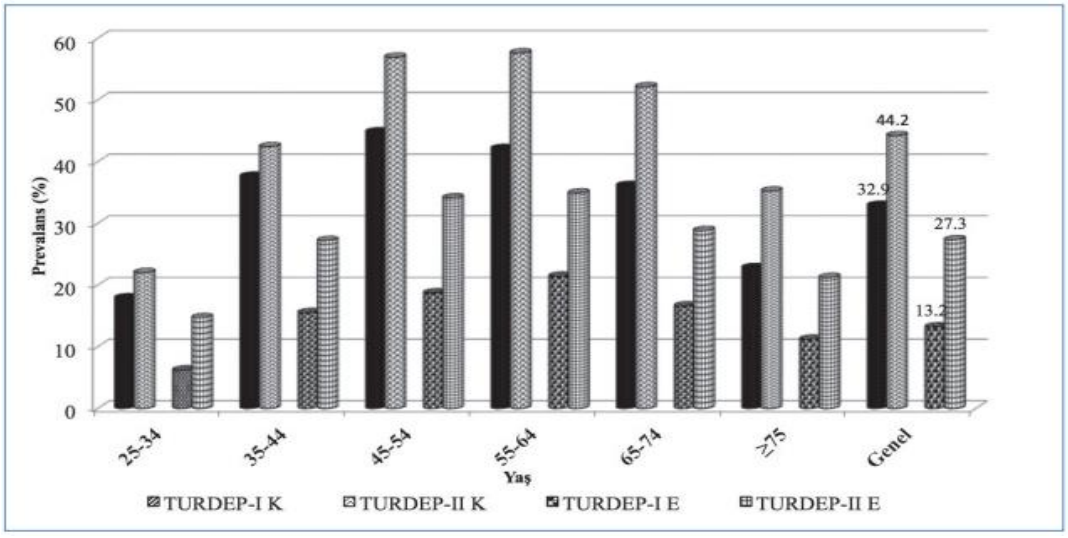
2.2.2. Türkiye'de Obezite

Ülkemizde yaşam tarzının değişmesiyle birlikte obezite, halk sağlığını tehdit eden bir sorun haline gelmiştir.

WHO'nun 2008 verilerine göre Türkiye'de 20 yaş üzeri fazla kilolu ve obez erkek prelevansı sırasıyla %38 ve %21.7 iken bu oranlar kadınlarda sırasıyla %30.1 ve %34'tür. (7)

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 'nun hazırladığı 2014 Türkiye Sağlık Araştırması (TSA) verilerine göre toplumdaki 15 yaş ve üzeri yetişkin nüfusun %33.7'si fazla kilolu ve %19.9'u ise obezdir. Kadınlarda fazla kilolu olma durumu erkeklere göre daha yüksekken (%38.3/%29.3); obez olma durumu erkeklerde daha yüksektir (%24.5/%15.3). 2016 verilerinde ise toplumun %34.3'ü fazla kilolu ve %19.6'sı obez olarak belgelenmiştir. (8)

Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) verilerinde Türkiye'de 19 yaş üstü insanlarda yapılan çalışmalar sonucunda %34.6 fazla kilolu ve %30.3 obez vatandaş tespit edilmiştir. TBSA'nın 2017 çalışmalarının verileri henüz sonuçlanmamıştır. (9)



Grafik 1: Yaş grubu ve cinsiyete göre obezite prevelansının değişimi (Obezite tanı ve tedavi klavuzu 2019)

2.3. ETİYOLOJİ

Tablo 2: Obezite etiyolojileri (7)

<table>
<tr><td>1. Genetik</td><td>3. Beslenme Alışkanlıkları</td></tr>
<tr><td>2. Çevreve Sosyo-Ekonomik Nedenler</td><td>4. Psikolojik Nedenler:
Bulumia/Nervosa</td></tr>
<tr><td>5.Endokrin Nedenler
A) Cushing Sendromu
B) Hipotiroidi
C) Hipotalamus Hastalığı
D) Polikistik Over Hastalığı (PKOS)
E) Hipogonadizm
F) Büyüme Hormonunun Eksikliği
G) İnsülinoma
H) Tip II DM</td><td>6. Sendromlar
A)Prader-Willi Sesendromu
B) Frochlich Sendromu
C) Laurance-Moon-Bardet Sendromu
D) Carpentersendromu
E) Alstrom-Halgren Sendromu
F) Cohen Sendromu</td></tr>
<tr><td colspan="2">7. İlaçlar
A) Antipsikotik Ajanlar : Fenotiazinler, Olanzapin, Klozapin, Risperidonlithium
B) Antidepresan Ajanlar : Trisiklikler, Monoamin Oksidaz İnhibitorleri, Selektif Serotonin Geri Alıminhibitorleri, Mirtazapin
C) Antiepileptikler : Gabapentin, Sodyum Valproat, Karbamazapin,
D) Steroid Hormonlar : Kortikosteroidler, Progestasyonel Steroidler
E) Antidiabetik Ajanlar : İnsulin, Sulfonilüreler, Tiazolidindionlar
F) Antihipertansifler : Beta Vealfa-1 Adrenerjik Reseptör Blokerleri
G) Antihistaminikler : Siproheptadin</td></tr>
</table>

Genel olarak bakıldığında obeziteye sebep olan tüm etiyolojik nedenlerin ortak noktası alınan kalorinin ihtiyaç olunan kaloriden fazla olmasıdır. Gebelik, büyüme evresi gibi enerji ihtiyacının arttığı durumlarda, veya yaşlanma gibi metabolizmanın yavaşladığı durumlarda bu enerji dengesini kurabilmek daha büyük bir önem taşır. Aşağıdaki tabloda obezite nedenleri gösterilmiştir.

2.3.1. Beslenme Regülasyon Bozukluğu:

Normalde yemek yeme hızı, vücuttaki karbonhidrat ve yağ depolarıyla düzenlenmektedir. Normal insanlarda bu depolar optimal düzeyi aştığı taktirde aşırı depolanmayı önmelem amacıyla beslenme hızı azaltılmaktadır, fakat obez kişilerde bu gerçekleşmez. Obez kişilerde besin alımı vücut ağırlığının çok üzerine çıkmadığı

sürece azaltılmaz. Bu durum ya düzenlemeyi etkileyen psikolojik faktörlerden ya da düzenleyici sistemin anormalliklerinden kaynaklanabilir. (10)

2.3.2. Psikojenik Şişmanlık

Şişmanlığın en sık sebeplerinden biri de uzun zamandır süregelen sağlıklı beslenmenin günde üç öğün olması düşüncesidir. Oysa sağlıklı beslenmede esas olan temel üç öğünün, çok fazla olmayan ara öğünlerle desteklenmesidir. Psikolojik stres durumlarında da insanlar yemek yemeyi gerilimden kurtulmak için bir çare olarak görmektedir. (10)

2.3.3. Nöroendokrin Nedenler:

Nöroendokrin nedenler, obezite etiyolojisinde en az görülenler olmakla birlikte, altta yatan patolojinin düzeltilmesi sonrasında kilo verme başladığı için oldukça önemlidir. Hipotalamusun ventro-medial çekirdeklerindeki lezyonlar hayvanda aşırı yemek yeme sonucu şişmanlığa neden olur. Bu lezyonlar aynı zamanda aşırı insülin yapımına da neden olur. İnsülin ise yağ depolanmasına neden olur. Hipotalamik bölge ile ilişkili olan hipofiz adenomlu hastalarda da yemek yemeye olan eğilim artmaktadır. Bu bölgeyi etkileyen tümörlerde insanlarda hipertrofik tipte obezite gözlenmektedir. (11)

İştahı etkileyen merkezlerden bir diğeri amigdala ve frontal kortekstir. Amigdaladaki lezyonlara göre iştahın arttığı ve azaldığı yerler tespit edilmiştir. Amigdalanın her iki taraflı zarar görmesine bağlı en önemli etki besinlerin türünü ve kalitesini ayırt edememektir. Hipotiroidide de katabolik etkinliğin azalması ve miksödem oluşmasıyla birlikte kilo alımı gerçekleşir. (11)

2.3.4. Genetik Faktörler

Obezitenin nedenleri genetik açıdan incelendiğinde bu hastalığa yakalananların yaklaşık %30'unun ebeveynlerinin birinde veya her ikisinde obeziteye rastlanmıştır. Tek yumurta ikizlerinde de konkordans oranı yüksek bulunmuştur.

Obezitenin genetik yönü ile ilgili yaplan çalışmalarda OB geninin obezite ile olan ilgisine sıklıkla değinilmiştir. OB genine yönelik çalışmalarda, OB geni bulunmayan farelerin şişmanlıkla ve yüksek yağ içerikli diyetle yakından bağlantılı olan tip 2 diyabetin belirtilerini göstererek şişmanladıkları ve ne kadar yerse yesinler doymadıkları gözlemlenmiştir. (12)

Nadir olmakla birlikte kimi olgularda tek gen mutasyonuna bağlı obezite vakaları görülmüştür**.** 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 (13)

2.4. Obezite patogenezi

Obezitede enerji alımındaki artış ve enerji harcanması arasındaki denge bozulur. Bu dengeyi sağlayan bazı faktörler vardır. Beslenme davranışı, termogenez ve ölçüyü belirleyen merkezi sinir sistemindeki mekanizmalar ve bunları yöneten yağ dokusundan beyine gelen sinyallerdeki bozukluk obezitenin asıl sebebi olarak düşünülmektedir. Enerji dengesinin düzenlenmesi ve yağ depolarının oluşmasından genetik etmenler ve çevresel faktörler sorumludur. Adipoz dokudaki artma ve azalmalar da iştah merkezini uyaran faktörlerdendir.

İnsan vücudunda beyaz, bej ve kahverengi olmak üzere üç çeşit yağ dokusu vardır. Enerji depolanmasından beyaz yağ dokusu, enerji harcanmasından ise kahverengi yağ dokusu sorumludur. Bej yağ doku ise kahverengi kadar olmasa da bir miktar termojenik etkiye sahiptir. Bu dokulardaki artmayı ve azalmayı beyine bildiren sinyaller mevcuttur. (14)

Anoreksijenikler (enerji alımını azaltan moleküller)

Gastrin, duodenum ve antral G hücreleri tarafından salınan bir hormondur. Enterokromofin benzeri hücrelerden histamin salınımını arttırır ve asit salınımını stimüle eder. (15)

Leptin, plazmadaki salınmış hali gıda alımını azaltan bir hormondur. Leptin gen mutazyonlar ve yetmezliği morbid obezite ile ilgilidir. İnsan leptin rekombinant uygulamaları obezite tedavisinde iyi sonuçlar vermektedir. (16)

α-melanosit stimüle edici hormon, POMC geni üretimi esnasında ortaya çıkar. POMC ekspresyonu leptin ile uyarılıren, açlık halinde ve leptin yokluğunda baskılanmaktadır.α-melanosit stimüle edici hormon gıda alımını belirgin olarak baskı altına alır. (17)

Kokain ve Amfetamin Regulated Transcript; santral yol ile uygulandığında gıda alımını belirgin şekilde azaltır. Antikorları sayesinde de beslenmeyi provoke eder. (18)

Kortikotropin salgılatan hormon, dopamin, serotonin, histamin, bombesin, nöromedin U, kolesistokinin, glukagon, glukagon benzeri peptid-1, peptid YY3-36 ve enterostatin besin alımını baskılayan diğer sitokinlerdir. (19)

Oreksijenikler (enerji alımını arttıran moleküller)

Oreksijenik maddelerin belki de en önemlisi mide fundus bölümünün mukozasındaki spesifik enterokromaffin hücreler tarafından salınan Ghrelindir. Mide harici başka yerlerde de salgılanan bu hormon 28 amino asitli lipofilik peptitlerden oluşmuştur. Ghrelin hormonun sentezlendiği diğer yerler, hipotalamus, hipofiz, tiroid bezi, tükrük bezi, böbrekler, kalp, pankreas, akciğer plasenta, gonadlar, santral sinir sisemi ve memedir. Ghrelin etkisini üç farklı mekanizma ile gösterir. Bunlardan birincisi, direkt olarak arkuat nükleusa ve benin diğer kısımlarına geçerek iştahı arttırmasıdır. İkinci yolda başrolde periferde salınan ghrelin mevcuttur. Periferik ghrelin vagal afferent nöronları uyararak büyüme hormonu salgılatıcı reseptör ekspresyonunu arttır, bu uyarı solitar nükleus üzerinden hipotalamusu uyarır. Üçüncü yolda ise ghrelin, direkt olarak arkuat nükleusta bulunan Nöropeptid Y'yi uyarır. Dolaşımda bulunan Ghrelin'in yaklaşık %70'i mide mukozasından, kalanı da periferik dokulardan salgılanır. (20)

Oreksin-A ve **Oreksin-B** ratların hipotalamusunda bulunan 2 adet peptitdir. Gelişmekte olan obezite karşıtı ilaçlarda kullanılmaya başlanmıştır. (19)

Nöropeptid Y santral ve periferik sinir sisteminde bolca bulunan bir polipeptittir. Açlık hali, egzersiz sonrası ve yüksek enerjili madde kaybı gibi durumlardan sonra iştah arttırıcı ve enerji depolayıcı etkisi mevcuttur. (19)

Melanosit Konsantre Edici Hormon, açlık durumunda konsantrasyonu artan bir nöropeptittir. Bu hormonun farelere intraserebral olarak uygulanması sonucu farelerde besin alımı artarken, yokluğunda kilo kaybı yaşandığı görülmüştür. (17)

Adinopektin yağ hücrelerinden salınan bir protein monomeridir. Fareler üzerinde yapılan çalışmalar sonrasında bu hormonon trigliserit miktarını ve aynı zamanda insülin direncini azaltabileceği tespit edilmiştir. (21)

İntelektin (Omentin), obezlerde plazma seviyeleri azalan bir hormondur. Obez hastalarda yüksek derecede bulunan Leptin gibi maddelerle intelektin düzeylerinin ters orantılı olduğu görülmüştür. Obezite ile birlikte görülen diğer hastalıklarda da intelektin seviyeleri normal çalışma gruplarına göre daha düşük gözlenmiştir. Tam tersi olarak da kilo kayıpları sonrasında intelektin seviyelerinde artış gözlenmiştir. (22)

Apelin adiposilerden salınan bir diğer peptittir. Obezite varlığında plazma apelin seviyelerinde artış gözlenir. (23)

Resistin, insüline olan direncinden mütevellit adını alan bir polipeptittir. Obezite hastalarında plazmadaki resistin oranı artış göstermektedir. Obez ratlarda yapılan bir çalışmada anti-resistin ile uygulanan diyette farelerde insülin hareketlerinin iyileştiği ve kan şekerinin regüle olduğu tespit edilmiştir. (24)

Triptofan, glikoz, kortikosteroidler, Nitrik Oksid, Agouti ilişkili Protein, Galanin, Opioid Peptidler ve kannabinoidler beslenmeyi ve iştahı indükleyen maddeler arasındadır. Aşağıda tabloda anoreksijonik ve oreksijonik maddeler bir arada toplanmıştır.

Tablo 3: Enerji alımını arttıran ve azaltan moleküller

İştahı Azaltan Moleküller (Enerji Alımını Azaltan Moleküller)	İştahı Arttıran Moleküller (Enerji Alımını Arttıran Moleküller)
1. Leptin	1. Ghrelin
2. α-MelanositStimuleEdiciHormon(A-Msh)	2. Oreksin A ve B
3. Kokain ve Amfetamin Düzenleyici Transkript	3. Nöropeptid-Y
4. Kortikotropin SalıvericiFaktör	4. Agouti-İlişkili Protein
5. Seratonin	5. Melanosit KonsantreEdici Hormon
6. Dopamin	6. Adiponektin
7. Histamin	7. Galanin
8. Bombesin	8. Galanin Benzeri Peptid
9. Nörotensin	9. Opioid Peptidler
10. Nöromedin U	10. Kannabinoidler
11. Kolesistokinin	11. Nitrik Oksit
12. Glukagon	12. Kortikosteroidler
13. Glukagon Benzeri Peptid-1	13. Glikoz
14. Enterostatin	14. Triptofan
15. Peptid Yy3-36	15. L-ArjininYağ Asitleri

2.5. Obez hastalarda tanı ve değerlendirme

Obezite ülkemizde çok yaygın bir sağlık sorunu olduğu halde, obezite ile bütüncül olarak ilgilenen çok az sayıda merkez bulunmaktadır. Bunun yanında hala bazı sağlık çalışanları için obezite bir hastalık olarak değil, hastaların iradesiz oluşundan kaynaklanan bir durum olarak kabul edilmektedir. Bu sebeplerden dolayı obezite hastalığının multifaktöriyel patogenizinin farkında olunmalı ve hastalara da bireysel olarak yaklaşmak gerekmektedir.

Bir obezite hastasının bilinçli bir şekilde tedavi edilmesi ve uzun süreli kilo kontrolünün sağlanabilmesi için alışkanlıkları, yaşadığı çevrenin koşulları, obezitenin gelişim öyküsü, daha önceki zayıflama girişimleri gibi pek çok faktör detaylı olarak sorgulanmalıdır. Hastanın tıbbi durumu, psikolojik ve sosyokültürel durumu, komorbid hastalıkları ve kilo artışıına neden olabilecek ilaçları sorgulanmalıdır. Başarılı ve sürdürülebilir bir program ancak bu işlemlerden sonra ortaya konabilir. (25)

2.5.1. Anamnez

Hastanın obezite sorunu ile ilglili geniş bir anamnez alınmalıdır. Bu anamnezde hastanın alışkanlıkları, yaşadığı sosyal çevre, obezitenin öyküsü, önceki zayıflama girişimleri gibi konular enine boyuna sorguanmalıdır. Obeziteye neden olabilecek faktörler ve eşlik eden hastalıklar gözden geçirilmelidir. Hastanın aldığı ilaçlar sorgulanmalıdır. Yeme bozukluğu ve depresyon her obez hastada incelenmelidir. (26)

Hastanın anamnezinde bizi doğru sonuca götürecek en önemli faktörlerden biri hastanın beslenme öyküsüdür. Hastanın geçmişinde kilo verme girişimleri var ise bunlar sorgulanmalı, başarılı olup olamadığı, eğer başarısızlık söz konusu ile bunun nedenleri not edilmelidir. Hastanın yemek yeme zamanları, sıklığı, tüketilen gıdaların çeşitleri, ev dışında daha çok nerelerde yemek yediği gibi faktörler de anamneze eklenmelidir. (26)

Tablo 4: Obez hastalarda anamnez özellikleri

Tıbbi Öykü Alımı ve Sistemlerin Gözden Geçirilmesi
Yaş, cinsiyet, ırk, etnik köken
Obeziteye eşlik eden hastalıklar (osteoartrit, uyku apne sendromu, tip 2 DM, hipertansiyon
Obezitenin öyküsü; çocukluk, gençlik, evlilik öncesi ve sonrası, doğum sonrası ağırlıkları
Yeme bozuklukları (binge eating, bulimia, gece yeme)
Mental stres (fiziksel, mental, seksüel suistimal vb.)
Uyku düzeni
İlaç veya gıda alerjisi
Kilo artışına sebep olabilecek ilaçlar
Aile Öyküsü
Obez / kilo fazlalığı olan aile bireyleri
Obeziteye neden olan veya obeziteyle seyreden genetik hastalıklar
Sosyokültürel Durumu ve Alışkanlıkları
Medeni durumu
Mesleği
Gıdaları kimin seçtiği ve alışverişi kimin yaptığı, yemeğini kimin pişirdiği vb.
Yaşam ortamı, kimlerle birlikte yaşadığı, yemeğini evde mi dışarıda mı yediği
Sağlıklı beslenme ve fiziksel aktiviteye ulaşılabilirlik durumu
Beslenme şeklini etkileyebilecek ekonomik koşulları
Yaşadığı coğrafi bölgenin özellikleri
Obezitesini etkilediğini düşündüğü sosyal olaylar ve obezojenik yaşam tarzı
Sigara, alkol alımı, madde bağımlılığı
Egzersiz alışkanlığı (egzersiz süresi, şiddeti ve sıklığı)

Obezite hastalarında sıklıkla gözlenen yeme davranış bozuklukları sorgulanmalı ve saptandığında tedavi edilmelidir. Eğer böyle bir bozukluk varsa, tedavi olmadıkça obezite tedavisinde başarılı olmak mümkün değildir. Bu hastalarda en çok gözlenen yeme bozuklukları bulumia nervoza, gece yeme sendromu ve "binge eating" de denilen tıkanırcasına yeme bozukluğudur.

Bulimia nervosa oldukça fazla yemek yeme sonrasında takip eden kendini kusturma, laksatif kullanımı, diüretik kullanımı, ekstra egzersiz yapma, aç kalma ve çok sıkı diyet yapma gibi davranış dönülerinin seyrettiği bir durumdur. Gece yeme sendromu yaşayan hastalarda gece uykudan yemek yemek için uyanıp sonra tekrar uyuma, yemek yemeden uyuyamama tipiktir. Tıkanırcasına yeme sendromu da obezlerde en sık rastlanan yemek davranış bozukluğudur. Haftada bir defadan daha sık olmak üzere ve en az üç ay süresince devam eden aşırı miktarda yeme atakları ile karakterizedir. (25)

Obezite hastalarında en sık görülen duygu durum bozukluğu major depresyondur, bu sebeple obez her hastada mutlaka depresyon taraması yapılmalı ve gereklilik durumunda tedavi başlanmalıdır. (27)

Anamnezde bir diğer atlanmaması gereken unsur da fiziksel aktivite sorgulamasıdır. Bu sorgulamada hastanın daha önceki spor geçmişi, başarı ve başarısızlıkları, düzenli egzersiz yapıp yapmadığı, sağlığının hangi egzersizler için uygun olduğu, kas iskelet sistemi ve diğer hastalıkları sorgulanmalıdır. (28)

2.5.2. Fizik muayene

Hastanın sistemik olarak fizik muayenesi geniş şekilde yapılmalıdır. Bu muayenede gerekli olan bazı ölçümler;

-Kilo-Boy ölçümleri

-VKİ hesaplanması

-Bel çevresi ölçümü

-Boyun çevresi ölçümü

-Kan basıncı, nabız ölçümü

-Akantozis nigrikans gibi insülin direncinde görülen bulguların tayini

-Sistemik fizik muayene (obezite ile ilgili tüm komorbid hastalıkların değerlendirilmesi) (29)

2.5.3. Antropometrik Ölçümler

Antropometrik ölçümler, kişinin ağırığını, vücut ölçülerini, gücünü ve hareket sınırlarını belirli noktaları esas alarak yapılan ölüm ve saptamalardır. Yapılan ölçümlerin sonucu insan vücudunun bileşimini, orantılarını ve tipini ortaya koymaktadır. Büyümeyi ölçen antropometrik ölçümlerin yanı sıra, vücudun yağ ve protein oranlarını ölçmeyi hedefleyen testler de bulunur. Bu ölçümler hastanelerde kronik malnutrisyonu olan hastaların tespiti ve uzun süreli beslenme desteğine göstereceği tepkiyi belirlemek amacıyla da kullanılır. (talar) (30)

Tablo 5: Vücut bileşenlerini belirlemede kullanılan yöntemler

Yöntem	**Maliyet**	**Teknik Zorluk**	**Doğruluk**	**Abdominal Yağ Ölçümü**
Dansitometri				
Suya Batırma	++	+++	+++	-
Pletismografi	+++	+++	+++	-
Total Vücut Suyu				
Dötoryum	+	++	++	
Oksijen 18	+++	+++	+++	-
Trityum	++	++	++	-
Potasyon 40	+++	+++	+++	-
Üriner Kreatinin Atımı	+	++	+	-
Dual foton absorbsiyometri (DPA)	+++	+++	+++	+
Nötron Aktivasyon	+++	+++	+++	-
Görüntüleme Yöntemleri				
USG	++	++	++	+
BT	+++	+++	+++	+
MRG	+++	+++	+++	+
BİA	+	+	+++	-
Antropoplikometrik Ölçümler				
Uzunluk Ve Ağırlık	+	+	+++	-
Deri Kıvrım Kalınlığı	+	+	+	+
Bel Ve Kalça Çevresi	+	+	++	+

2.5.4. Laboratuvar Yöntemleri

Obez hastaların değerlendirilmesinde çalışılması gereken tetkikler aşağıdaki gibidir.

Açlık kan glukozu, HbA1c

Açlık lipid profili. (Trigliserid, total LDL, HDL, non-HDL kolestrol)

Karaciğer enzimleri. (AST, ALT, ALP, GGT)

Renal fonksiyon testlleri (kan üre azotu, kreatinin)

Ürik asit

Tiroid fonksiyon testleri

Hemogram

Tam idrar analizi (31)

Gerektiğinde istenecek bazı testler;

Glukoz tolerans testi (AKŞ 100-125mg/dl ise)

Üst batın ultrasonografisi (karaciğer enzim yüksekliği durumunda)

Deksametazon supresyon testi veya 24 saatlik idrar kortisolü (hiperkorizolemi düşünülüyorsa)

Prolaktin, estradiol, FSH, LH ve gebelik testleri. (açıklanamayan amenore ve oligomenoresi olan kadınlarda)

Testesteron, FSH, LH. (impotans tanımlayan veya hipogonadizm bulguları olan erkek hastalarda)

Kranial BT veya MR görüntüleme (Kraniyofarengioma, hipofizer tümör düşünülüyor ise)

Kardiyak stres testleri, istirahat EKG, ekokardiyogram, koroner kalsiyum skorları, kardiyak BT görüntüleme (yüksek kardiyovasküler riski olan hastalar)

Uyku çalışmaları (obstrüktif uyku apnesi düşünülen durumlar) (31)

2.6. Tedavi

Obezite ile mücadelenin temelinde yatan husus alınan enerjiden fazla enerji harcamaktır. Tedavi özellikleri beşe ayrılır. (31)

Tablo 6: Obezitede tedavi seçenekleri

TEDAVİ	**VÜCUT KİTLEİNDEKSİ**				
	25–26.9	**27–29.9**	**30–34.9**	**35–39,9**	**≥ 40**
MEDİKAL TEDAVİ	Ek hastalık olduğunda	Ek hastalık olduğunda	Verilebilir	Verilebilir	Verilebilir
CERRAHİ TEDAVİ	Ek hastalık olduğunda	Ek hastalık olduğunda	Uygulanabilir	Uygulanabilir	Uygulanabilir
EGZERSİZ	Ek hastalık olduğunda	Ek hastalık olduğunda	Yapılabilir	Yapılabilir	Yapılabilir
DİYET	-	Ek hastalık olduğunda	Uygulanabilir	Uygulanabilir	Uygulanabilir
DAVRANIŞ DEĞİŞİKLİĞİ	-	-	Ek hastalık olduğunda	Ek hastalık olduğunda	Ek hastalık olduğunda

2.6.1. Tıbbi beslenme tedavisi

Obezite hastalarında tıbbi beslenme tedavisinin temel amacı sağlıklı ve ameliyatsız bir şekilde hastanın optimal kilosuna ulaşmasıdır. Bunun için öncelikle hastanın cinsiyetine, yaşına, fiziksel aktivite durumuna, yaşam biçimine ve fizyolojik durumuna göre gereken besinleri yeterli ve dengeli bir şekilde sağlamak gerekir. (32) Obez bireyin yanlış beslenme alışkanlıklarının değiştirilerek doğru ve yaşam boyu sürecek bir beslenme stratejisi geliştirmek esastır. Vucut ağırlığı istenilen seviyeye düştüğünde bunu muhafaza etmek için gerekenler yapılmalıdır. Çocuk hastalarda da uygun beslenme tedavisi ile normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak hedeflenmelidir. (33)

Beslenme tedavisinin düzenlenmesinde hastanın yapılan ölçümlerinden sonra bireysel olarak öğünlerde alacağı enerji, protein, yağ, karbonhidrat, vitamin, mineral ve posa miktarları hesaplanır. Bireyin alacağı enerji, haftada yaklaşık 0,5-1 kg ağırlık

kaybı sağlayacak biçimde hesaplanmalıdır. Bu seviyeye bireyin günde alacağı toplan enerjisinden yaklaşık 500-1000kcal bir azaltma ile gelinebilir. Birey günde alacağı total enerjinin yaklaşık %15'ini proteinlerden, %25-30'unu yağlardan ve yaklaşık %55-60 kadarını karbonhidratlardan almalıdır. (34)

Beslenme tedavisinde bir diğer önemli nokta da öğün zamanı ve sayısıdır. Günlük beslenme programı 4-6 öğün olarak ayarlanmalı ve öğünler arası süre 3-4 saati geçmemelidir. Sık aralıklarla beslenme acıkmayı geciktirir, aşırı besin alımını önler ve bir sonraki öğünde bireyin daha az yemek yemesini sağlar. (34)

2.6.2. Egzersiz

Obezite ile mücadelede egzersiz belki de diğer yöntemlere kıyasla en faydalı olan yöntemdir. Egzersiz yağsız vücüt kitlesini arttırırken aynı zamanda uzun süreli kilo vermeyi de sürdürür. Düzenli egzersiz hareket esnekliği sağlar, kas gücünü arttırır, osteoporozu önler, insülin direncini ve bel çevresini azaltır, zayıflamaya yardımcı olur, aterosklerotik kalp damar hastalıkları gibi bir sürü ek hastalık riskini azaltır. Obezite tedavisinde haftada 150 dakika orta yoğunluklu aerobik fiziksel aktivite veya 75 dakika yüksek yoğunluklu aerobik fiziksel aktivite veya bunların kombinasyonunun yapılması önerilmektedir. Obez hastaların uygulayabileceği fiziksel egzersiz tablosu aşağıdaki gibidir (35)

Tablo 7: Fiziksel etkinlik düzeyleri

Sportif Etkinlikler	**Etkinlik Süre Ve Şiddeti**	**Ev-İş Ortamı Etkinlikleri**
Düz yolda yürümek (3km/30dk)	**UZUN SÜREN/AZ YORAN**	Araba yıkamak (45-60 dk)
Doğa yürüyüşü yapmak (20-30 dk)		Camları, yerleri silmek (30-45 dk)
Tempolu yürümek (20 dk)		Bahçe işleri yapmak (30-45 dk)
Hızlı bisiklete binmek (20 dk)		Dans etmek (20 dk)
Ip atlamak (15 dk)		Hafif yükleri taşımak (<20 kg, 15-20 dk)
Basketbol, futbol gibi yarışmalı sporlar(15-20 dk)		Merdiven çıkmak (15dk)
Koşmak (2 km/15 dk)	**KISA SÜREN/ÇOK YORAN**	Kar küremek (15 dk)

2.6.3. Bilişsel davranışçı terapi

Obezite sadece fiziksel bir problem değil, aynı zamanda psikososyal sorunlara da yol açabilen bir hastalıktır. Bilişsel davranış tedavisinde de, hastada obeziteye sebep olabilecek davranışların belirlenmesi, davranışa sebep olan uyarıların değiştirilmesi yeni davranışlara geçilmesi olmak üzere üç basamak mevcuttur. Bu tedavide asıl amaç hastanın yeme ve egzersiz davranışında değişim yaratmak ve hastaya iyi gelecek bazı becerileri edinmektir. Bu tedaviye en uygun hasta grubu VKİ'leri 30-50 arasında olanlardır. (36,37)

2.6.4. Farmakolojik tedavi

Tiroid ekstrelerinin üretimi ile başlayan, digital preperatları ve diüretikler ile devam eden obezitenin medikal tedavinin gelişme süreci, başarısız ve yetersiz kilo kaybı sonuçları, ayrıca beklenmedik yan etkiler nedeni ile bir süre durağan bir dönem geçirmiştir. Son zamanlarda kullanılmaya başlayan ve 3-6 ay içinde %5 kilo kaybı sağlayan bazı ilaçlar başarılı olarak kabul edilmiştir. İdeal bir obezite ilacından beklenen şunlardır:

Dozla ilişkili kilo kaybı sağlaması

Ulaşılan hedef kilonun devamlılığının sağlanması

Uzun süreli kullanımının güvenilir olması, özellikle kardiyak olmak üzere yan etki oluşturmaması.

Tolerans geliştirmemesi

Kötüye kullanım ya da bağımlılığa yol açmaması. (38)

Obezitenin medikal tedavisinde hali hazırda kullanılmakta olan sınırlı sayıda ajan vardır. Ülkemizde şu an için sadece Orlistat ve liraglutid kullanılmaktadır. Orlistat güçlü ve selektif bir pankreatik lipaz inhibitörüdür. Diyetteki yağ emilimini 1/3 oranında azaltmaktadır. Kilo kaybı yanında total kolestrol, LDL ve TG oranlarında da azalışa neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda plasebo + davranış gruplarına göre anlamlı şekilde kilo kaybı sağladığı görülmüştür. Orlistat'ın önerilen dozu günde 3 kez 120mg şeklindedir. (39)

Liraglutid ise dipeptidil peptidaz (DPP)-IV enzimi tarafından metabolize edilmeye dayanıklı uzun etkili bir GLP-1 reseptör antagonistidir. Glukoz bağımlı insülin salınımını uyarır, glukagon yanıtını azaltır ve mide boşalmasını yavaşlatarak iştahı azaltır. Tedavide uygun kullanım dozu günde 3mg'dir. (40)

Araştırılmakta olan yeni obezite ilaçları:

Rimonabant: Endocanabinoid sistem üzerine etkili olan bu ilaç Cannabinoid CB-1 reseptör antagonistidir. Yağ ağırlıklı besin tüketiminde azalmaya yol açtığı görülmüştür. (41)

Cetelistat: Bir başka pankreatik lipaz önleyici olan oral bir ajandır. Cetilistat diyabet tanısı olmayan obezlerde 12 haftalık kullanma sonrasında belirgin kilo kaybı, total kolestrol ve LDL kolestrolde azalmaya neden olmuştur. Kanama riskini arttırması nedeni ile warfarin ve levotiroksin alan hastalarda kontraendikedir. (42)

Topiramate: Konvulsiyon hastaları için kullanılan bu ilacın iştah azaltıcı etkisi bulunmaktadır. (43)

Pramlintid, davalintid: Amilin analogları olan bu ilaçların kilo verdirmede başarılı sonuçları yayınlanmıştır. (44)

Metreleptin: Lipodistrofi tedavisinde kullanılan bir leptin analoğudur. Şu anki çalışmalarda kilo kaybı sonrasında yeniden kilo alımını önleyebileceğini iddia etmektedir. Çalışmalar devam etmektedir. (45)

Beloranib: (Methionin aminopeptidaz (MeTAP2) inhibitörü) Karaciğerde yağ asidi üretimini azaltır ve depo yağlarının enerjiye dönüşümünü kolaylaştırır. (31)

2.7. Obezitenin Cerrahi Tedavisi

Yaklaşık 70 senelik bir geçmişi olan bariatrik cerrahi, zaman içinde günümüzdeki haline evrilmiştir ve değişim hala devam etmektedir. 1950'li yıllarda bariatrik cerrahi ilk olarak obezite ile ilişkili hiperlipidemiyi tedavi amaçlı yapılıyordu. Bu operasyonlar, absorpsiyonu sınırlamak için yapılan ileokolik bypass operasyonlarıydı. Bu operasyonların postoperatif dönemlerinde oldukça şiddetli nutrisyonel komplikasyonlar ve karaciğer yetmezliği görüldüğü için bir takım

değişikliklere gidildi. 70'li yıllarda jejunoileal bypass prosedürü popüler oldu. Bu malabsorptif ameliyat sonrasında şiddetli diyare, elektrolit bozuklukları, protein-kalori maltnütrisyonu, böbrek taşlarıı ve karaciğer yetmezliği görüldü.

1969 yılında Minnesota grubundan Dr. Edward Mason ve Ito'nun jejunum halkasının transvers proksimal gastrik keseye bağlanması olarak tanımladıkları ilk gastrik bypass ve gastrik banding, günümüzde halen bariatrik cerrahinin temelini oluşturmaktadır. (46)

1980 yılında VBG (Vertical Banded Gastroplasti) gerçekleştirildi. Bu restriktif prosedürde midenin üst küçük kurvaturunda zımbalı proksimal gastrik kese ve midenin geri kalanının çıkışında restriktif band kullanıldı. Bu prosedür başta az morbidite ve mortalite ile birlikte belirgin bir kilo kaybı sağladı fakat erken 90'lı yıllarda bu ameliyatı geçiren hastalarda yüksek kalorili içecek diyetinin benimsendiği ve tekrar kilo alındığı açıkça görüldü.

Bariatrik cerrahiye laparoskopik alternatif 1990'lı yıllarda gelmiştir. Belachew 1994 yılında laparoskopik ayarlanabilir gastrik bant yöntemini tarif etmişlerdir. Sonrasında da Wittgrove ve Clark aynı yılda ilk laparoskopik Roux en Y Gastrik Bypass ameliyatını gerçekleştirdi. (47)

Morbid obezitenin cerrahi tedavisinin yaklaşık %1.5-8 arasında değişen bir mortalite riski bulunmaktadır. Bu sebeple ameliyat öncesinde hastanın geçireceği operasyon ve sonrası hakkında muhakkak bilgilendirilmesi ve bir takım testlerden geçmesi gerekmektedir. American Society of Bariatric Surgery'nin morbid obezitenin cerrahi tedavisi için belirlediği endikasyonlar aşağıdaki gibidir:

-VKİ'nin 40kg/m2'nin üstü ve ya eşlik eden komorbidite ile birlikte 30-40 arasında olması.
-18-60 yaşları arasında olması.
- En az 3 yıldır obez olması
- Diabet dışında hormonal hastalıklarının olmaması
- İlaç ve diyet tedavisi uygulanmasına rağmen en az 1 yıldır kilo verememesi.
-Alkol ve ilaç gibi bağımlılıklarının olmaması.

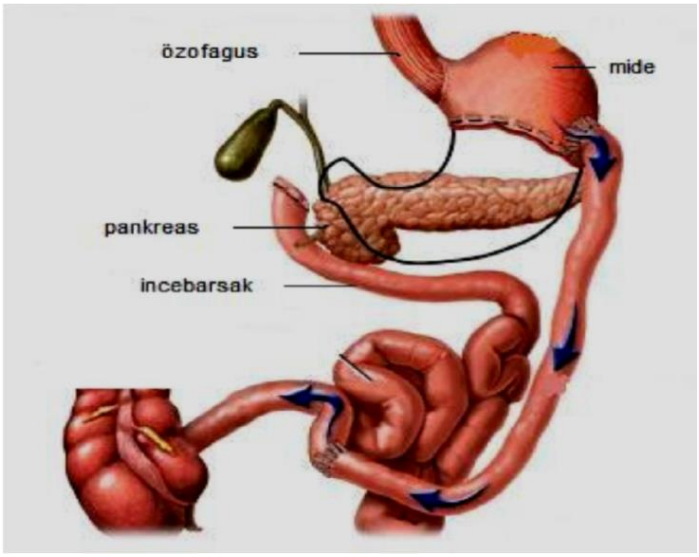
- Hastanın uygulanacak cerrahi tedaviye uyum sağlayabilecek mental seviyede olması.

Bariatrik cerrahide malabsoprtif, restriktif ve kombine teknikler olmak üzere 3 çeşit ameliyat tekniği vardır.

2.7.1. Malabsorptif Teknikler

Biliopankreatik Diversiyonlar

Bu teknikte asıl hedef alınan gıdaların sindirim enzimleri ile olan etkileşim süresini azaltmaktır. Besinlerin transit zamanı maruz kaldıkları emilim yüzeyi de azaldığı için kilo kaybı meydana gelir. Ameliyatta subtotal gastrektomi sonrasında ince bağırsak ileoçekal valvden 250 cm proksimalden transekte edilir ve distal kısım geride kalan mideye, proksimal kısım da ileoçekal valvin yaklaşık 50 cm proksimaline anastomoz yapılır. (Şekil 1)Bu işlem sonrası en sık görülen komplikasyonlar diyare, dumping sendromu ve anastomoz kaçağıdır. (48)



Şekil 1: Biliopankreatik Diversiyon

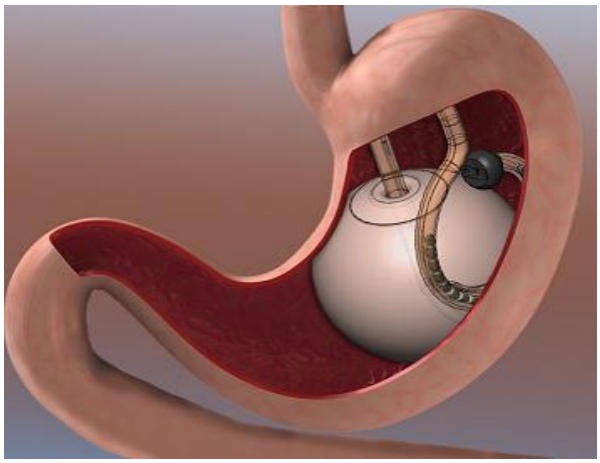
Jejuno-ileostomi

Bariatrik cerrahi tarihinde ilk uygulanan tekniklerden bir tanesidir. Postoperatif dönemde ciddi malabsorptif semptomlar görüldüğü için bu teknikten zamanla vazgeçilmiştir. (49)

2.7.2. Restriktif Teknikler

Gastrik Balon

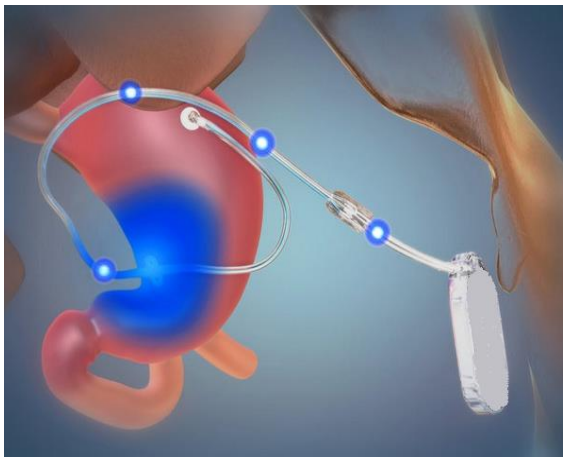
Bu işlemde endoskopik olarak mideye yerleştirilen bir balon mide hacmini küçültür ve hastaya çabuk doyma hissi kazandırır. Gastrik balonun hacmi yaklaşık 500-600 cc kadardır. (Şekil 2) 6 ay kadar midede bırakılan mide balonu çoğu zaman morbid veya süper obez hastaları elektif cerrahiye hazırlarken kullanılır.



Şekil 2: Gastrik Balon

Gatstrik Pacing

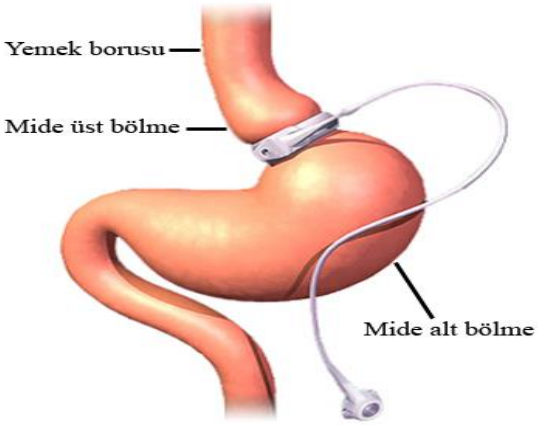
Mide duvarına yerleştirilen ve uzaktan kumanda cihazı ile kontrol edilebilen elektrodlar sayesinde hastada tokluk hissi yaratılmaya çalışılmıştır. (Şekil 3) Yapılan çalışmalarda ilk iki yılda anlamlı kilo kaybı gözlenmiştir. (49)



Şekil 3: Gastrik Pacing

Ayarlanabilir Gastrik Bant

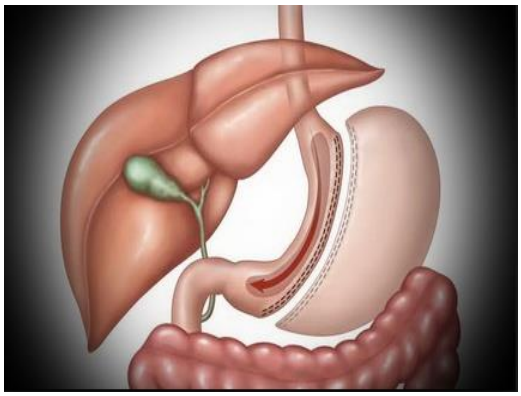
Günümüzde laparoskopik olarak uygulanan gastrik bant, proksimal midenin etrafına sarılarak üstte küçük bir mide poşu oluşturmak için kullanılan, şişirilebilen bir implanttır. (Şekil 4)Bu bant, cilt altına yerleştirilen ve ciltten içine enjektör yardımıyla serum ile doldurulabilen bir porta bağlanır. Şişirilip indirilebilen bu yöntemle asıl hedef mide hacmini küçültmektir.



Şekil 4: Ayarlanabilir Gastrik Bant

Sleeve Gastrektomi

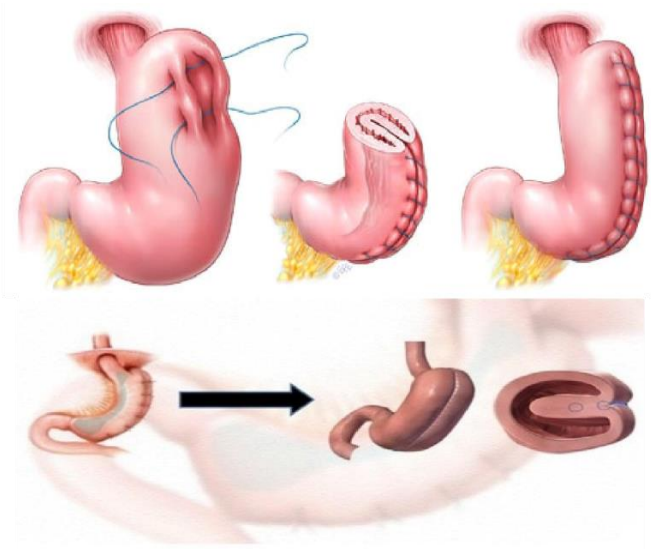
Son 10 yıl içinde oldukça popülerleşen bu teknik, hem kolay olması hem de düşük morbidite ve mortalite oranlarıyla seyrettiği için bariatrik cerrahlar arasında sıkça kullanılmaktadır. Teknik olarak pilorun 3-4 cm proksimalinden His açısına kadar büyük kurvaturun rezeksiyonunu kapsar. (Şekil 5) Rezeksiyon sırasında mide içine oral olarak gönderilen bir gastrik tüp ile optimal remnant volüme ulaşılabilir.



Şekil 5: Sleeve Gastrektomi

Gastrik Plikasyon

Eskisi kadar yaygın olarak kullanılmayan bu teknikte omentum ve gastrica breveslerin disseksiyonu sonrasında non-absorbable sütürler ile büyük kurvatur kendi üstüne iki kat olarak katlanır ve daha küçük bir mide hacmi sağlanır. (Şekil 6)Rezeksiyon olmadığı için morbidite oranları çok düşüktür ve hastanın normal hayata dönmesi daha hızlı sağlanır.

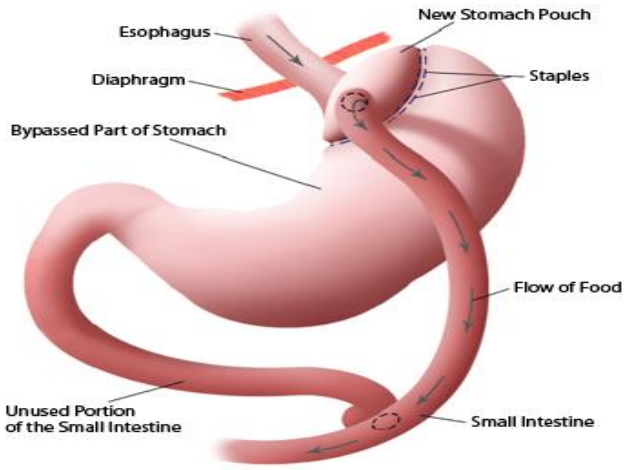


Şekil 6: Gastrik Plikasyon

2.7.3. Kombine Teknikler

Roux-en-y Gastrik By-pass

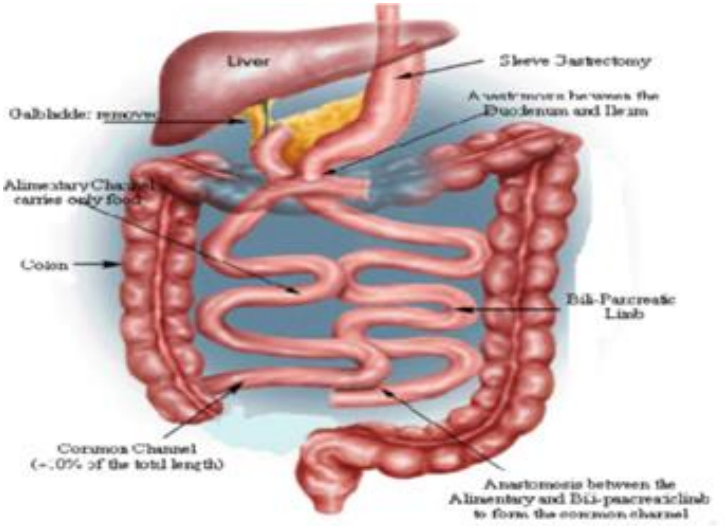
Gastrik By-pass gibi teknikler uygulanan hastalarda görülen aşırı kilo kaybı üzerine bu teknik geliştirilmiştir. Bu teknikte jejunum Treitz ligamanının 50 cm distalinden transekte edilerek önceden hazırlanan mide poşuna anastomoz edilir. Proksimal jejunum da yaklaşık 100-150cm mesafedeki distal jejunuma anastomoz edilir. (Şekil 7) Başta bırakılan mide poşunun hacminin 20ml den az olmasına dikkat edilmelidir. Bu teknik günümüzde Amerika Birleşik Devletleri'nde en çok kullanılan tekniktir.



Şekil 7: Roux-en-y Gastrik By-pass

Duodenal Switch

Başlarda safra reflüsünü engelleme için geliştirilen duodenal switch ameliyatı sonrasında obezitenin tedavisi için biliopankreatik diversiyon yöntemi ile kombine hale getirilmiştir. Bu ameliyatta pilor salim halde kaldığı için bilipankreatik diversiyonun yan etkilerini de minimalize etmektedir. Bu işlemde roux bacağı duodenumun birinci bölümüne anastomoz edilir. (Şekil 8) Bu işlemi geçiren hastalar diyare, malnutrisyon ve diyare nedeniyle risk altındadır. Bunları düşünerekameliyat sonrası takiplerinin dikkatli yapılması gerekir.

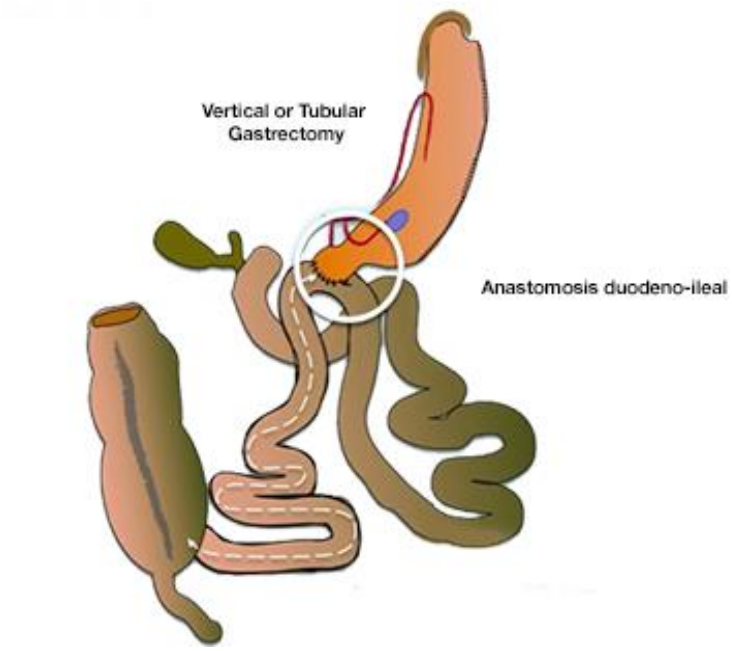


Şekil 8: Duodenal switch

SADI-S (Single Anastomosis Duodono-ilial Bypass + Sleeve Gastrektomi)

Sadi-s prosedüründe tek anastomoz olduğu için, diğer "switch" tekniklerine kıyasla riskleri daha düşüktür.

Bu ameliyatta ilk önce klasik sleeve gastrektomi yapılır. Sonrasında duodenum 1. Kıtadan rezeke edilir ve ileoçekal valvin 250cm proksimalinden mide distal kısımdan uç-yan anastomoz yapılır. (Şekil 9) Böylelikle ince bağırsağın distal kısımlarıyla daha çabuk temas oluşur ve GLP-1 artışı meydana gelir. Bu hastada hem tokluk hissi sağlar hem de insülin direncini de azaltır.



Şekil 9: SADI-S

Mini Gastrik By-pass

Mini gastrik by-pass obezite ameliyatları içinde teknik ve uygulama açısından en kolan olanlardan biridir. Bunun sebebi ise ince bağırsak rezeksiyonu yapılmadan, ileoçekal valvden yaklaşık 150-200 cm proksimalini, daha önceden stapler ile rezeke edilmiş yaklaşık 50-150ml'lik kapasitesi olan mide bölümüne anastomoz etmektir. (Şekil 10)



Şekil 10: Mini Gastrik By-pass

Günümüzde en sık kullanılan restriktif tekniklerden biri olan sleeve gastrektomi sonrasında kimi zaman istenilen kilo kaybına ulaşılamamaktadır. Bunun nedeni araştırıldığında altta yatan yetersiz fundus rezeksiyonu çoğu kez tespit edilmektedir. Buna bağlı olarak fundal rezeksiyonlar başarısız sleeve gastrektomilerin revizyonu olarak cerrahlar tarafından alternatif bir teknik olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla çıkan fundektomi tekniğinin tek başına da yeterli olup olamayacağını gösteren yeterli çalışma literatürde mevcut değildir. Yapmış olduğumuz hayvan deneyinde fundektominin plazma ve immunohistokimyasal olarak gastrin, ghrelin, leptin seviyeleri araştırılmış, histopatolojik olarak değerlendirilmiş ve kilo verme bazında yeterliliği irdelenmiştir.

2.8. Bariatrik Cerrahi Komplikasyonları

Bariatrik operasyonların komplikasyonları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 8: Bariatrik cerrahinin 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. Evisserasyon	6. Port kayması
7. Kaçak	7. Porttan veya tüpten kaçak
8. Peritonit	8. Çıkış darlığı/tıkanması
9. Sepsis ve çoklu organ yetmezliği	9. Bant/halkaya yemek/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 Biimleri Üniversitesi İstanbul Bağcılar Sağlık Araştımra ve Uygulama Merkezi Deney Hayvanları Yerel Etik kurulundan (2018/76) verilen onay ile Sağlık Bakanlığı Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneysel Cerrahi ve Beceri Geliştirme Eğitim Merkezi'nde (BADABEM) yapılmıştır.

Bu çalışmada ortalama ağırlıkları yaklaşık 500-550 gr. arasında değişim toplan 16 adet erişkin Wistar Hannover sıçan kullanıldı. Tüm hayvanlar 12 saatlik karanlık/ aydınlık siklusunda, ortalama22°C sıcaklıkta tutuldu. Tüm hayvanlara taze içme suyu ve%21 destekli sıçan yemi verildi. Denekler her biri sekiz hayvan içeren iki gruba ayrıldı. Grup 1 kontrol grubu ve Grup 2 fundektomi grubu olarak belirlendi.

Anestezi altındaki deneklerin ağırlıkları ölçüldükten sonra preoperatif jugular venden 1 cc kan örnekleri alınarak operasyona başlandı. Postoperatif 30. Günde yüksek doz ketamin ile hayvanlar sakrifiye edildikten sonra intrakardiyak ponksiyon yoluyla hayvanlardan tekrar kan örnekleri alındı.

Gastrin, ghrelin ve leptin seviylerindeki ameliyat öncesi ve sonrası değişimler biokimyasal olarak değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirme için fundektomi sonrasında midenin kalan bölümü, antrum, korpus ve proksimal mide bölümü olarak üç parça halinde rezeke edildi. Rezeksiyon sonrasında piyesler%10'luk formaldehit solusyonlarına konuldu.

3.1. Ameliyat Tekniği

Daha önce yapılan Winstar albino cinsi ratların minimum alveolar konsantrasyon (MAK) değerlerinin belirlendiği çalışma baz alınarak Sevofluran değeri%100'lük oksijen içinde %2.6 olarak belirlendi. Pedal reflekse yanıt alınamayan ratlarda operasyon başlatıldı. Tüm prosedür boyunca ratların solunum hızı ve derinliği gözlemlendi; normotermi ısıtıcı pedler kullanılarak sağlandı.

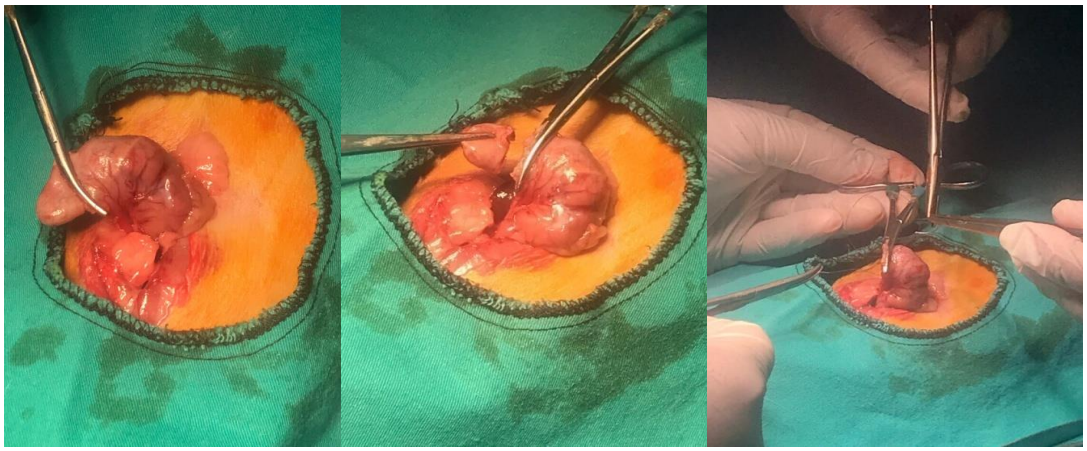
%10'luk Povidon İyod solüsyonu ile asepsi ve antisepsi sağlandıktan sonra bütün ratların başlangıç ağırlıkları ölçüldü. Ameliyat öncesi biyokimyasal değerlerin belirlenmesi için internal jugular venden 1cc kan örneği alındı. Sonrasında steril

ortamda batın orta hatta yapılan yaklaşık 4 cmlik bir insiyonla batına girildi. (Şekil 11)



Şekil 11: Batın orta hat insizyonu

Birinci grupta sadece mide eksplore edilerek batın kapatıldı. Fundektomi grubunda ise batın içi yapışıklar dikkatlice ayrıldıktan sonra kardia bölümünün solunda kalan fundus bölümü bir klemp yardımı ile belirlendi, fundus bistüri yardımı ile rezeke edildi, kalan açık hat 5/0 prolen sütür ile kontinyu olarak kapatıldı. (Şekil 12)



Şekil 12: Fundektomi İşlemi

Abdominal insizyonlar çift kat olmak üzere3/0 ipek sütürler ile primer olarak kapatıldı. Operasyon sonrası ratlara %100 oksijen solutularak bilincin yerine gelmesi beklendi ve bir aylık süreç boyunca yoğun bakım kabininde takip edildi. Ratların operasyonu aynı cerrah tarafından gerçekleştirildi. Ameliyattan sonraki 30. Günde tüm hayvanlar ketamin ve ksilazin anestezisi altında ağırlıkları ölçüldükten sonra kanları alınarak sakrifiye edildi.

3.2. Biyokimyasal Analiz

Bu çalışmada gastrin, ghrelin ve leptin hormonlarının kontrol ve fundektomi gruplarındaki istatistiksel değişimleri değerlendirilmiştir.

Gastrinin asıl görevi midede mukozal büyümeyi sağlamak, gastrik motiliteyi sağlamak ve mide mukozasına hidroklorik asit salgılanmasına yardım etmektir. Antrum ve duodenumdaki G hücrelerinden salgılanır. Gastrin primer olarak yemek sonrası vagal uyarı ve sekonder olarak peptidler, amino asitler, gastrik distansiyon ve yüksek mide pH'ına bağlı olarak salgılanır. Kıssadan hisse gastrin sindirimi başlatan hormondur. (50)

Leptin, beyaz yağ dokusundan salgılanan, vücudun yağ rezervlerini regüle etmede işe yarayan bir hormondur. Leptin aynı zamanda açlık ve tokluk duygularını regüle eden oroksijenik ve anoreksijenik faktörlerden biridir. Plazma leptin düzeyi VKİ ve vücut yağ oranı ile büyük korelasyon gösterir ve plasmadaki düzeyleri adipoz dokuda deop edilen enerjiyi yansıtır. (51) (52)

Ghrelin 1999 yılında insan ve rat midesinden üretilmiş bir polipeptittir. Bulunuşundan beri ghrelinin büyüme hormonu salgılanması, iştah üzerine etkisi, glukoz metabolizması, hafıza ve anti depresan etkileri üzerine bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada daha çok iştah üzerine olan etkileri konusunda çalışılmıştır. (53)

Gastrin, Leptin ve Ghrelin seviyeleri operasyon öncesi ve sonrası ölçüldü. Örnekler ve kitler oda sıcaklığına getirildi. İlk olarak sekiz standart kitten standart seri çözeltiler ile 24 ng/ml stok elde edildi. Antikor kaplı mikroplaka duvarlar standart 50 ul olarak eklendi ve sonrasında 50 ul Streptavidin HRP standartlara yerleştirildi. Mikroplaklar üzerinden serum örnekleri her mikrowelle 40 ul olacak şekilde pipetlendi. Gastrin antikorları, Ghrelin antikorları ve Leptin antikorları 10 ul ve 50 ul streptavidin HDR serum örnekleri üzerine eklendi. Daha sonra mikroplaka kaplandı ve 60 dakika 37 derecede inkübe edildi. x30 yıkama solüsyonu hazırlandıktan sonra Elisa plakaları 350 ul'de yıkayıcıda 5 kez yıkandı. Kromojenik solüsuyon A ve B 50 mikrolitre olarak her mikrowellde pipetlendi. Enkübasyon karanlıkta 37 derecede 10 dakika boyunca yapıldı. Durdurucu solüsyonun 50

mikrolitresi her mikrowelle eklendi. Mikroplaka absorbansı 10 dakikada 450 nm olarak ölçüldü.

3.3. Histopatolojik Analiz

Rezeke edilen sıçan piyesleri %10'luk formaldehid solüsyonu içinde patolojik incelemeye gönderildi ve 24 saat boyunca dokular solüsyonda fikse edildi. Piyeslerin antrum, korpus ve kalan proksimal mide bölümleri örneklendi, rutin doku takip işlemlerinin ardından parafin bloklara gömüldü. 5µm kalınlığında kesitler alınarak histopatolojik analizler için H&E ve Masson Trikrom boyaları uygulandı. Preperatlar ışık mikroskopu altında değerlendirildi. Ratlardan alınan doku örnekleri, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Labaratuvarında örneklerin hangi gruba ait olduğunu bilmeyen aynı patolog tarafından körlemesine yapıldı. Histopatolojik incelemede foveolar hiperpazi, glandlarda kistik genişleme ve fibrozis dereceleri antrum, korpus ve proksimal mide bölümlerinde araştırıldı. Skorlama semi-kantitatif olarak göreceli yüzdesel değerler verilerek yapıldı.

3.4. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

İmmünohistokimyasal inceleme için lizin kaplı lamlara alınan dokulara Gastrin, Ghrelin, Leptin antikorları uygulandı. Tüm dokular pozitif kontrollü olarak çalışıldı. İmmünreaktivite gösteren hücreler antrum, korpus ve proksimal 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.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher System) 2007 Statistical System) 2007 Statistical software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikse metodların yanı sıra normal dağılım gösteren gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü varyant analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız T-testi, nitel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare Testi kullanılmıştır. Değerlendirmede $p<0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

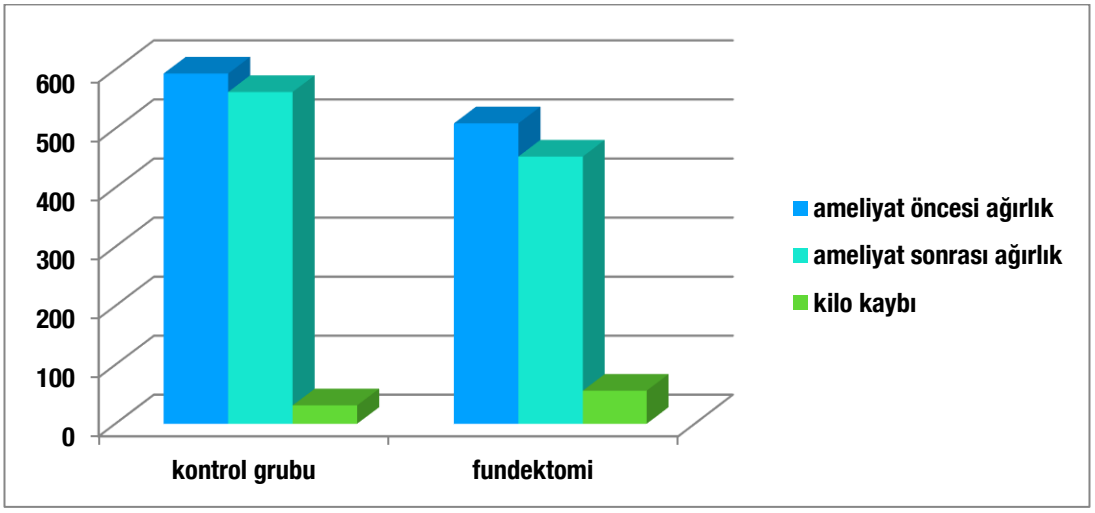
4. BULGULAR

4.1. Kilo kaybı sonuçları

Tablo 9: Kilo kaybı sonuçlarının istatistiksel analizi

	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p
Preop gram	593,25±32,86	508,87±35,26	0,437
Post op gram	562,00±43,65	452,75±31,54	**0,0001**
p	0,0640	**0,002**	

Çalışma sonuçlarına göre kontrol grubunun ağırlıklarında ameliyat öncesi ve sonrası değerleri arasında anlamlı bir değişiklik gözlenmezken (p= 0,0640), fundektomi grubunun ameliyat öncesi ve sonrası ağırlıklarında anamlı bir düşüş saptanmıştır. (p=0.002) Fundektomi grubunun ameliyat öncesi ve sonrası ağırlıkları da kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. (p=0,0001) Çalışmamızın sonuçlarına göre fundektomi grubundaki denekler başlangıçtaki ortalama ağırlık değerlerinin %11.4'ünü operasyon sonrasındaki bir aylık süreçte kaybetmişlerdir. (Tablo 9) (Grafik 2)



Grafik 2: Ameliyat öncesi ve sonrası çalışma gruplarının ağırlık düzeyleri

4.2. Biyokimyasal Analiz Sonuçları

Gastrin: Kontrol ve fundektomi gruplarının ameliyat öncesinde gastrin değerlerinde anlamlı fark bulunmamıştır. (p=0.141) Fundektomi yapılan grubun

ameliyat öncesi ve sonrası gastrin seviyeleri değerlendirildiğinde fundektomi grubunda anlamlı bir yükselme gözlenmiştir. (p= 0.0487) Kontrol grubunun ameliyat öncesi ve sonrası gastrin değerlerinde ise anlamlı fark gözlenmemiştir. (Tablo 10)

Bu verilere göre gastrin plazma değeri fundektomi grubunda ameliyat sonrasında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Tablo 10: Gastrin hormonunun istatistiksel analizi

GASTRİN (pg/ml)	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p
Pre-operatif	382,77±134,26	643,24±140,42	0,141
Post-operatif	374,56±136,30	1098±404,40	**0,001**
P	0,841	**0,0478**	

Ghrelin: Kontrol ve fundektomi gruplarının ameliyat sonrasında ölçülen plazma ghrelin değerlerinde anlamlı değişim görülmüştür. (p=0.005) Ghrelin fundektomi yapılan grupta anlamlı derecede azalmıştır. Kontrol grubunun ise ameliyat öncesi ve sonrası ghrelin değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmamştır. (tablo 11) (p=0.228)

Tablo 11: Ghrelin Hormonunun İstatistiksel Analizi

GHRELİN (ng/ml)	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p
Pre-operatif	2,614±0,810	2,646±0,799	0,791
Post-operatif	2,632±0,810	0,683±0,362	**0,001**
P	0,228	**0,004**	

Leptin: Ameliyat sonrası dönemlere bakıldığında kontrol grubu ve fundektomi grupları arasındaki plazma leptin seviyelerinde anlamlı değişim mevcuttur. (p=0.001) Fundektomi işlemi sonrasında plazma leptin seviyeleri anlamlı derecede azalmıştır. Fundektomi grubunun ameliyat öncesi ve sonrası leptin seviyelerine bakıldığında da anlamlı değişiklik gözlenmiştir. (p=0.004) Kontrol grubunun ameliyat öncesi ve sonrası leptin değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. (tablo 12) (p=0.228)

Tablo 12: Leptin hormonunun istatistiksel analizi

LEPTİN (ng/ml)	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p
Pre-operatif	14,669±3,811	14,98±3,97	0,781
Post-operatif	14,977±3,971	0,89±0,86	**0,001**
P	0,228	**0,004**	

Tüm bu sonuçlar değerlendirirdiğinde ameliyat sonrası dönemde fundektomi grubunda gastrin seviyeleri yükselmiş, leptin ve ghrelin seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır.

4.3. Histopatolojik Analiz Sonuçları

Tablo 13: Histopatolojik sonuçların istatistiksel analizi

		Kontrol Grubu(n,%)		Çalışma Grubu(n,%)		p+
FH Antrum	**Yok**	8	100,00	4	50,00	**0,021**
	Hafif	0	0,00	4	50,00	
FH Korpus	**Yok**	8	100,00	8	100,00	
FH proximal	**Yok**	8	100,00	6	75,00	0,131
	Hafif	0	0,00	2	25,00	
KGH Antrum	**Yok**	8	100,00	8	100,00	-
KGH Korpus	**Yok**	8	100,00	8	100,00	-
KGH Proksimal	**Yok**	8	100,00	0	0,00	**0,0001**
	Hafif	0	0,00	4	50,00	
	Orta	0	0,00	4	50,00	
F Antrum	**Yok**	8	100,00	0	0,00	**0,0001**
	Orta	0	0,00%	8	100,00	
F Korpus	**Yok**	8	100,00	0	0,00	**0,0001**
	Orta	0	0,00	8	100,00	
F Proksimal	**Yok**	8	100,00	0	0,00	**0,001**
	Hafif	0	0,00	1	12,50	
	Orta	0	0,00	6	75,00	
	Yüksek	0	0,00	1	12,50	

Kistik Glandular Hiperplazi: Kontrol ve fundektomi gruplarının ameliyat öncesi ve sonrası yapılan çalışmalarda antrum ve korpus bölümünde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Postoperatif fundektomi grubunun rezeksiyon yapıldığı proksimal bölümünde istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde orta derece kistik glandular hiperplaziye rastlanmıştır. (p=0,0001)

Fibrozis: Kontrol grubunda fibrozis midenin üç bölümünde de anlamlı olarak değişmemiştir Fundektomi grubunda ise ameliyat sonrasında antrum ve korpusta orta (p=0,0001), rezeksiyonun meydana geldiği proksimal mide bölümünde de istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek (p=0,001) yüksek bulunmuştur.

Foveolar Hiperplazi: Kontrol ve fundektomi gruplarının korpus ve proksimal mide bölümlerinde foveolar hiperplazi açısından anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Fundektomi grubunun antrum çalışmalarında iste istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde hafif oranda foveolar hiperplazi görülmüştür.

Histopatolojik değişimler yukarıda tablo 13'de belirtilmiştir.

4.4. İmmünohistokimyasal Analiz

Gastrin: Fundektomi grubunun antrum ve proksimal mide bölümlerinde istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde kontrol grubuna göre yüksek gastrin değerleri bulunmuştur. (p=0,001 ve p= 0,017) (Tablo 14) Korpustan alınan örneklerde ise iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

Tablo 14: Gastrin immünohistokimyasal analiz sonuçları

		Kontrol Grubu	**Çalışma Grubu**	**p**
Gastrin Antrum%	**Ort±SS**	21,25±8,76	67,5±8,86	
	Median (IQR)	20 (15-28,75)	65 (60-77,5)	**0,001**
Gastrin Korpus%	**Ort±SS**	15,63±5,63	11,25±5,18	
	Median (IQR)	15 (10-20)	10 (6,25-15)	0,141
Gastrin Proksimal%	**Ort±SS**	15±5,35	8,75±3,54	
	Median (IQR)	15 (10-18,75)	10 (5-10)	**0,017**

Kontrol grubunun üç bölgesinde de gastrin açısından anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

Ghrelin:

Fundektomi grubunun proksimal mide, korpus ve antrum bölgelerindeki ghrelin ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. (p=0,001) Fundektomi grubu kendi içinde incelendiğinde proksimal midedeki ghrelin seviyesi, korpus ve antruma göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. (p=0,001) (Tablo 15) Kontrol grubu ghrelin seviyelerinde ise anlamlı derecede düşüklük saptanmamıştır.

Tablo 15: Ghrelin immünohistokimyasal analiz sonuçları

		Kontrol Grubu	**Çalışma Grubu**	**p**
Ghrelin Antrum	**Ort±SS**	54,38±9,80	25,63±12,08	**0,001**
	Median (IQR)	55 (46,25-60)	25 (15-35)	
Ghrelin Korpus	**Ort±SS**	76,88±7,53	28,13±3,72	**0,001**
	Median (IQR)	80 (75-80)	30 (26,25-30)	
Ghrelin Proksimal	**Ort±SS**	73,13±5,30	18,13±5,30	**0,001**
	Median (IQR)	72,5 (70-78,75)	17,5 (15-23,75)	

Leptin:

Fundektomi grubunun antrum ve proksimal mide bölgelerinde leptin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. (p=0,001) Korpustan çalışmalarında anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Kontrol grubunun üç bölgesinde de leptin düzeylerinde anlamlı değişiklik görülmemiştir. Fundektomi grubunun kendi içindeki değerlendirilmesinde de antrum bölgesindeki leptin seviyeleri diğer iki bölgeye göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. (p=0,0001) (Tablo 16)

Tablo 16: Leptin immünohistokimyasal analiz sonuçları

		Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	p
Leptin Antrum	**Ort±SS**	95,00±7,56	6,88±10,33	
	Median (IQR)	100 (90-100)	0 (0-17,5)	**0,001**
Leptin Korpus	**Ort±SS**	90,00±8,02	83,75±5,18	
	Median (IQR)	90 (81,25-98,75)	80 (80-90)	0,094
Leptin Proksimal	**Ort±SS**	68,13±11,32	30,00±15,35	
	Median (IQR)	70 (60-77,5)	20 (20-42,5)	**0,001**

5. TARTIŞMA

Obezite en basit anlamıyla vücutta olması gerekenden fazla yağ bulunmasıdır. Bu durum eski zamanlarda bir sağlık belirtisi olarak görülse de, son yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda neden olduğu yandaş hastalıkların saptanması üzerine günümüzde önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. (54)

Obezite tanısı koymada iki yaygın method vardır. Bunlardan biri bel çevresi ölçümü, diğeri de vücut kitle indeksinin ölçümüdür. Büyük bel çevresi ölçümünün (erkeklerde > 101cm, kadınlarda >89cm.) obezite ve artmış morbidite ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Vücut şekli olarak da elma tipi vücuda sahip olan obezite hastalarının, armut tipli olanlara göre diyabet ve metabolik sendrom açısından daha fazla riskli oldukları tespit edilmiştir. Bunun sebebi elma tipte olanların daha fazla viseral yağa, armut tipte olanların da daha çok ciltaltı yağ dokusuna sahip olmasıdır. (55)

Obeziteye eşlik eden en önemli ve bilinen yandaş hastalıklar arasında diyabetis mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi gelmektedir. Tip 2 diyabetin obezite ile bağlantısı bütün etnik gruplarda BMI yüksekliği ile korelasyon halinde bulunmuştur. (56) Aynı şekilde hipertansiyon hastalarının yaklaşık 1/4'ünde kilo fazlası tespit edilmiştir. (57) Obez kişilerde ayrıca açlık plazma trigliserid, LDL ve VLDL değerlerinde yüksele ve plazma HDL değerlerinde düşüş saptanmaktadır. (58) Morbid obezitenin eşlik ettiği bir diğer hastalık grubu da kalp hastalıkları ve iskemik nedenlerden dolayı gelişen inmedir. (59) (60) Ayrıca özofagus, kolon, rektum, karaciğer, safra kesesi, pankreas ve böbrek malignitelerine de neden olabileceği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. (59)

Yüksek kilolu olmanın ve obezitenin yönetimi ilk başta diyet, ekzersiz ve davranış durumlarının kombine olarak uygun duruma getirilmesi ile yapılır. Eğer bu modalite ile ilk 6 ayda vücut ağırlığının %5'i kaybedilebilirse bu tedavi başarılı sayılır ve devam edilebilir. (62) Ne yazıkki genelde bu tedaviler uzun dönemde pek başarılı sonuçlar vermemiştir. Bu nedenle bariatrik cerrahi son yıllarda medikal tedaviden fayda göremeyen ve komorbiditelerin eşlik ettiği obez hastalara şifa olmaya başlamıştır. Bariatrik cerrahi planlanmasında en önemli faktörler multi-

disipliner bir ekip ile çalışmak ve postoperatif dönemde hastaların takibinin en iyi şekilde yapılmasıdır.

2011 yılında Eving, Maklin ve Chang tarafından yapılan 3 çalışmada bariatrik cerrahinin kost-effektivitesi araştırılmıştır. Eving'in South Plainlere'de yaptığı çalışmada bariatrik cerrahinin pre ve post operatif evreleri toplamda 1977 iş gününe mal olmakta ve iş vergisi gelirlerini 13 milyon doların üzerinde düşürmektedir. Maklin'in çalışmasında bariatrik cerrahi medikal tedaviye göre hem daha etkili hem de daha az maliyetli olarak hesaplanmıştır. Chang'ın araştırmasında ise VKİ'si 35üstü olanlarda ve komorbiditelerin eşlik ettiği obez hastalarda maliyette azalmayı sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmalara ek olarak 2014 yılında JAMA surg. un yaptığı çalışmada da bariatrik cerrahinin kısa dönemde kost-effektif olarak daha etkili olduğu fakat uzun döneme yayıldığında mediakal tedavi yöntemleriyle arada çok da fark olmadığı gösterilmiştir. (63) (64) (65) (66)

Dünyada artan obezite insidansı ve obezite kaynaklı komorbideteler nedeniyle bariatrik cerrahi gittikçe popüler bir hale gelmiştir. Artan bu popülerite beraberinde yeni bariatrik cerrahi tekniklerini de yanında getirmiştir. Şu anda dünyada en popüler olan iki teknik olan; sleeve gastrektomi kolaylık açısından öne çıkmakteyken, Roux en y gastrik by-pass kompleks olmasına rağmen kalıcı ve en iyi postoperatif sonuçlar alınması nedeniyle tercih edilmektedir. Mükemmel post operatif sonuçlar, kolay ameliyat tekniği ve post operatif komplikasyonları daha az olabilecek "mükemmele yakın" teknik arayışları halen sürmektedir. Bu nedenle bu pilot çalışmamızda kısıtlayıcı bir teknik olan ve literatürde az örneği bulunan fundektomi tekniğinin hormonal, metabolik ve kilo kaybı sonuçlarını incelemeyi amaçlayarak literatüre katkı sağlamayı hedefledik.

Gastrinin asıl görevi midede mukozal büyümeyi sağlamak, gastrik motiliteyi sağlamak ve mide mukozasına hidroklorik asit salgılanmasına yardım etmektir. Antrum ve duodenumdaki G hücrelerinden salgılanır. Gastrin primer olarak yemek sonrası vagal uyarı ve sekonder olarak peptidler, amino asitler, gastrik distansiyon ve yüksek mide pH'ına bağlı olarak salgılanır. Kısaca hisse gastrin sindirimi başlatan hormondur. (50) Mide asiditesi ve gastin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur. Yemek yeme sonrasında mide Ph'ının yükselmesi ile birlikte midede

gastrin salınımı artmaktadır, aynı doğru orantı mide Ph'ının düşmesinde de meydana gelir. Bu yüzden çeşitli sebeplerden dolayı uygulanan asit baskılama tedavisinde serum gastrin oranları yüksek bulunur. (67) Mide genişlemesine neden olan çıkış darlıklarında da gerilime bağlı olarak yüksek gastrin oranları tespit edilmiştir. Pariyetal hücre atrofisi sonrası meydana gelen atrofik gastrit, antrektomi ve gastrinoma gibi maligniteler de gastrin seviyelerini arttırmıştır. (67)

Bizim çalışmamızda da fundektomi grubunda gastrin seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Rezeksiyon sonrasında midede parietal hücre kaybı ve asit salınımının azalmasına sekonder olarak plazma gastrin seviyeleri yükselmiştir. İmmunohistokimyasal veriler sonucunda da antrum ve fundektominin yapıldığı proksimal mide alanında gastrin seviyeleri literatürdeki çalışmalarla paralel şekilde yüksek bulunmuştur.

Ghrelin 1999 yılında insan ve rat midesinden bulunan 28 amino asitli bir polipeptittir. Ghrelinin büyüme hormonu salınımı, iştah arttımak, glukoz metabolizmasını düzenleme, hafıza ve antidepresan gibi bir çok etkisi bulunmuştur. Ghrelinin aynı zamanda gastrik asit salınımını ve gastrointestinal motiliteyi arttırıcı etkileri de ispatlanmıştır. (50) Yapılan immunohistokimyasal çalışmalarda ghrelinin midenin daha çok fundus bölgesindeki özelleşmiş enterokromaffin hücrelerden salındığı görülmüştür. Ayrıca duodenum, ileum, çekum ve kolonda da ghrelin hücreleri tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada gastrektomi sonrası insanlarda plazma ghrelin seviyesi %65, ratlarda ise %80 oranlarında azalmıştır. Bu da plazmada dolaşan ghrelinin asıl kaynağının mide olduğunu göstermektedir. (68)

Bizim çalışmamızda ghrelinin açlık ve tokluk hisleri üzerine olan etkisi üzerinde daha çok durulmuştur. Ratlarda yapılan çalışmalarda oral ve intravenöz glukoz alımından sonra ghrelin seviyelerinin düştüğü görülmüştür. (69) Glukoz seviyesinin ghrelin plazma konsantrasyonu üzerine etkisi insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda da aynı doğrultuda tespit edilmiştir. (70) Bir diğer çalışmada da beynin intraserebrovasküler bölgesine yapılan 30pmol ghrelin enjeksiyonu, ghrelin antikor tedavisi ile azaltılan gıda alımında yükselmeye sebep olmuştur. (71)

Çalışma sonuçlarımızda da fundektomi grubundaki plazma ghrelin seviyeleri anlamlı derecede azalmıştır. Bunun asıl sebebinin vücut ghrelin üretiminin yüksek bir yüzdesini karşılayan fundus bölünün ameliyatta çıkarılmasıdır. İmmünohistokimyasal çalışmalar sonucunda da ghrelin düzeyi antrum, korpus ve proksimal mide bölümlerinde anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar hem fundektomi sonrası ghrelin salgılayan hücrelerin azalmasına, hem de kilo kaybı sonrası oluşan ghrelin üretiminin azalmasına bağlanmıştır.

Leptin molekülünün önemi ilk defa 1950'li yılarda yapılan bir hayvan deneyinde ortaya çıkmıştır. Deneklerin bir grubunda leptin molekülünün salgılanmadığı, diğer grupta da beyinde leptin receptörünün fonksiyon görmediği tespit edilmiştir. Bu iki grup hayvanın da obez ve diyabet olması leptin üzerine yapılacak diğer çalışmaların önünü açmıştır. (72)

167 aminoasitli bir protein olan Leptin temel olarak yağ dokuda üretilerek dolaşmıa katılır, fakat tek üretildiği yer burası değildir. Leptin geni tükürük bezlerinde, plazental trofoblastlarda, hipofiz ve pankreas gibi endokrin bezlerinde, kardiyak ve iskelet kası hücrelerinde de tespit edilmiştir. (73) Bunların yanında gastrik mukozadan da çok yüksek seviyelerde, özellikle yemek alımı sonrasında leptin sekrete edildiği bulunmuştur. (74) (75) (76)

Tarihte leptin ile VKİ ve ağırlığı karşılaştıran bir çok çalışma yapılmıştır. Anorexia nevrosa hastalarında ilk ölçülen leptin plazma seviyelerinin düşük olduğu, tedavi sonrası normal beslenme ile bu seviyelerin arttığı gözlenmiştir. (77) Considine ve arkadaşlarının çalışmasında %10'luk kilo kaybı sonrası leptinin plazma seviyesinde %53 azalma olduğu, aynı kiloda devam edilen 4 hafta sonrasında leptin seviyesinin tekrar baştaki %70'lik orana yükseldiği görülmüştür. (78) Heinonen MV ve arkadaşlarının gastrik band ile kilo veren hastalarda yaptığı çalışmada leptin seviyelerinin bir sene sonra anlamlı bir şekilde düştüğü tespit edilmiştir. (79)

Yaptığımız çalışmada da fundektomi sonrası ölçülen plazma leptin seviyelerinde kontrol grubuna göre anlamlı şekilde bir düşüş gözlenmiştir. İmmunohistokimyasal çalışmalarda da fundektomi grubunun antrum ve proksimal gastrik mukoza analizlerinde leptin seviyeleri azalmıştır. Bu azalma hem kilo

kaybına, hem de leptin sekrete eden gastrik mukoza alanındaki azalmaya bağlanmıştır.

Submukozaya uzanım gösteren bezlerin hiperplazisi ve kistik dilatasyon nedeni ile oluşan kistik glandular dilatasyon herhangi bir nedenden dolayı rezeksiyon sonrası kalan mide dokusunda görülmektedir. (80)Kistik glandular dilatasyon benign bir lezyon olarak kabul edilse de, pre-malign mide poliplerinde yapılan çalışmalarda bu lezyonun görülmesi malignite potansiyeli taşıyabileceği riskini taşımaktadır. (81) Mide cerrahisi sonrası meydana gelen uzun süreli kronik enflamasyonun, iskeminin ve ya sütür materyallerinin yarattığı ikincil değişiklikler muskularis mukoza hasarı sonrası submukozadaki mide bezlerinin sıkışmasına neden olduğu düşünülmektedir. (82)

Kistik glandular dilatasyon midenin ön ve arka yüzlerinde fundus ve pilor bezlerinin arasında oluşmaktadır. Yapılan çalışmalara göre genelde alkalen reflü, mukozal prolapsus ve H. Pyloriye bağlı kronik gastritte daha çok rapor edilse de, mide adenokarsinomları üzerine yapılan çalışmalarda da kistik glandular dilatasyona rastlanmıştır. (83)

Bizim yaptığımız çalışmada da kistik glandular dilatasyon varlığı antrum ve korpusta gözükmezken, rezeksiyon yaptığımız proksimal mide bölümünde hafif ve orta derecede anlamlı derecede yüksek gözlenmiştir. Bu değişim yer ve rezeksiyon yeri açısından incelendiğinde güncel litaratür ile uyumlu bulunmuştur.

Normal dokular arasında bağ dokusunun fazla oranda birikmesine fibrozis denir. Fizyolojik olarak yara iyileşmesinin evrelerinde görülen fibrozis aynı zamanda yaralanmaya bir cevap olarak patolojik olarak da görülebilir.

Sleeve gastrektomi ve gastrik plikasyon tekniklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada operasyon sonrası fibrozis oranları immunohistokimyasal olarak kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştır. Bu oran sleeve gastrektomi grubunda plikasyon grubuna göre daha fazla görülmüştür. (84)

Bizim yaptığımız çalışmada da fundektomi yapılan midede kontrol grubuna göre üç alanda da fibozis dereceleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Özellikle

rezeksiyon yapılan proksimal antrum bölümünde diğer iki bölgeye oranla fibrozis derecesi daha yoğundur.

Foveolar hiperplazi, mukozal yapılarda uzamış ve kıvrımları artmış foveaların görüldüğü bir lezyondur. Antrum ve korpusta alkalen safra reflüsü ve non steroidal anti inflamatuar ilaçlara bağlı olarak görülürken, kardia bölgesinin normal mukozasında da görülebilir. (85) Foveolar hyperlazinin malignite potansiyeli taşıyıp taşımadığı günümüzde hala tartışmalıdır. WHO foveolar hiperplaziyi hiperplastik bir lezyon olarak kabul eder. Elster sınıflamasında ise foveolar hiperlazinin malignite değeri taşımadığı düşünülüp hiperlastik polipler ile ayrı gruplarda sınıflanır. Orlowska çalışmasında ise hiperplastik poliplerin %2'sinde fokal karsinom tespit edilmiş, foveolar hiperplazi gözlenen hiç bir vakada maligniteye rastlanmamıştır. (86)

Onzi Tr ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada sleeve gastrektomi geçirmiş hastaların operasyon öncesi ve sonrası ağırlıklarını ve midedeki histolojik değişiklikleri incelemişlerdir Ameliyat öncesinde %58.3 foveolar hiperplazi tespit edilmişken operasyon sonrasında bu oran %33.3'e gerilemiştir. (87)

Bizim çalışmamızda da kontrol grubunda anlamlı foveolar hiperplazi gözlenmezken, fundektomi grubunun rezeksiyon yapılan proksimal bölümünde hafif derecede, istatistiksel olarak anlamlı foveolar hiperplazi gözlenmiştir.

6. SONUÇ

Deneysel hayvanlar üzerinde yaptığımız fundektomi işlemi sonrasında obez ratlarda hedeflediğimiz ağırlık, biyokimyasal ve histopatolojik sonuçlara ulaşmış bulunduk. Günden güne değişen ve bir altın standart arayışında olan bariatrik cerrahi dünyasına metabolik ve histopatolojik sonuçlar açısından yardımda bulunabilecek olan bu çalışma, ileride benzer çalışmaların yapılması açısından ilham vericidir.

7. KAYNAKÇA

1. Once fat was fat and that was that: our changing perspectives on adipose tissue. Cardiovasc J Afr. 2011 Jun; 22(3): 147–154

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

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

4. World Health Organization. WHO fact sheet on overweight and obesity. Updated October 2017. http://www.who. int/mediacentre/factsheets/fs311/en/. Erişim tarihi: 8 Aralık 2017.

5. World health statistics 2017. World Health Organization 2017.

6. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. Lancet 2016;387:1377–96.

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, 2016. TÜİK.

9. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2011. Sağlık Bakanlığı Ankara.

10. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. İstanbul, Nobel Kitapevi, 2001:797-800.

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. Bouchard C. The genetics of human obesity: recent progress. Bull Mem Acad R Med Belg, 156: 455- 462, 2001.

13. 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.

14. Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, et al. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement.

Endocr Rev 2017;38:267-96.

15. 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.

16. 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.

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

18. 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.

19. 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.

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

21. 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.

22. 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.

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. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College Of Endocrinology Comprehensive Clini- cal Practice Guidelines for Medical Care of Patients With Obesity. Endocr Pract 2016 Jul;22 Suppl 3:1-203.

26. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology. AACE/ACE Algorithm for the Medical Care of Patients with Obesity. Available at: https://www.aace.com/files/guidelines/ObesityAlgorithm. pdf

27. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and besity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and e Obesity Society. Circulation 2014;129(25 Suppl 2):S102-38

28. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. Obes Facts 2015;8(6):402-24.

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

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

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

32. Akbulut G, Rakıcıoğlu N. Şişmanlığın beslenme tedavisinde güncel yaklaşımlar. Genel Tıp Derg 2010; 20 (1): 35-42.

33. Anon. Position Paper: Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Interventions for the treatment of overweight and obesity in adults. J Acad Nutr Diet 2016; 116 (1): 129-147.

34. Çiçek B. Vücut Ağırlığının Denetiminde Glisemik İndeksin Rolü. Yetişkinlerde Ağırlık Yönetimi, (Editörler: Baysal A, Baş M). Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayını, Ekspres Baskı A.Ş., Birinci Baskı, ss 171-184, İstanbul, 2008.

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

36. Fabricatore AN. Behaviour therapy and cognitive-behavioral therapy of obesity: Is there a di erence. J Am Diet Assoc 2007;107:92-99.

37. Garaulet M, Pérez de Heredia F. Behavioural therapy in the treatment of obesity (II): role of the Mediterranean diet. Nutricion Hospititalaria 2010;25:9-17.

38. Toplak H, Woodward E, Yumuk V, et al. 2014 EASO position statement on the use of anti-obesity drugs. Obes Facts. 2015;8:166–174.

39. Muls E, Kolanowski J, Scheen E, Van Gaal L. The effects of orlistat on weight and serum lipids in obese patients with hypercholestrolemia: a randomized, double blind, placebo controlled, Multicentre study. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25: 1713- 1721.

40. Daniels GH, Hegedüs L, Marso SP, et al. LEADER 2: baseline calcitonin in 9340 people with type 2 diabetes enrol- led in the Liraglutide E ect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results (LEADER) trial: preliminary observations. Diabetes Obes Metab. 2015;17:477–486.

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

42. Kopelman P, de Groot G, Rissanen A et al. Reduction in weight and HbA1c with cetilistat and orlistat in obese and obese diabetic subjects. Int J Obes (15thEur Congr Obes (April 22-235, Budapest) 2007) 2007;31(Suppl.1):AbstT3. OS1.3.

43. 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.

44. Shukla AP, Buniak WI, Aronne LJ. Treatment of obesity in 2015. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2015;35(2):81-92.

45. 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. 796- 816.

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

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

48. 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.

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

50. Physiology, GastrinJordon G. Prosapio; Parvathy Sankar; Ishwarlal Jialal.

51.A review on gastric leptin: the exocrine secretion of a gastric hormonePhilippe Cammisotto and Moise Bendayan

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

53.Ghrelin Cells in the Gastrointestinal TractIchiro Sakata 1 and Takafumi Sakai 2 .

54. Simpson JA, MacInnis RJ, Peeters A, et al. A comparison of adiposity measures as predictors of all-cause mortality: the Melbourne Collaborative Cohort Study. Obesity (Silver Spring) 2007;15(4):994–1003. doi:10.1038/oby.2007.622.

55.3. Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. Physiol Rev. 1994;74(4):761–811.

56. Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, et al. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. J Am Coll Surg. 2008;207(6):928–934.

57.Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. Arch Intern Med. 2002;162(16):1867–1872.

58.Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation. 1983;67(5):968–977.

59.Klein S, Burke LE, Bray GA, et al. American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. Circulation. 2004;110(18):2952–2967.

60. Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, et al. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. JAMA. 1997;277(19):1539–1545. doi:10.1001/jama.1997.03540430051032.

61.Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. N Engl J Med. 2003;348(17):1625–1638.

62.Leblanc ES, O'Connor E, Whitlock EP, et al. Effectiveness of primary care–relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2011;155(7):434–447.

63.Ewing ve diğerleri. A Cost–Benefit Analysis of Bariatric Surgery on the South Plains Region of Texas. Obes Surg, 21: 644–649, 2011.

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

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

66.Cost-effectiveness of Bariatric SurgeryMatthew L. Maciejewski, PhD and David E. Arterburn, MD, MPH.

67. M. Kemal Erbil, Gtt Tıp Klinik Labaratuar Testleri Gastrin, 230, GATA, Ankara, 2007.

68. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2001;86(10):4753–4758.

69. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. Nature. 2000;407(6806):908–913.

70. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.

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

72. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1953;140:578–596.

73. Cammisotto PG, Levy E, Bukowiecki LJ, Bendayan M. Crosstalk between adipose and gastric leptins for the control of food intake and energy metabolism. Prog Histochem Cytochem. 2010;45:143–200.

74. Cammisotto PG, Renaud C, Gingras D, Delvin E, Levy E, Bendayan M. Endocrine and exocrine secretion of leptin by the gastric mucosa. J Histochem Cytochem. 2005;53:851–860.

75. Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, Moizo L, Lehy T, Guerre-Millo M, Le Marchand-Brustel Y, Lewin MJ. The stomach is a source of leptin. Nature. 1998;394:790–

76. Cinti S, Matteis RD, Picó C, Ceresi E, Obrador A, Maffeis C, Oliver J, Palou A. Secretory granules of endocrine and chief cells of human stomach mucosa contain leptin. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000;24:789–793.

77. Mantzoros CS, Flier JS, Lesem MD, et al. Cerebro spinal fluid leptinin anorexia nervosa: correlation with nutritional status and potential role in resistance to weight gain. J Clin Leptin ve nöroendokrin düzenleme Endocrinol Metab 1997; 82: 1845-1851.

78. 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.

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

80. 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.

81. Unusual gastric polyp showing submucosal proliferation of glands: case report and literature reviewK Itoh 1, T Tsuchigame, T Matsukawa, M Takahashi, K Honma, Y Ishimaru.

82. 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.

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

84. Gulcicek O.B. et al. Metabolic and histopathological effects of sleeve gastrectomy and gastric plication: an experimental rodent model, Food Nutr Res, 2016.

85. Foveolar hyperplasia at the gastric cardia: prevalence and associations M Voutilainen,M Juhola,1M Färkkilä,2 and P Sipponen3.

86. Orlowska J, Jarosz D, Pachlewski J, Butruk E. Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. Am J Gastroenterol 1995; 90: 2152-2159.

87. Onzi TR 1, d'Acampora AJ, de Araujo FM, Baratieri R, Kremer G, Lyra HF Jr, Leitão JT. Mide laparoskopik sleeve gastrektomi histopatoloji: öncesi ve post-operatif karşılaştırılması. Bes Surg; 2014 Mar; 24 (3): 371-376.

8. EKLER

EK-1: Etik Kurul Kararı

9. TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	**Nihat Buğdaycı** **05335518423** **nihatbugdayci@gmail.com**
Uzmanlık Dalı:	**Genel Cerrahi**
Eğitim Kurumu:	**İstanbul Bağcılar SUAM**
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	**23/12/2014**
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	**23/09/2020**
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	**Prof. Dr. Mustafa Turan**
Tez Danışmanının Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	**Osman Bilgin Gülçiçek** **05326106966** **drosmanbilgin@hotmail.com**

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title) Ratlarda fundektominin histopatolojik bulguları ve metabolik hormonlar üzerine etkisi.
1-Araştırma Sorusu (Research problem) Fundektomi işlemi sonrası kalan mide dokusundaki histopatolojik bulgular ve bunun metabolik etkileri nelerdir?
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale) Fundektomi işlemi ile, daha morbid ve komplike bir ameliyat olan sleeve gastrektominin sonuçlarının benzer olacağını düşünüyoruz.
3-Araştırma amacı (Objectives)Bu çalışmada fundektominin kalan mide dokusundaki histopatolojik bulguları ve metabolik etkinliği araştıralacaktır. Çalışma neticesinde hedeflenen kilo kaybı ve metabolik değerlere ulaşılabileceği amaçlanmıştır.

4-Hipotez (Hypothesis) Morbiditesi düşük bir ameliyat olan fundektominin belirlenen zaman sonunda hedeflenen kilo kaybı ve gastrin, ghrelin ve leptin düzeylerine ulaşmada etkili olacağı düşünülmektedir.
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design) Orijinal çalışma
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location) BADABEM – Bağcılar deneysel araştırma ve beceri geliştirme merkezi
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population) Nihat Buğdaycı, Osman B. Gülçiçek, Merve Tokoçin, Talar Vartanoğlu, Serhat Meriç, Gülçin Ercan, Ayşegül Kırankaya, Tuğçe Çay, Ferda Nihat Köksoy, Atilla Çelik
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome) 1- Kilo kaybı, leptin, ghrelin, gastrin düzeyleri, 2- Ameliyat komplikasyonları, enfeksiyon gelişimi, ölüm, fistül.
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures) 1- Ameliyat 2- Sakrifikasyon 3- Histopatolojik ve metabolik inceleme
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power) ANOVA
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods) ANOVA,.
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations) Hayvan deneyleri yerel etik kurul yönergesine göre çalışma yapılması.
13- Anahtar kelimeler (Key words) fundektomi, obezite, obezite cerrahisi, ghrelin, leptin, gastrin, fistül, kilo kaybı

Tez konusu onay formu açıklamalar:

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title): Araştırmayı yeterince tanımlayıcı olmalı. Yapılacak çalışmanın tanımlayıcı özellikleri yer almalıdır.

1-Araştırma sorusu (Research problem): Araştırmanın yapılmasına neden olacak soru cümlesi yazılmalıdır. Sorular "neden ve nasıl" içermelidir, hedefe odaklanmış ve özgün olmalıdır. Soru basit bir evet/hayır ile açıklanamamalıdır.

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale): Araştırma sorusuna yönelik özet literatür bilgisi ve bu araştırmanın yapılmasını haklı kılacak gerekçe yazılmalıdır.

3-Araştırma amacı (Objectives): Spesifik amaçlar ve ve hedefler belirlenmelidir. Bunlar tanımlama, karşılaştırma, uyum/benzerlik kontrolü yapmak, ilişkileri açıklamak veya benzeri amaçlar olabilir. Amaçlar bu gibi kelimelerle bitirilmelidir.

4-Hipotez (Hypothesis): Araştırma sorusuna varsayım önermesidir. Araştırmada doğruluğu test edilecektir. Bir varsayım içermeli, probleme çözüm önermeli, deney ve gözlemlere sınanmaya açık olmalı, eldeki verilerle uyumlu ve bunları açıklayıcı olmalıdır. Yeni gerçeklerin ön görüsüne olanak sağlamalıdır.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design): Gözlemsel/deneysel, tanımlayıcı/analitik, vaka serisi/kohort/olgu-kontrol/kesitsel, kontrollü/kontrolsüz, randomize/randomize olmayan, prospektif/retrospektif vb. araştırma türü tanımlanmalıdır.

6- Çalışmanın yeri (Study Setting/ Location): Araştırmanın yapıldığı yer yazılmalıdır. Hastane tabanlı/toplum tabanlı, tek merkez/çok merkez, laboratuvar çalışması gibi.

7-Çalışmaya katılanlar/denekler (Study Population): Üzerinde araştırma yapılacak deney ve kontrol gruplarının özellikleri, nereden bulunacakları, nasıl seçilecekleri belirtilmelidir. Gruplar yapılacaksa grupların eşleştirilme ve seçim kriterlerini belirtiniz. Keza dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri yazılmalıdır.

8-Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secendary Outcome): Birincil sonuç değişkeni araştırma sorusuna cevap aranılacak, sonuç göstergesidir/ölçüttür. Bu aynı zamanda örnek/popülasyon büyüklüğü, güç hesabı ve hipotezi test etmede kullanılacaktır. Bir adet veya en fazla iki adet önceden belirlenmiş olmalıdır. Birincil sonuç değişkeni çeşitli şekillerde ölçülebilir. Örnek:

iki seçenekli değişken (caesarean/no caesarean, blood loss ≥500mL/blood loss <500mL); sürekli değişken (e.g. weight - kg, blood loss - mL); skor (pain - mild, moderate, severe); olayın ortaya çıkışı (survival), and sayılar (number of infections, number of events occurring). Daha sonra ikincil sonuç değişkenleri yazılmalıdır. İkincil sonuç değişkeni, birincil sonuç değişkenleri içinde gruplanmış unsurlardan biri olabilir ya da tamamlayıcı bilgi sağlayabilecek bir başka değişken olabilir.

9-Araştırma Süreçleri (Study procedures): Araştırmanın nasıl olacağı, aşama aşama belirtilmelidir. Katılımcıların çalışmaya alınma yöntemi, grupların oluşturulması, randomizasyon yapılıp yapılmayacağı, randomizasyon yapılacak ise detaylı açıklaması yazılmalıdır. Katılımcılara/deneklere hangi müdahalelerin, incelemelerin ve testlerin yapılacağı, tam anlaşılır detayda belirtilmelidir. Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenlerini ölçmek için hangi araçların (anket formları, tıbbi cihazlar, göstergeler, skalalar, vb.) kullanılacağı açık bir şekilde belirtilmeli ve bu araçların geçerliliği (validity) hakkında bilgi verilmelidir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power): Araştırmada örnek büyüklüğü hesaplanmalıdır. Örnek büyüklüğü, kabul edilen bir istatistiksel güçte, hipotezin test edilmesi için gerekli asgari sayıdır.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods): Araştırma sorusu cevaplandırılmalı, hipotez test edilmeli ve değerlendirmeler için kullanılacak istatistiksel yöntemler belirtilmelidir.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations): Araştırmanın Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmeyeceği belirtilmelidir.

13- Anahtar kelimeler (Key words): MesH (Medical Subject Heading) uyumlu olmalıdır. En az 3, en fazla 5 kelimeden oluşmalıdır.