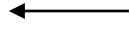


Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak



Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**ROUX EN Y GASTRİK BYPASS (RYGB) OPERASYONU
GEÇİREN MORBİD OBEZ HASTALARA POST OPERATİF
DÖNEMDE VERİLEN PRE-PROBİYOTİKLERİN
METABOLİK PARAMETRELER VE MAKRO-MİKRO
BESİN ÖĞELERİNİN EMİLİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

BEDİA FULYA TÜRKER

**DANIŞMAN
PROF. DR. İLHAN SATMAN**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
BESLENME PROGRAMI**

İSTANBUL-2015

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme Programında Bedia Fulya Türker tarafından hazırlanan "Roux En Y Gastrik Bypass (RGYB) Operasyonu Geçiren Morbid Obez Hastalara Post Operatif Dönemde Verilen Pre-Probiyotiklerin Metabolik Parametreler Ve Makro-Mikro Besin Öğelerinin Emilimi Üzerine Etkileri" başlıklı Doktora tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

18 / 12 / 2015

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)

İmzası

- 1.Prof. Dr. İlhan SATMAN (Tez Danışmanı) (İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı)



- 2.Prof. Dr. Ferihan ARAL (Tez İzleme Komitesi Üyesi) (İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı)



- 3.Prof. Dr. Nevin DİNÇÇAĞ (İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı)



- 4.Prof. Dr. Asım CİNGİ (Tez İzleme Komitesi Üyesi) (Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı)



- 5.Prof. Dr. Oğuzhan DEYNELİ (Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı)



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Bedia Fulya Türker



İTHAF

Bu tezi, fayda görecek herkese ithaf ediyorum...

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca hem hekimlik mesleğine hem de hayata yaklaşımıyla örnek aldığım ve ilminden faydalandığım, bilgisini ve deneyimlerini her zaman cömertçe, hoşgörüyle ve sabırla paylaşan, yanında çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. İlhan SATMAN ve Prof. Dr. Umut BARBAROS'a,

Hastalarımın özel laboratuvar testlerinin çalışılmasında destek veren Bio. Dr. Yıldız TÜTÜNCÜ'ye,

Hastalarımın örnek toplanmasında büyük yardımları olan Aslıhan DEMİRBAŞ'a, süreç boyunca desteklerini esirgemeyen tüm diyabet polikliniği çalışanlarına ve

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan sevgili aileme ve dostlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 31806

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XV
ÖZET	XVII
ABSTRACT.....	XVIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Obezitenin tanımı.....	5
2.2. Obezitenin sınıflandırılması.....	5
2.3. Obezitenin kronik metabolik hastalıklar ile ilişkisi	6
2.4. Obezitede tedavi yaklaşımları.....	6
2.5. Obeziteyle değişen fizyolojik mekanizmalar	8
2.6. Sindirim fizyolojisi	9
2.7. Bağırsak florasının yapılanması ve değişimi	10
2.8. Bağırsak florasının değişimini etkileyen faktörler.....	13
2.8.1. Bağırsak lümen pH'sı.....	13
2.8.2. Beslenme alışkanlıkları	14
2.8.3. Anti-mikrobiyal tedavi	16
2.8.4. Yaş	16
2.8.5. Bariyatrik cerrahi	17
2.9. Bağırsak florasının enerji regülasyonundaki işlevi.....	18
2.10. SCFA'ların bağırsak epitel hücreleri üzerindeki histolojik, morfolojik ve fizyolojik etkileri.....	20
2.11. Bağırsak florası bakterilerinin genetik düzeydeki etkileri	22
2.12. Bağırsak florasındaki farklılaşmanın metabolik sonuçları	23

2.13. Bağırsak florasının sistemik inflamasyon ve doğal immünite üzerindeki etkileri	26
2.14. Bağırsak florasının manüplasyonu	27
2.14.1. Probiyotikler ve etkileri	28
2.14.1.1. Tanımı, yapısı ve etki mekanizması	28
2.14.1.2. Probiyotiklerin inflamatuvar belirteçler üzerindeki etkileri	29
2.14.1.3. Probiyotiklerin glukoz metabolizması üzerindeki etkileri	30
2.14.2. Prebiyotikler ve etkileri	32
2.14.2.1. Tanımı, yapısı ve etki mekanizması	32
2.14.2.2. Prebiyotiklerin inkretin hormonlar üzerindeki etkileri	37
2.14.2.3. Prebiyotiklerin glukoz metabolizması üzerindeki etkileri	38
2.14.3. Bariyatrik cerrahi	39
2.14.3.1. Tanımı ve fizyoloji etkileri	39
2.14.3.2. Bağırsak florası, glukoz metabolizması ve inflamatuvar parametreler üzerindeki etkileri	41
2.15. İncretin hormonlar	44
2.15.1. Polipeptid Y (PYY)	44
2.15.2. Glukagon benzeri peptid 1 (Glucagone Like Peptide 1, GLP-1)	48
2.16. İnflamatuvar belirteçler	51
2.17. Makro besin öğelerinin emilimlerinin fizyolojik ve patolojik mekanizmaları	58
2.17.1. Protein Malabsorbsiyonu	58
2.17.2. Karbonhidrat Malabsorbsiyonu	59
2.17.3. Yağ Malabsorbsiyonu	60
2.18. Mikro besin öğelerinin emilimlerinin fizyolojik ve patolojik mekanizmaları	61
2.18.1. Kalsiyum ve Vitamin D emilim fizyolojisi	62
2.18.1.1. Prebiyotik kullanımının kalsiyum ve kemik metabolizması üzerine etkileri	67
2.18.1.2. Tüketilen prebiyotik miktarının emilim düzeyine etkileri	68
2.18.1.3. Diyetle alınan kalsiyum miktarının emilim üzerine etkileri	69
2.18.1.4. Tüketilen prebiyotik türünün emilim düzeyine etkileri	70
2.18.1.5. Prebiyotik kullanım süresinin emilim düzeyine etkisi	71
2.18.2. Demir emilim fizyolojisi	72
2.18.2.1. Prebiyotik kullanımının demir metabolizması üzerine etkileri	73

2.18.3. Vitamin B12 emilim fizyolojisi	75
2.18.3.1. Prebiyotiklerin vitamin B12 emilimi üzerindeki etkileri	77
2.18.4. Folat / Folik Asid emilim fizyolojisi.....	78
2.18.5. Magnezyum emilim fizyolojisi	79
2.18.6. Su ve elektrolit malabsorpsiyonu	80
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	81
3.1. Hasta Populasyonu.....	81
3.2. Etik beyanı	82
3.3. Çalışma dizaynı ve protokolü	82
3.4. Cerrahi prosedür.....	84
3.5. Örneklerin alınması ve laboratuvar analizi	85
3.6. İstatistiksel analiz.....	87
4. BULGULAR.....	88
4.1. Hasta popülasyonu	88
4.2. Antropometrik ölçümler.....	88
4.2.1. Başlangıç	88
4.2.2. Operasyondan sonraki dönem:	89
4.3. Dışkı pH değişimi	93
4.4. Glukoz metabolizmasındaki değişim	94
4.5. İncretin hormonlardaki değişim.....	100
4.6. İnflamatuvar belirteçlerdeki değişim	107
4.7. Nutrisyon parametrelerindeki değişim.....	110
4.7.1. Vitamin B12 ve Folik Asit düzeylerindeki değişim	110
4.7.2. Demir ve Ferritin düzeylerindeki değişim	112
4.7.3. Vitamin D, kalsiyum ve kemik parametrelerindeki değişim	113
4.7.4. Magnezyum ve fosfor düzeylerindeki değişim.....	116
4.7.5. Günlük protein tüketimindeki farklılıklar, albumin ve total protein değişimleri	118
5. TARTIŞMA	120
5.1. Glukoz metabolizması	120
5.2. Peptid hormonlar.....	121
5.3. İnflamatuvar parametreler.....	125
5.4. Makro-mikro besin öğeleri	128

5.4.1. Vitamin B12.....	129
5.4.2. Folik asid.....	129
5.4.3. Demir ve ferritin.....	130
5.4.4. Vitamin D ve kalsiyum	131
5.4.5. Magnezyum.....	131
5.4.6. Protein	132
KAYNAKLAR	134
FORMLAR	172
ETİK KURUL KARARI	177
ÖZGEÇMİŞ	180



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Diyetle tüketilebilir karbonhidratların sınıflandırması	35
Tablo 2-2: Sitokinlerin sınıflandırılması.....	53
Tablo 2-3: Vitamin B12'nin intra müsküler enjeksiyon dozundaki artışla, vücuttaki tutulum yüzdesinde gözlenen değişim.	77
Tablo 3-1: Hastalara operasyondan sonra verilen replasman tedavilerinin doz ve içerikleri	84
Tablo 4-1: Prebiyotik ve kontrol grubunun preoperatif antropometrik ölçümleri.....	88
Tablo 4-2: Morbid obez ve süper obez gruplarının preoperatif antropometrik ölçümleri	89
Tablo 4-3: Prebiyotik ve kontrol gruplarının operasyondan önce ve sonra 3. ve 6. aylardaki antropometrik ölçümleri.....	90
Tablo 4-4: Morbid obez ve süper obez gruplarının operasyondan önce ve sonra 3. ve 6. aylardaki antropometrik ölçümleri.....	91
Tablo 4-5: Prebiyotik ve kontrol grubuplarının operasyon öncesi ve sonrasındaki dışkı pH değerleri	93
Tablo 4-6: Prebiyotik grubu hastalarının 3. aydaki dışkı pH değerlerinin, tabloda belirtilen parametrelerle korelasyonu	94
Tablo 4-7: Prebiyotik grubu hastalarının 6. aydaki dışkı pH değerlerinin, tabloda belirtilen parametrelerle korelasyonu	94
Tablo 4-8: Prebiyotik ve kontrol gruplarının operasyon öncesi ve sonrasındaki HbA1c düzeyleri.....	95
Tablo 4-9: Prebiyotik ve kontrol gruplarının operasyon öncesi ve sonrası glukoz ve insülin için hesaplanan AUC değerleri	98
Tablo 4-10: Prebiyotik ve kontrol gruplarının operasyondan önce ve sonra HOMA-IR, HOMA- β ve QUICKI sonuçları	100
Tablo 4-11: Prebiyotik ve kontrol gruplarının operasyondan önce ve sonra açlık ve 1. saat tokluk PYY değerleri.....	101
Tablo 4-12: Prebiyotik ve kontrol grubuplarının operasyondan önce ve sonra açlık ve 1. saat tokluk GLP-1 değerleri.....	101

Tablo 4-13: Morbid obez ve süper obez gruplarının operasyondan önce ve sonra açlık ve 1. saat tokluk PYY değerleri	102
Tablo 4-14: Morbid obez ve süper obez gruplarının operasyondan önce ve sonra açlık ve 1. saat tokluk GLP-1 değerlerinin karşılaştırması.....	102
Tablo 4-15: Uyarılmış GLP-1 ve PYY cevaplarının karşılaştırılması.....	106
Tablo 4-16: Prebiyotik ve kontrol grubunun inflamatuvar belirteçlerinin operasyondan önce ve sonra karşılaştırması	107
Tablo 4-17: Morbid ve süper obez gruplarının inflamatuvar belirteçlerinin operasyondan önce ve sonra karşılaştırması	108
Tablo 4-18: Prebiyotik ve kontrol grubunun vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin operasyondan önce ve sonra karşılaştırması	111
Tablo 4-19: Prebiyotik ve kontrol grubunun demir, TDBK ve ferritin düzeylerinin operasyondan önce ve sonra karşılaştırması	112
Tablo 4-20: Prebiyotik ve kontrol grubunun vitamin D, kalsiyum, PTH, ALP ve 24 saat idrar kalsiyumu düzeylerinin operasyondan önce ve sonra karşılaştırması.....	114
Tablo 4-21: Prebiyotik ve kontrol grubunun magnezyum ve fosfor düzeylerinin operasyondan önce ve sonra karşılaştırması	117
Tablo 4-22: Prebiyotik ve kontrol grubu hastalarının operasyondan sonra 3. ve 6. aylarda tükettikleri günlük total protein miktarlarının karşılaştırması	118
Tablo 4-23: Prebiyotik ve kontrol grubunun albumin ve total protein düzeylerinin operasyondan önce ve sonra karşılaştırması	118

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Açlıkta yağ dokusu, karaciğer ve kaslarda enerji üretim mekanizmaları.	9
Şekil 2-2: Normal, sağlıklı bir anatomi ve fizyolojiye sahip gastro-intestinal sistemin değişik bölümlerindeki lümen pH'sı, bakteri sayısı ve türlerindeki farklılıklar.	12
Şekil 2-3: İnsan bağırsağındaki flora bakterilerinin sayıları, dominantlık özellikleri ve potansiyel patojen ya da faydalı olma durumlarının şematik özeti.	13
Şekil 2-4: Gastrik bypass'ın fizyolojik ve mikrobiyal aktivitelerle ilişkisi.....	18
Şekil 2-5: İnsan bağırsaklarında mikrobiyal H ₂ üretimi ve kullanımı reaksiyonları	19
Şekil 2-6: Klasik floralı farelerin florasız hale getirilmesiyle gözlenen fizyolojik değişiklikler	25
Şekil 2-7: Obezitede farklılaşan bağırsak florası ve buna bağlı gelişen yapısal ve metabolik olaylar	26
Şekil 2-8: Organizma ile bağırsak flora bakterileri arasındaki, immun yanıtı hem arttıran hem de zarar veren ilişki	27
Şekil 2-9: Probiyotiklerin etki mekanizması	29
Şekil 2-10: Diyet liflerinin alt sınıflaması	33
Şekil 2-11: İnülin ve fruktoz karışımından oluşan Beneo Orafiti Sinergy-1® ürününün üretim basamakları ve yapısı	37
Şekil 2-12: Bariyatrik cerrahi girişimler	39
Şekil 2-13: Farklı teknik özelliklere sahip gastrik baypas türleri	40
Şekil 2-14: Enerji dengesinin sağlanması ve yeme kontrolünde inkretin hormonların rolü.....	45
Şekil 2-15: Bariyatrik cerrahinin, Santral Sinir Sistemi üzerindeki olası etki mekanizması	48
Şekil 2-16: Toklukta GLP-1 cevabı ve feed-back mekanizmaları.....	49
Şekil 2-17: GLP-1'in periferik dokulardaki etkileri	50
Şekil 2-18: İnflamasyondan insülin direnci ve aterosklerotik dislipidemiye giden süreç	54
Şekil 2-19: Adipositlerin sağlıklı ve patolojik olarak büyümesi ve insülin direnci gelişimiyle ilişkileri	55
Şekil 2-20: Normal kilolu bireylerdeki yağ dokusu metabolizması	56
Şekil 2-21: Obez bireylerdeki yağ dokusu metabolizması	57
Şekil 2-22: Gastrik bypass sonrası değişen anatomi.....	60

Şekil 2-23: Sağlıklı ve normal anatomideki bir sindirim sisteminden tüm vitamin ve minerallerin emilim haritası.....	62
Şekil 2-24: Günlük kalsiyum alımına göre gerçek ve net kalsiyum emilimi.....	64
Şekil 2-25: İntestinal kalsiyum emilimi.....	65
Şekil 2-26: Sindirilemeyen besin maddelerinin bağırsak duvarının geçirgenliğini artırma mekanizması	70
Şekil 3-1: Çalışmamızın hasta alımı ve takip dönemleri ile yapılan vizit prosedürleri..	83
Şekil 4-1: Prebiyotik ve kontrol gruplarındaki hastaların operasyondan önce ve sonra gözlenen kilo, ve BKİ değişimlerinin Wilcoxon signed rank test ile yapılan değerlendirmesi.....	91
Şekil 4-2: Prebiyotik ve kontrol gruplarındaki hastaların operasyondan önce ve sonra gözlenen FFM ve yağ değişimlerinin Wilcoxon signed rank test ile yapılan değerlendirmesi.....	92
Şekil 4-3: Prebiyotik ve kontrol grubundaki hastaların ilk 3 aylık ve 6 aylık dönemlerde kaybettikleri total kilo kaybı ve EBW yüzdeleri	92
Şekil 4-4: Prebiyotik ve kontrol grubundaki hastaların operasyondan önce ve sonra ölçülen dışkı pH değerleri.....	93
Şekil 4-5: Prebiyotik ve kontrol gruplarının, operasyondan önce ve sonra yapılan 3 saatlik karışık öğün testindeki glukoz değişimleri.....	96
Şekil 4-6: Prebiyotik ve kontrol gruplarının operasyon öncesi ve sonrası yapılan 3 saatlik karışık öğün testindeki insülin değişimleri.....	96
Şekil 4-7: Morbid ve süper obez gruplarının operasyon öncesi ve sonrası yapılan 3 saatlik karışık öğün testindeki glukoz değişimleri.....	97
Şekil 4-8: Morbid ve süper obez gruplarının operasyon öncesi ve sonrası yapılan 3 saatlik karışık öğün testindeki insülin değişimleri.....	97
Şekil 4-9: Prebiyotik ve kontrol gruplarının operasyon öncesi ve sonrası glukoz ve insulin için hesaplanan AUC değerleri	99
Şekil 4-10: Prebiyotik ve kontrol gruplarında operasyondan önce ve sonra GLP-1 düzeyleri.....	103
Şekil 4-11: Prebiyotik ve kontrol gruplarında operasyondan önce ve sonra PYY düzeyleri.....	103
Şekil 4-12: Prebiyotik grubunun 3. ay açlık ve tokluk PYY ile 3. ay kilo değerleri arasındaki korelasyon	104

Şekil 4-13: Prebiyotik grubunun 6. ay açlık PYY ile HOMA-IR ve QUICKI değerleri arasındaki korelasyon	105
Şekil 4-14: Prebiyotik grubunun 3. ay açlık GLP-1 ile 3. ay açlık insülini ve 6. ay açlık PYY ile 6. ay açlık insülini arasındaki korelasyonlar.....	106
Şekil 4-15: Operasyondan sonra hsCRP ve IL-6'nın değişim grafikleri	108
Şekil 4-16: Prebiyotik (a) ve kontrol (b) gruplarında 6. aydaki hsCRP'nin, hastaların 6. aydaki kiloları ile korelasyonu.....	109
Şekil 4-17: Prebiyotik (a) ve kontrol (b) gruplarında 6. aydaki hsCRP'nin, hastaların 6. ay BKİ değerleri ile korelasyonu	109
Şekil 4-18: Prebiyotik (a) ve kontrol (b) gruplarında 6. aydaki hsCRP'nin, hastaların 6. aydaki yağ ağırlıkları (kg) ile korelasyonu	110
Şekil 4-19: Operasyondan önce ve sonraki 3. ve 6. aylarda prebiyotik ve kontrol gruplarının Vitamin B12 ve Folik asid değişimleri	111
Şekil 4-20: Operasyondan önce ve sonraki 3. ve 6. aylarda prebiyotik ve kontrol gruplarının demir değişimleri	113
Şekil 4-21: Operasyondan önce ve sonraki 3. ve 6. aylarda prebiyotik ve kontrol gruplarının vitamin D ve kalsiyum düzeylerindeki değişim grafikleri.....	115
Şekil 4-22: Operasyondan önce ve sonraki 3. ve 6. aylarda prebiyotik ve kontrol gruplarının vitamin D ve kalsiyum düzeylerindeki değişim grafikleri.....	115
Şekil 4-23: Operasyondan önce ve sonraki 3. ve 6. aylarda prebiyotik ve kontrol gruplarının 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeylerindeki değişim grafikleri.....	116
Şekil 4-24: Operasyondan önce ve sonraki 3. ve 6. aylarda prebiyotik ve kontrol gruplarının magnezyum ve fosfor düzeylerindeki değişim grafikleri	117
Şekil 4-25: Operasyondan önce ve sonraki 3. ve 6. aylarda prebiyotik ve kontrol gruplarının albumin ve total protein değişimleri	119

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

TURDEP:	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
IDF:	International Diabetes Federation (Uluslararası Diyabet Federasyonu)
WHO:	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
SGK:	Sosyal Güvenlik Kurumu
HbA1c:	Glycated hemoglobin (Glikozillenmiş hemoglobin)
PET:	Pozitron Emisyon Tomografisi
MR:	Manyetik rezonans
BKİ:	Beden Kitle İndeksi
PYY:	Polipeptid Y
GLP-1:	Glucagon Like Peptide-1
GLP-2:	Glucagon Like Peptide-2
SCFA:	Short Chain Fatty Acid (Kısa Zincirli Yağ Asitleri)
GIP:	Gastrik İnhibitör Polipeptid
LPS:	Lipopolisakkarid
PPI:	Proton Pompa İnhibitörü
RYGB:	Roux en Y Gastrik Bypass
GPR:	G protein coupled receptor
FIAF:	Fasting Induced Adipocyte Factor (yağ doku lipoprotein-lipazı)
LPL:	Lipoprotein Lipaz
AMPK:	Adenosine Monophosphate Activated Protein Kinase
COG:	Cluster of Orthologous Groups
AMP:	Aktive protein kinaz
VLDL:	Very Low Density Lipoprotein (Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein)
ZO-1:	Zonula Occludens-1
FAO:	Food and Agriculture Organization (Amerika Gıda ve Tarım Örgütü)
LDL:	Low Density Lipoprotein (Düşük Dansiteli Lipoprotein)
AACC:	American Association of Cereal Chemists (Amerikan Hububat Kimyacıları Birliği)
FOS:	Frukto-oligosakkarid
MGB:	Mini Gastrik Bypass
DPP-IV:	Dipeptidil Peptidaz-4

hsCRP: High Sensitive C Reaktif Protein

VIP: Vasoaktif Intestinal Peptid

CCK: Kolesistokinin

KN: Knock Out

iv: İntra venöz (Damar İçi)

PPAR- γ : Peroxisome proliferator activated receptor- γ

HOMA-IR: The homeostatic model assessment-insulin resistance (İnsulin Rezistansı'nın Homeostatik Model Değerlendirmesi)

HOMA- β : The Homeostasis Model Assessment-beta cell function (Beta-Hücre Fonksiyonunun Homeostatik Model Değerlendirmesi)

QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (Kantitatif İnsülin Duyarlılığı Kontrol İndeksinin)

IF: İntrensek Faktör

FFM: Free Fat Mass (Yağsız doku kütlesi)

SD: Standart Deviasyon

EWL: Excess Weight Loss (Fazlalık Kilonun Kaybı)

AUC: Area Under Curve (Eğri Altında Kalan Alan)

Δ PYY_{0_1sa}: PYY için açlıktan→1. saatteki tokluk değerlerine yükselme oranı

Δ GLP-1_{0_1sa}: GLP-1 için açlıktan→1. saatteki tokluk değerlerine yükselme oranı

ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate (Eritrosit Sedimentasyon Hızı)

TDBK: Total Demir Bağlama Kapasitesi

PTH: Parathormon

ALP: Alkalen fosfataz

ÖZET

Türker F. Roux En Y Gastrik Bypass (RYGB) Operasyonu Geçiren Morbid Obez Hastalara Post Operatif Dönemde Verilen Pre-Probiyotiklerin Metabolik Parametreler ve Makro-Mikro Besin Öğelerinin Emilimi Üzerine Etkileri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2015.

Çağımızın sorunu olan obezite, beraberinde gelişen tip 2 diyabet ve hipertansiyon gibi kronik hastalıklarla birlikte tüm popülasyonlarda hızla artmaktadır. Yaşam tarzı değişiklikleri tedavide ilk tercih olsa da, uzun dönemde başarılı olmaması nedeniyle bariyatrik cerrahi, özellikle morbid obezite için hem hızlı ve masif kilo kaybı sağlayan, hem de eşlik eden metabolik hastalıkların iyileşmesinde rol oynayan önemli bir tedavi yaklaşımıdır. Yapılan çalışmalarda RYGB'den sonra bağırsak bakterilerinde, intestinal peptidlerde ve inflamatuvar sitokinlerde olumlu değişiklikler olduğu gözlenmiştir. Benzer değişikliklerin cerrahi işlem uygulanmaksızın pre-probiyotik kullanımıyla da gerçekleştiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Biz de bu bilgiler doğrultusunda yaptığımız çalışmada, gastrik bypass'tan sonra pre-probiyotik kullanımının etkilerini değerlendirdik.

Gastrik bypass geçiren ve diyetlerinde rutin probiyotik (yoğurt) bulunan tüm hastaların bir grubu prebiyotik verilerek (n=14), diğerleri verilmeden (n=16) takip edilmiştir. Hastaların operasyondan önce ve sonraki 3.-6. aylarda kan (glukoz, insülin, A1c, GLP-1, PYY, IL-6, hsCRP, vitamin, elektrolit ve mineral düzeyleri), dışkı (pH) ve 24 saatlik idrar (kalsiyum atılımı) örnekleri ve antropometrik ölçümleri değerlendirilmiştir.

Prebiyotik verilen hastaların 6. aydaki tokluk GLP-1 ve PYY ($p= 0.005/0.007$) ile 3. ve 6. aydaki açlık GLP-1 ($p= 0.033/0.027$) düzeylerinin ve 6.ayda PYY'nin tokluk yanıtının ($p= 0.039$) verilmeyenlerden daha yüksek, 3. aydaki CRP düzeyinin ($p= 0.065$) ise daha düşük olduğu, prebiyotik kullanımıyla vitamin B12, folik asit ve demir emiliminde artış eğilimi olduğu, başta IL-6 ve antropometrik ölçümler olmak üzere diğer nutrisyonel parametreler, dışkı pH'sı ve idrarla kalsiyum atılımının ise fark göstermediği gözlenmiştir.

Hastalara RYGB'tan sonra prebiyotik verilmesi, özellikle ilaç kompliyansı bozuk olanları nutrisyonel eksikliklere karşı korumanın yanında, ileriki dönemde glukoz regülasyonu bozulan diyabetliler ve yeniden kilo alan hastalar için destekleyici tedavi alternatifi olarak düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: gastrik bypass, pre-probiyotik, inflamatuvar sitokinler, intestinal peptidler, nutrisyonel eksiklik

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 31806

ABSTRACT

Türker F. Effects of Pre-Biotics Administered in Post-Operative Period to Morbid Obese Patients Whom Have Gone Under Roux en Y Gastric Bypass (RYGB) Surgery, on Metabolic Parameters and Absorption of Macro-Micro Nutrition Elements. İstanbul University, Institute of Medical Sciences. İstanbul. 2015.

Obesity, a major problem of our era, is rapidly increasing in all populations, together with accompanying diseases like Type 2 Diabetes and Hypertension. Although life style change is the first choice in treatment, due to lack of success in the long term, bariatric surgery is an important treatment approach enabling both rapid and massive weight loss, and recovery of accompanying metabolic diseases, especially for morbid obesity. Studies have shown positive alterations in intestinal bacteria, intestinal peptides and inflammatory cytokines following RYGB operations. There are studies indicating similar alterations by use of pre-probiotics without surgical operations. In this context, we have evaluated the effects of using pre-probiotics following gastric bypass operations.

Among patients whom have gone under gastric bypass surgery and having routine probiotics (yogurt) in their diet, one group (n=14) has been followed with administered prebiotics, and the rest (n=16) without. Blood (levels of glucose, insulin, A1c, GLP-1, PYY, IL-6, hsCRP, vitamins, electrolytes and minerals), feces (pH) and 24 hour urine (calcium clearance) samples and anthropometric measurements have been evaluated before, three and six months after the operation.

It has been observed that post-prandial GLP-1 and PYY ($p=0.005/0.007$) in 6th month, and fasting GLP-1 ($p=0.033/0.027$) levels in 3rd and 6th months, and post-prandial response of PYY ($p=0.039$) in 6th month have been higher, and CRP levels ($p=0.065$) in 3rd month has been lower, tendency of increase has been observed in vitamin B12, folic acid and iron absorption in patients whom have been administered prebiotics, than those whom have not been administered, and no difference has been observed in other nutritional parameters, especially in IL-6 and anthropometric measurements, and fecal pH and urinal calcium clearance.

Administration of prebiotics following RYGB may be considered as a supportive treatment alternative, especially for protecting patients with poor medicine compliance against nutritional deficiencies, as well as for diabetes patients whose glucose regulations deteriorate in the long term, and for those whom regain weight.

Keywords: Gastric bypass, pre-probiotics, inflammatory cytokines, intestinal peptides, nutritional deficiency.

This study has been supported by the İstanbul University Agency of Scientific Research Projects. Project No: 31806

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite ve tip 2 diyabet, eşlik eden pek çok metabolik bozuklukla birlikte hastaların mortalite ve morbidite risklerini artıran ciddi kronik hastalıklardır. Son yıllarda her ikisinin prevalansındaki dramatik artış, hükümetlerin, sağlık sistemlerinin ve tıbbi kuruluşların dikkatlerini üzerlerine çekerek acil önlemler almaya zorladığı bir toplumsal salgın haline dönüşmüştür (1). Durumun ülkemiz için de tehlikeli boyutlara ulaştığı, 2010 yılında Satman ve arkadaşlarının yaptığı TURDEP 2 çalışmasıyla gözler önüne serilmiştir. İlki (TURDEP 1 çalışması) 1997 yılında yapılan çalışmada, üzerinden geçen 12 yılda diyabet sıklığının %90 artarak %13.7'e, obezite sıklığının ise %40 artarak %31.2'e ulaştığı gösterilmiştir (2).

International Diabetes Federation (IDF)'in 2014 yılı tip 2 diyabet verilerine göre tüm dünyada her 12 kişiden biri diyabetli olup, hemen her 2 diyabetliden biri diyabetli olduğunu bilmemektedir. Şu anda 387 milyon olan diyabetli sayısının, 2030 yılında 592 milyon olması beklenmektedir (1). Ayrıca tüm sebeplere bağlı ölümlerin Amerika'da %13.5'inin, Avrupa'da ise %10'unun diyabetle ilişkili olduğu da kaydedilmiştir (4). Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün 2014 yılı obezite verilerine göre ise, dünyada 18 yaş ve üzerinde 1.9 milyar kişi kilolu, 600 milyon kişi ise obezdir (1).

Tüm dünyada fizyo-patolojisine yönelik etkin ve kalıcı bir tedavi geliştirmek için farklı disiplinlerce yüksek bütçeli çalışmalar yapılıyor olsa da obezite, toplum ve hatta çoğu sağlık çalışanı tarafından “kozmetik” bir problem ya da kişisel başarısızlık veya motivasyon yetersizliği olarak görülmekte, bu da obez bireyler için fiziksel, emosyonel ve sosyal sorunlara zemin hazırlamaktadır (5).

Ortaya çıkan sorunlar sadece hastaları değil, sağlık politikalarını yürüten hükümetleri de zor durumda bırakmaktadır. Yapılan araştırmalarda Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) tam gün çalışanların yaklaşık %30'unun normal kilonun üzerinde ve en az 1 kronik hastalığa sahip olduğu ve her ay yaklaşık 1 günlerini hasta olarak geçirdikleri, bunun da yıllık üretim kaybı maliyetinin 32 milyar dolar olduğu görülmüştür. Üstelik yapılan sağlık reformuyla birlikte 2010 yılında işverenler obez çalışanlarına %30-50 oranında daha yüksek sağlık sigortası primi ödemekle yükümlü olmuşlardır (6).

Türkiye'de ise Sosyal Güvenlik Kurumu'nun (SGK) 2012 yılında yaptığı bir maliyet araştırmasında, diyabetin kamuya toplam yıllık doğrudan maliyetinin 2.642,72 milyon TL olduğu tespit edilmiştir (4). Öte yandan hastaların HbA1c'lerindeki her %1'lik artışın, hem kardiyovasküler olay gelişimini, hem de tüm sebeplere bağlı mortaliteyi %20-30 oranında arttırdığını bilmekte (7) ve bu doğrultuda komplikasyonlarla birlikte toplam maliyetin 7.350,16 milyon TL'e ulaştığı görülmektedir. Özetle ülkemizde diyabet tedavisinin toplam sağlık harcamalarındaki payı yaklaşık %22.6'dır (4). IDF'in 2013 yılı diyabet atlasına göre ise Türkiye'deki yıllık kişi başı ortalama diyabet harcaması 866 dolardır (4).

Obez bireylere uygulanacak tedavinin genel özellikleri hakkında Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü Teknoloji Değerlendirme Konferansı raporunda (1992) "kilo kaybı ve kontrolü için temel prensip hemen hemen tüm insanlar için yaşam tarzında, davranış yanıtlarında ve diyet uygulamasında yaşam boyu sürdürülmesi gereken bir değişiklik yapılmasıdır" şeklinde bir ifade yer almaktadır (8). Bu doğrultuda tedavinin ilk basamağı yaşam tarzı değişikliği yaratmaktır ki, diyet ve egzersizle sağlanan kilo kaybının, yüksek riskli hastalarda diyabet gelişimini %58 oranında azalttığı yapılmış çalışmalarda gösterilmiştir (9).

Yaşam tarzı değişikliği, diyet ve egzersiz destek programlarıyla kilo kaybı sağlansa bile, ulaşılan kilonun korunması konusunda başarısızlık oranları ne yazık ki yüksektir (5). Bu sebeple kilo kaybını desteklemek ya da kilo kaybı programına uyumu arttırmak için farmakolojik ajanların kullanımı, uygun hastalar için önerilen bir sonraki tedavi basamağıdır. Nitekim farklı ulusal tedavi rehberlerinde, yüksek tıbbi risk taşıyan ve diyet ve egzersizle kilo kaybı hedefine ulaşamamış hastalara farmakolojik tedavinin denenebileceği, 2-A düzeyinde bir kanıt olarak sunulmaktadır. Eğer 12 haftalık ilaç tedavisi uygulandıktan sonra kilo kaybı %5'den daha az olduysa, ilaç tedavisinin kesilerek hastanın planlanmış diğer destek tedavilerine yönlendirilmesi önerilmektedir (10,11).

Destek tedavileri, pek çok bilimsel ve ticari yöntemi çatısı altında toplayabilecek, yüksek popülerliğe ve pazar payına sahip geniş bir yelpazedir. Son yıllarda bu alandaki bilimsel platformun en popüler konularından biri bağırsak bakterileridir. 1900'lerde Robert Koch ve Ilya Mechnikov'un, flora bakterilerinin konakçıyla etkileşimlerini keşfedip fizyoloji ve tıp alanlarında Nobel ödülü

kazanmalarıyla başlayan süreç, bağırsak flora bakterilerinin düşük düzey inflamasyon oluşmasını tetikleyerek, insülin direnci ve diğer obeziteyle ilişkili metabolik bozuklukların altında yatan sebep olduğunun keşfedilmesine kadar ilerlemiştir. Bağırsak bakterilerinin çeşitli yollarla (antibiyoterapi, prebiyotik ve probiyotik kullanımı gibi) manüplasyonu ile obezite ve diyabetin tedavi edilebilirliği konusu ise, yapılmış pek çok hayvan çalışmasından sonra insan çalışmalarıyla da araştırılmaktadır.

Tüm bireysel tedavi yöntemleri uygulanmış ancak başarı sağlanamamış morbid obez hastaların tedavisinde sonraki basamak bariatrik cerrahidir. Cerrahiyle kilo kaybı sağlamanın yanında, eşlik eden kronik hastalıklarda da iyileşme gözlemlendiği farklı çalışmalarla ortaya konmuştur. Örneğin bir meta-analizde, tüm cerrahi yöntemlerle kilo kaybı yanında, tip 2 diyabetin tedavi ya da iyileşme oranı %86 olarak kaydedilirken (12), bir başka büyük çalışmada remisyon oranları 2 yılda %72, 10 yılda ise %36 olarak raporlanmıştır (13).

Diğer tüm tedavi yöntemlerinde olduğu gibi, bariatrik cerrahiden sonra da sadece kilo kaybı değil, kaybedilen kilonun korunması önemlidir. Bir çalışmada operasyon geçiren her 2 kişiden birinin 24. ayda geri kilo almaya başladığı ve 60. ayda verdikleri kilonun yaklaşık %8'ini geri aldıkları gösterilmiştir (14). Geri kilo alan hastaların psikolojik, farmakolojik ve cerrahi yollarla (re-operasyon) yeniden tedavi edilme süreçleri ise, son zamanlarda bu alanın en çok tartışılan konularından birisidir.

Metabolik etkileri ve tekrar kilo alım oranları böyleyken akla, obeziteyi tedavi etmek için cerrahi risk almak ekonomik mi sorusu gelmektedir. Maliyet etkinlik analizi yapılan çalışmalarda, tip 2 diyabetli hastaların yaşamını 1 yıl uzatmanın maliyetinin, bilinen yöntemlerle 41,384 dolar iken (15), gastrik bypass uygulandıktan sonra 13,000 dolar olduğu gösterilmiştir (16).

Bariatrik cerrahi sonrasında hastaların uzun dönemde karşı karşıya kaldıkları bir diğer risk nutrisyonel yetersizliktir. Makro ve mikro besin öğelerinin eksiklikleri geliştikten sonra ortaya çıkan semptomlar çeşitlilik gösterse de, semptomların %10 ila 74'ü anemi, %5 ila 9'u ise nörolojik disfonksiyonlar ile ilişkilidir (17). Bu nedenle operasyondan sonra hastaların bu açıdan değerlendirilerek takibi ve ilaç kullanımına teşviki çok önemlidir.

Biz de bu çalışmamızda, bariatrik cerrahi uygulanmış hastaların operasyondan sonra düzenlenen beslenmelerine prebiyotik eklenmesinin glukoz metabolizması,

inkretin hormonlar, inflamatuvar belirteçler ve makro ve mikro besin öğelerinin emilimi üzerinde nasıl bir etki yarattığını görmeyi ve bu uygulamanın, uzun dönemde glukoz regülasyonu tekrar bozulan, yeniden kilo almaya başlayan ya da malnutrisyon gelişimine aday olan hastalar için yeni bir tedavi platformu olup olamayacağını değerlendirmeyi amaçlamaktayız.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezitenin tanımı

Obezite, WHO tarafından "vücutta sağlık için risk oluşturacak derecede fazla yağ birikmesi" (1) olarak tanımlanan ve hem metabolik, hem immun, hem de inflamatuvar mekanizmalarda disfonksiyonlara neden olan kronik bir multisistem hastalığıdır (18). Yeni araştırmaların farklı fizyo-patolojik mekanizmaları ortaya koymasıyla, bu tanımlara her geçen gün bir yenisi eklenmektedir. Örneğin beyindeki ödül sistemi ile obezite ilişkisini inceleyen 2012 yılında yapılmış bir çalışmada, pozitron emisyon tomografisi (PET) incelemesi yapılan obez hastaların beyinde, striatum içindeki D₂ reseptör sayılarında azalma olduğu gösterilmiş ve obezite "azalmış dopamin sinyalizasyonunun, daha fazla yiyerek kompanse edilmeye çalışıldığı ödül sistem yetersizliği sendromu" olarak tanımlanmıştır (19). Obez hastaların ödül sistemindeki defekt, yemek yerken ya da yiyecek resimleri gösterilirken uygulanan fonksiyonel manyetik rezonans (MR) incelemelerinde de tespit edilmiştir. Gönüllülere yüksek kalorili yiyecek fotoğrafları gösterildiğinde, obezlerdeki ödül sisteminin çeşitli bölgelerindeki aktivasyonun, sağlıklılardan çok daha baskın olduğu gözlenirken, düşük kalorili yiyecek fotoğrafları gösterildiğinde obezlerde öncekinden daha düşük bulunmuştur (19).

2.2. Obezitenin sınıflandırılması

Obezitenin sınıflandırılmasında WHO tarafından önerilen evrensel bir yöntem kullanılmaktadır. Beden Kitle İndeksi (BKİ) denilen ve kilogram (kg) cinsinden kilonun, metre (m) cinsinden boyun karesine bölünmesiyle elde edilen (kg/m^2) bu hesaplama yöntemine göre; $\text{BKİ} > 30 \text{ kg/m}^2$ olanlar "obez", $> 40 \text{ kg/m}^2$ olanlar "morbid obez", $> 50 \text{ kg/m}^2$ olanlar ise "süper obez" olarak sınıflandırılmaktadır. Tüm dünyada yaygın olarak kullanılmasına rağmen, vücut kompozisyonunu (kas/yağ oranı vb.) yansıtmaması önemli bir dezavantajdır. Bu nedenle aynı BKİ'ne sahip olduğu halde, kas oranı yağ oranından daha yüksek olan kişilerin karşı karşıya olduğu sağlık riskleri de birbirinden farklıdır (5). Bu nedenle obeziteyi değerlendirmek, tedavi yöntemini belirlemek ve tedavi sürecinde kilo kaybının sağlıklı olup olmadığını takip etmek için, ayrıntılı vücut kompozisyon analizi yapan bio-impedans yöntemlerinin

kullanılması hem daha doğru, hem de alternatiflerine göre (DEXA ve indirekt kalorimetre yöntemleri) daha ucuz ve pratik bir uygulamadır (186).

2.3. Obezitenin kronik metabolik hastalıklar ile ilişkisi

Obezitenin, koroner kalp hastalığı ve hipertansiyon riskini 2-3 kat kadar, diyabet, dislipidemi ve insülin direnci riskini ise 3 kattan fazla arttırdığı bilinmekle birlikte, yeni tanı alan %80'den fazla diyabetlinin etyolojisinde obezite olabileceği tahmin edilmektedir; örneğin yapılan çalışmalarda BKİ $>35 \text{ kg/m}^2$ olan orta yaşlı bir kadında diyabet gelişme riskinin, aynı yaşta ve BKİ $<22.5 \text{ kg/m}^2$ olandan 93.2 kez daha fazla olduğu gösterilmiştir (5).

Dünya genelindeki obezite araştırmaları pek çok farklı alanda yapılmasına rağmen, hasta seçimi ağırlıklı olarak BKİ değeri $30-40 \text{ kg/m}^2$ arasındaki "obez" grubuna odaklanmaktadır; ancak ABD'de erkeklerin %4'ü, kadınların ise %6'sı; İngiltere'de ise erkeklerin %1'i, kadınların %3'ü morbid obezdir (BKİ $>40 \text{ kg/m}^2$) ve önümüzdeki 15-20 yıl içinde bu oranların yaklaşık 2-3 kat kadar artması beklenmektedir (20).

Obezitenin derecesi arttıkça, hem kronik metabolik hastalıkların görülme sıklığı artmakta, hem de beklenen yaşam süresi kısalmaktadır. Pek çok çalışmada toplumdaki farklı ırk, etnisite, alışkanlık ve hastalık öyküsüne sahip bireylerin beklenen yaşam süreleri karşılaştırılmış, her gruba "obezite" etkeni de dahil edildiğinde sonuçların değiştiği gözlenmiştir (20). Tüm orta yaştaki kadınların değerlendirildiği bir çalışmada, BKİ $21-23.5 \text{ kg/m}^2$ olan grup referans alınarak her BKİ'ne göre sınıflandırılan her grubun beklenen yaşam süreleri karşılaştırılmış ve fazla kilolu grupta 1.7 yıl; BKİ $30-35 \text{ kg/m}^2$ olan grupta 4.2 yıl; BKİ $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ olan grupta ise 5.8 yıl daha kısa olduğu tespit edilmiştir (20). Hiç sigara içmemiş kişilerde, tüm sebeplere bağlı mortalite risk oranlarının hesaplandığı bir başka çalışmada ise, BKİ 25 kg/m^2 üzerine çıktıkça risk oranının arttığı, $<22 \text{ kg/m}^2$ oldukça ise azaldığı gösterilmiştir ($25-30 \text{ kg/m}^2$ arasında 1.13; $30-35 \text{ kg/m}^2$ arasında 1.44; $35-40 \text{ kg/m}^2$ arasında 1.88; $40-50 \text{ kg/m}^2$ arasında 2.51) (21).

2.4. Obezitede tedavi yaklaşımları

Tüm dünyada istatistiklerle ortaya konan bu tehlikenin artışına paralel, obezitenin fizyo-patolojisine yönelik yeni ve etkili tedavi yöntemlerini geliştirmeyi

amaçlayan çalışmalar da gün geçtikçe artmaktadır. Ancak tedavi süreci hem hasta, hem de sağlık çalışanları için oldukça meşakkatlidir ve tedavi boyunca belirlenen hedeflere ulaşmak için her iki tarafın da isteksizlik ve hayal kırıklıklarıyla başa çıkması çok önemlidir (5). İlk etapta %10'luk bir kilo kaybı, hem hastalar için ulaşılabilir bir hedeftir, hem de obeziteyle ilişkili risk faktörlerinde ciddi gerileme sağlar (22). Buna rağmen yapılmış bir çalışmada hastalara ne kadar kilo kaybetmek istedikleri sorulduğunda, sadece %1'i kilolarının %10'undan daha azını verdiklerinde mutlu olacaklarını söylerken, %63'ü, kilolarının %20'sinden fazlasını vermeyi beklediklerini söylemişlerdir (5). Tedavi sürecini hastanın bu yüksek beklentileri güçleştirirken, ne yazık ki sağlık hizmetleri kaynakları da obez bireylerin tamamının tedavisi için yeterli değildir. Bu nedenle de özellikle tedavi programından en çok fayda sağlayacak hastaların seçimi çok önemlidir (5).

Son yıllarda diyet ve egzersiz odaklı yaşam tarzı değişikliği ve farmakolojik tedavi yaklaşımlarının başarılı olamadığı olgulara bariyatrik cerrahi uygulanması, ülkemizde de sıkça gündeme gelmektedir. Yapılan çalışmalarla hem ko-morbiditeler üzerinde olumlu etki göstererek beklenen yaşam süresini uzattığı (13), hem de uzun dönemde daha ekonomik bir tedavi yöntemi olduğu (23) gösterildiği için, hem hastalar hem de sağlık çalışanları tarafından oldukça cazip bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Ancak bariyatrik cerrahiden sonra da yaşam tarzı değişikliğini gerçekleştirememiş hastaların yeniden kilo alması söz konusu olabilmektedir. Yapılan bir meta-analizde, gastrik bypass sonrası hastaların fazlalık kilolarının %56.7 ile %66.5'ini ilk 24 ay içinde verdiği ve sonraki süreçte daha fazla kilo kaybedemedikleri görülmüştür (299). Bir başka çalışmada ise hastaların %30'unun operasyondan 18-24 ay sonra yeniden kilo almaya başladığı (300) ve operasyondan 3 yıl sonra morbid obezlerin %7'sinin, süper obezlerin ise %43'ünün, fazlalık kilolarının %50'sinden daha azını vermeyi başarabildikleri gözlenmiştir (304).

Geri kilo alımının sebepleri araştırıldığında ise, zamanla anatomik ve fizyolojik adaptasyonun gerçekleşmeye başlamasının payının büyük olduğu öne sürülmektedir. Operasyondan sonra hacmi oldukça küçülen mide, bir kaç yıl içinde yeniden genişlemeye başlamakta, bu durumda da azalan hacmin tetiklediği erken doyma hissi dilatasyonla birlikte kaybolmaktadır (305). Etkili bir diğer faktör ise, hastanın anormal yeme paternine sahip olmasıdır. Tıkınırcasına yeme ya da sürekli atıştırma sorunları

olan hastaların, operasyondan sonra da bu alışkanlıklarına devam ettikleri ve yüksek kalorili yiyecekleri sıvı formda tüketerek fizyolojik engelleri aştıkları görülmektedir (306,307). Hastaların operasyondan sonraki takiplerine düzenli gelmemeleri, cerrahi başarının yetersizliğindeki en önemli sebeplerden bir diğeridir (308). Bu nedenle hastaların beslenme takiplerini yaparak, yeme alışkanlıklarının değiştirilmesi yönünde çalışmak gereklidir. Bu doğrultuda rehberlerde, geri kilo alan hastalara tokluğu arttırmak ve yiyecek alımlarını azaltmak için düşük glisemik indeks ve glisemik yüke sahip, lif, protein ve kalsiyum içeriği yüksek bir beslenme programının hazırlanması önerilmektedir (309).

2.5. Obeziteyle değişen fizyolojik mekanizmalar

Adipoz doku (yağ dokusu), obezite ve buna bağlı metabolik komplikasyonların gelişiminde anahtar rol oynayan hem bir enerji deposu, hem de major bir endokrin organdır (24). Memelilerde iki tür adipoz doku bulunmaktadır; bunlardan beyaz yağ dokusu enerji deposu olarak görev yaparken, kahverengi yağ dokusu termogeneze rol oynar (25). Beyaz yağ dokusunda yağ depolanması, negatif enerji dengesinin söz konusu olduğu ileri derece açlık gibi durumlarda, trigliserid depolarından lipolizle yağ asidi ve gliserol salgılanarak, diğer dokulara enerji sağlamak ve hayatta kalmak için önemli ve gereklidir. Ancak yağ dokusunun depolama kapasitesi dolduğunda ya da non-fonksiyone çalıştığında, dolaşımdaki yağ asidi miktarı artar ve trigliseridler karaciğer, kas dokusu, kalp ve pankreas β -hücreleri gibi farklı organlarda birikmeye başlar. Bu birikim, söz konusu organ fonksiyonlarında bozulmaya neden olur ve obezite ile ilişkili insülin direnci, non alkolik karaciğer yağlanması ve kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde rol oynar (18,27).

Lipoliz mekanizmasındaki bozukluklar da (trigliseridlerin yağ asidi ve gliserole dönüşümündeki) adipositlerin lipidleri dolaşımdan ve periferik organlardan uzak tutmasını engelleyebilir. Bu mekanizmadaki anahtar enzimler “hormon sensitif lipaz” ve “adipoz trigliserid lipaz” iken; düzenleyici ana hormonlar ise “katekolaminler ve insülin” (28). Dolaşıma geçen lipid ve metabolitleri, endoplazmik retikulum ve mitokondride oksidatif stres yaratarak lipotoksisteyi tetikler (29,30). Lipotoksiste ile birlikte insülin reseptör disfonksiyonu oluşarak insülin direnci gelişir. Bunun yanında pankreas β -hücrelerinden insülin salınımı da azalır ve zamanla β -hücreleri tükenir (31). Sonuç olarak insülin direncinin neden

peristaltik dalgaları ve antro-piloro-duodenal basınç dalgalarının yayılmasında azalma olurken, pilorik sfinkter basıncında artış olur, jejunum kontraksiyonları ise hızla azalır. Bu negatif feed-back mekanizmasıyla birlikte yiyecek alımı azalır ve açlık baskılanır. İlk olarak 1984 yılında Spiller ve arkadaşları tarafından tanımlanan bu mekanizma "İleal Brake" olarak anılmaktadır. Polipeptid Y (PYY), Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1), Glucagon Like Peptide-2 (GLP-2), melatonin, oxyntomodulin, enteroglukagon ve nörotensin gibi bağırsak peptidleri, ileal brake mekanizmasının önemli mediatörleridir (36). Bu nedenle obezitenin tedavisi için bu peptidlerin farklı yollarla manüplasyonu üzerine pek çok araştırma yapılmaktadır. Bu yollardan biri olan bariyatrik cerrahi, sindirim sisteminin tüm bu özelliklerinin neredeyse tamamını kullanarak, obezite ve ilişkili komorbiditelerin risklerini azaltmayı hedeflemektedir (35).

İntestinal peptidlerle aynı ortamı paylaşan, bu ortamdaki anatomik, fizyolojik ve histolojik değişikliklerden etkilenecek farklılaştıklarında, peptidlerin salınım ve fonksiyonlarını da değiştiren, kendi fizyolojileriyle yiyecek alımı ve metabolik regülasyon üzerinde etkili olan bir diğer fizyolojik fonksiyon alanı ise bağırsak florasıdır. Yapılan hayvan çalışmalarında bağırsakta farklı bakteri kolonizasyonlarının yağ birikimi, insülin direnci ve inflamasyon üzerinde farklı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (37). Bu doğrultuda obezite tedavisinde bağırsak flora bakterilerinin antibiyotik, prebiyotik, probiyotik ve sinbiyotiklerle (prebiyotik+probiyotik) manüplasyonu bir diğer araştırma alanıdır.

2.7. Bağırsak florasının yapılanması ve değişimi

Çocukluk döneminde flora, erişkin dönemdeki kadar fazla mikrobiyal çeşitliliğe sahip değildir ve ilaç kullanımı, hastalıklar ya da beslenmenin değişmesiyle çok çabuk değişiklik gösterir. Erişkinlik döneminde ise yaşın ilerlemesiyle gerçekleşen değişikliklerin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Yapılan araştırmalardan öğrendiklerimiz ise, gastrointestinal floranın yaşamın ilk birkaç yılında oluşup geliştiği ve kişiye bağlı genetik ve dış faktörlerle (diyet, çevresel faktörler vb.) şekillendiğidir (38).

Yeni doğan, pek çok bakteriyi doğum esnasında edinir. Vajinal ya da sezeryan doğum yapılmış olması bebeğin ilk floral bakteri profilini etkilemektedir. Maternal vajinal florada doğuma yakın, gebelik boyunca hormonal değişikliklerin etkileri

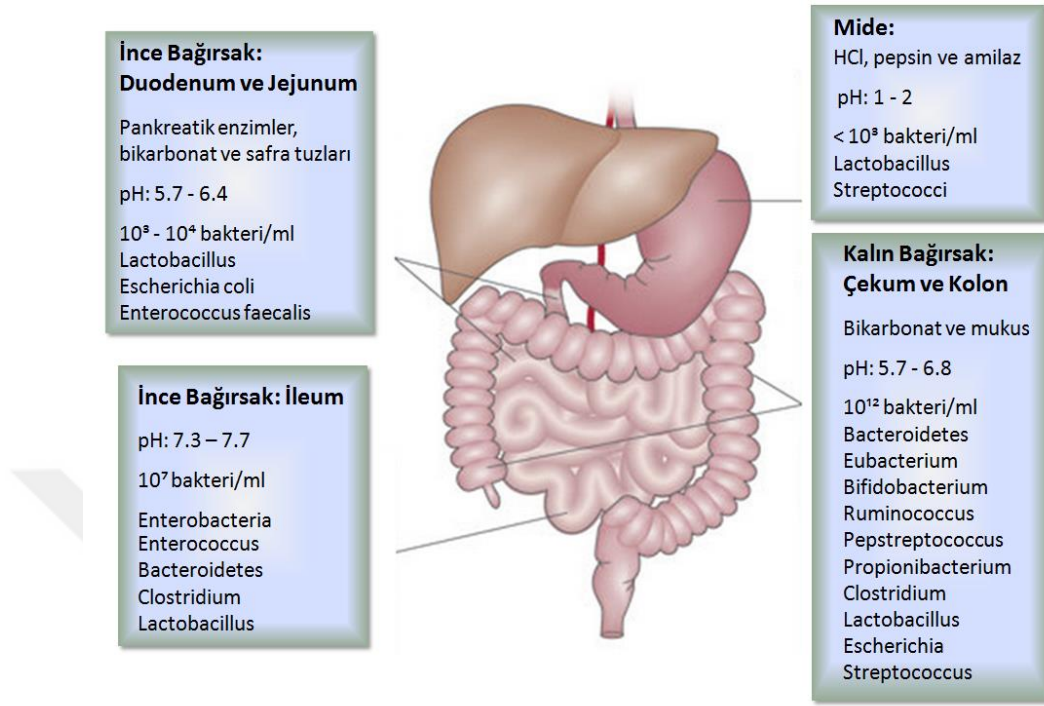
nedeniyle faydalı bakteri oranı artmıştır. Bu nedenle vajinal doğumla dünyaya gelen bebeklerde, benzer bakteriler kolonize olur ve farklılaşmalar geç dönemlerde (erişkinlik gibi) gerçekleşir. Bunun aksine sezeryan doğumla dünyaya gelen bebeklerde ise daha çok cilt florası bakterilerinin kolonize olduğu ve farklılaşmanın, doğumdan hemen birkaç ay sonra gerçekleşmeye başladığı görülmüştür. İki yaşından sonra nispeten stabil hale gelen flora, çocukluktan erişkinlik dönemine geçerken bağırsak ortamının pH'sı, oksijen içeriği, maruz kalınan safra ve pankreatik sıvı özelliklerinden etkilenerek değişmeye devam eder (38).

Sindirim sisteminin proksimalinden distaline doğru gidildikçe bakteri sayısında artış ve aerobik özellikten anaerobik özelliğe dönüş olduğu gözlenir. Midede asiditenin yüksek oluşu, duodenum ve proksimal jejunumda ise safra ve pankreatik sıvıların toksik etkileri nedeniyle buradaki bakteri çeşitliliği fazla değildir. Yapılan hesaplamalara göre fekal hacmin yaklaşık %60'ının bakteri olduğu tahmin edilmektedir (39). Sindirim sisteminin farklı bölümlerindeki pH değerleri, her bölümde etkin olan sindirim sıvıları, bakteri türü ve sayısı Şekil 2.2'de özetlenmiştir (40).

Çeşitli teknik sebeplerle bu bakterilerin klasik kültür yöntemiyle ancak %30'u tespit edilebilmektedir. Bunun dışında geliştirilmiş diğer moleküler tekniklerin (16S rRNA, FISH, PCR) başarısı ise daha yüksektir (41).

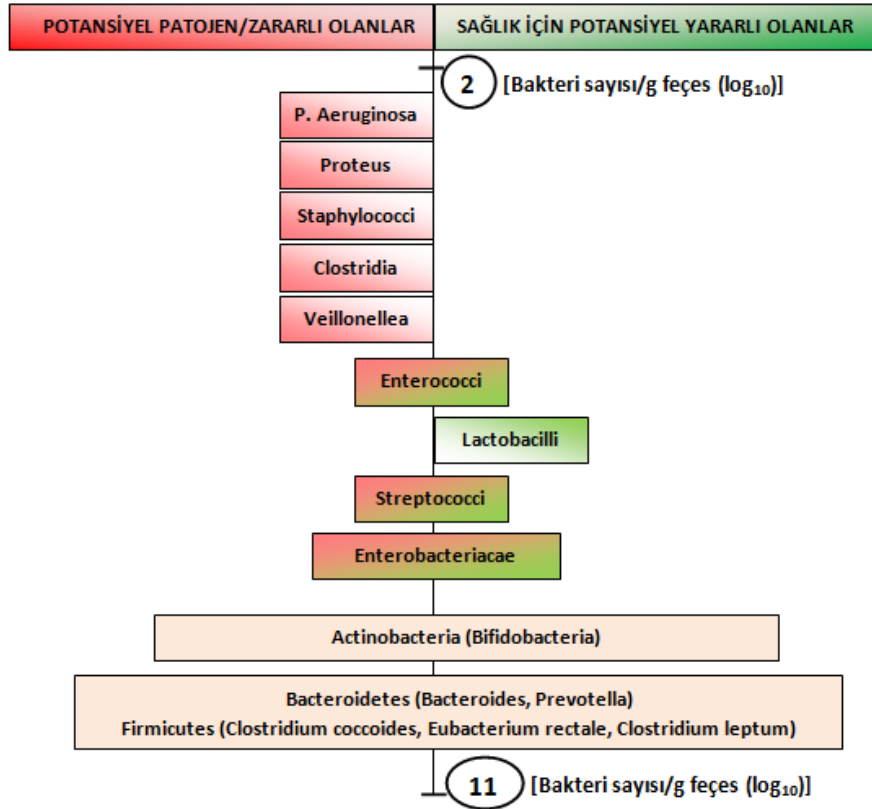
Tüm bu tekniklerle yapılan analize göre insan gastrointestinal sistem florasında baskın 4 bakteri ailesi bulunmaktadır:

1. Firmicutes (gram pozitif-anaerob) (%65): En geniş ailedir (yaklaşık 200 farklı tür). Florada en sık görülen türler Enterococci ve Clostridium'dur.
2. Bacteroidetes (gram negatif-anaerob) (%16): Yaklaşık 20 farklı tür içerir. Florada en sık görülen tür Bacteroides'tir.
3. Proteobacteria (gram negatif-aerob ya da fakultatif anaerob) (%9): Florada en sık görülen türler Escherichia, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter'dir.
4. Actinobacteria (gram pozitif-anaerob) (%5): Florada en sık görülen tür: Bifidobacterium'dur.



Şekil 2-2: Normal, sağlıklı bir anatomi ve fizyolojiye sahip gastro-intestinal sistemin değişik bölümlerindeki lümen pH'sı, bakteri sayısı ve türlerindeki farklılıklar⁴⁰

İnsan bağırsağındaki flora bakterilerinin sayıları, dominantlık özellikleri ve potansiyel patojen ya da faydalı olma durumlarının şematik özeti Şekil 2-3'de sunulmuştur (42).



Şekil 2-3: İnsan bağırsağındaki flora bakterilerinin sayıları, dominantlık özellikleri ve potansiyel patojen ya da faydalı olma durumlarının şematik özeti⁴²

Bağırsaklardaki major dominant bakteri aileleri olan Firmicutes, Bacteroidetes ve Actinobacteria'nın alt gruplarındaki bakteri aktivitelerine ilişkin bilgiler yeterli olmadığından, patojen ya da faydalı sınıflandırmasını yapmak zordur.

2.8. Bağırsak florasının değişimini etkileyen faktörler

Gastrointestinal sistemde 4 ana mikro-habitat bulunmaktadır: epitel yüzeyi, epitel tabaka üzerindeki mukus katmanı, ileum, çekum ve kolondaki kriptler ile intestinal lümen (42). Bu ortamlarda gerçekleşen anatomik, fizyolojik ve histolojik değişiklikler, flora bakterilerinin çoğalma oranlarını, dominantlık özelliklerini ve etkinliklerini de etkileyebilmektedir. Bu değişime neden olan etkilere biri, bağırsak ortamının asit-alkali özelliğidir (41).

2.8.1. Bağırsak lümen pH'sı

Bağırsak lümen pH'sı, anatomik bölgeye ve besin artıklarının mikrobiyal fermentasyonuna göre farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar, safra asidi çözünürlüğü ve Ca^{+2} gibi katyonların ortamda bulunuşunu etkileyen en önemli fizyolojik faktördür. Bir diğer önemli etkileri de bağırsak flora bakterilerinin çoğalmaları ve çeşitliliği üzerinedir. Yapılan in-vitro çalışmalarda, fermentasyonla üretilen kısa zincirli yağ asitleri'nin (Short Chain Fatty Acid, SCFA) artışıyla birlikte

lumen pH'sının azaldığı ve buna bağlı olarak da patojenik E.Coli'nin çoğalmasının baskılandığı gösterilmiştir (43).

Bir başka in-vitro çalışmada, pH'daki her 1 ünitelik değişikliğin bakteriler tarafından üretilen SCFA miktarını önemli ölçüde değiştirdiği gösterilmiş, bunun bağırsaktaki dominant bakteri ailesinin değişmesinden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür. Farklı çalışmalarda da, proksimal kolon pH'sının distal kolondan genellikle biraz daha düşük olduğu ve dışkı pH'sının da nötrale yakın olduğu gösterilmiştir. Proksimal kolondaki asidik pH'nın sebebinin, SCFA üretilmesine neden olan besin maddelerinin aktif fermentasyonuna bağlı olabileceği düşünülmüştür. Farklı çalışmalarda da laktuloz ya da oligo-fruktoz gibi prebiyotik ürünlerin kullanımıyla pH'nın düştüğü gösterilmiştir (44).

Yapılmış başka bir çalışmada, hafif asidik pH'ya karşı bağırsak florasının major gram negatif bakteri grubu Bacteroides'lerin daha hassasken, gram pozitif grubu Firmicutes ile Actinomicetes'lerin daha toleranslı oldukları gözlenmiştir. Bacteroides ve E.Coli türlerinin, pH 5.5 olan besiyerlerine ekildiğinde yetersiz çoğaldıkları, pH 6.7'de ise iyi çoğaldıkları görülmüş olup, pH 6.5'in altına düştükçe çoğalmanın azaldığı, 5.3 ve daha altına düştüğünde ise hiç çoğalma olmadığı gözlenmiştir. Firmicutes ailesinin özellikle bütirat üreten grubundaki çoğalma bunun tam tersi eğiliminde olup, pH 5.5'de %80 iken pH 6.7'de yaklaşık %50 olarak gözlenmiştir. Bütirat üretmeyen Firmicuteslerin asidik pH'daki çoğalması ise yetersiz bulunmuştur. Besiyerlerine SCFA karışımı eklendiğinde asiditenin arttığı ve Bacteroides ailesinden bazı bakterilerin (B.thetaiotaomicron) çoğalmasının daha da azaldığı gözlenmiştir. Nitekim kısa zincirli yağ asitlerinin sağlıklı kolon ortamında sürekli olarak bulundukları ve anaerobik bakterilerin yeterli miktarda çoğalabilmesi için gerekli oldukları farklı çalışmalarda da gösterilmiştir (45).

2.8.2. Beslenme alışkanlıkları

Bağırsak lümenindeki pH değişiklikleri ve buna bağlı oluşan farklılıklar, diyetle alınan karbonhidratların fermentasyon ürünlerinin etkileriyle gerçekleşmektedir. Yani beslenme özellikleri, mikrobiyal çeşitliliği en çok etkileyen faktördür. Yağ ve karbonhidrat kısıtlı diyetin Bacteroides miktarını arttırıp Firmicutes miktarını azalttığı, düşük karbonhidratlı ve yüksek proteinli, dirençli nişasta ya da yüksek lif içeren diyetlerin ise bakteri çeşitliliğini artırdığı bilinmektedir (46-48).

Yapılan bir çalışmada Afrika kırsalında (yüksek bitkisel lif, düşük hayvansal protein ve yağ içeren diyetle beslenen) ve İtalya'da yaşayan çocukların (yüksek yağlı ve düşük lifli diyetle beslenen) bağırsak floraları karşılaştırılmıştır. Anne sütü aldıkları süre boyunca çocukların bağırsak floralarında farklılık görülmezken, katı gıda alımına başladıktan sonra Afrikalı çocuklarda *Bacteroides*'in artmaya, *Firmicutes*'in azalmaya başladığı, Avrupalı çocuklarda ise *Shigella* ve *Escherichia* sayısının artmaya başladığı gözlenmiştir. Bu durum, bitkisel içeriği yüksek diyetle beslenen Afrikalı çocukların bağırsaklarında, yediklerinden daha fazla enerji elde edebilmeyi sağlayan bakteri gurubunun daha fazla çoğalmasıyla açıklanmıştır. Ayrıca floradaki bu değişikliğin bir günden daha kısa sürede gerçekleştiği görülmüştür (38,49). Yine obez çocuklarla yapılan bir başka çalışmada, dışkıdaki *Bacteroides* miktarının azaldığı, *Bacteroides*/*Firmicutes* oranının ise BKİ ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (50).

Farklı çalışmalardan edinilen bilgiye göre yetişkinlerde sindirilmeyen kalorilerin yaklaşık %5'i dışkı ve idrar yoluyla atılmaktadır. Yüksek lifli diyetle beslenen kişilerin fekal kalori kaybı, düşük lifli diyetle beslenenlerden daha fazladır (51). Bir araştırmada 4 zayıf ve 4 obez yetişkinin fekal incelemeleri yapılmış ve obezlerin fekal enerji kayıplarının zayıflardan daha az olduğu görülmüştür (52).

Bir başka çalışmada 12 zayıf ($BKİ >18,5 \text{ kg/m}^2$ ve $<25 \text{ kg/m}^2$) ve 9 obez ($BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) yetişkin 3 gün süresince önce 2400 kcal daha sonra 3400 kcal'lik diyetle beslenerek fekal örnekleri incelenmiştir. Her gönüllü için, başlangıçtan 2400 kcal'lik ve 3400 kcal'lik diyetle geçildiğinde *Firmicutes* ve *Bacteroides* oranlarında anlamlı değişiklikler olduğu gözlenmiştir (53). Zayıf gönüllülerdeki fekal bakteri değişimi ile dışkı kalorisi (kaybedilen kalori) arasında anlamlı ilişkili bulunmuştur. *Firmicutes* sayısındaki %20'lik çoğalma, besin emiliminde yaklaşık 150 kcal'lik bir artışla; *Bacteroides* sayısındaki %20'lik çoğalma ise, besin emilimindeki yaklaşık 150 kcal'lik bir azalmayla ilişkilendirilmiştir. Ancak besin emilimi ile mikrobiyal değişiklik arasındaki bu ilişki, obez gönüllülerde gözlenmemiştir. Zayıf gönüllülerde 2400 kcal ya da 3400 kcal'lik diyet tüketimi ile dışkı kalorisi arasında anlamlı fark bulunurken (3400 kcal alanların fekal kalorileri daha düşük), obezlerde bu farklılık yine gözlenmemiştir. Tüm gönüllülerin kilo değişikliği ile *bacteroides* ve *firmicutes*

oranlarındaki değişiklik karşılaştırıldığında ise yine anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (53).

Tip 2 diyabet, metabolik bir hastalık olarak insülin direnci, intestinal permeabilitede bozulma, endotoksemi ve kronik inflamasyon tablolarını çatısı altında toplamaktadır (54) ve yapılan çalışmalarda tüm bu bulgular, bağırsak flora dengesinin, diyet kaynaklı olarak bozulmasıyla ilişkilendirilmiştir (55). Çin'de 345 tip 2 diyabetli hasta ile yapılan bir metagenom çalışmasında, hastaların fekal incelemelerinde fırsatçı patojenlerin sayısının oldukça arttığı, bütirat üreten bakteri sayısının ise azaldığı tespit edilmiş ve bunun da sülfatın indirgenmesi ve oksidatif stres direnci ile ilgili mikrobiyal fonksiyonların artışıyla sonuçlandığı gösterilmiştir (56).

2.8.3. Anti-mikrobiyal tedavi

Bağırsak bakterileri üzerinde etkisi olan bir diğer faktör antibiyotik kullanımıdır. Antibiyotik-terapinin, sadece direk etkili oldukları patojenlere değil, flora üyesi diğer bağırsak bakterilerine de etki ettiği bilinmektedir (57,58). Sağlıklı 8 gönüllüyle yapılan bir çalışmada, 4 gönüllüye 1 hafta süresince 4 tane/gün antibiyotik verilmiş (klindamisin), diğer 4 gönüllüye ise herhangi bir şey verilmemiştir. Gönüllülerin sonraki 2 yıl boyunca yapılan dışkı incelemelerinde, zaman içindeki bakteriyel değişikliğin kontrol grubunda az miktardayken, antibiyotik verilen grupta 2 yıl sonrasında bile bariz olduğu ve süreklilik gösterdiği tespit edilmiştir (59). Obez farelerle yapılan bir başka çalışmada norfloksasin ve ampisilin kombine halde verildiğinde açlık glukozu, oral glukoz toleransı ve insülin direncinde düzelme olduğu gözlenmiştir. Bu parametrelerdeki düzelmeler, bağırsak bakterilerinin değişmesi, kolondaki SCFA'ların ve Gastrik İnhibitör Polipeptid (GIP) düzeylerinin artması, plazma Lipopolisakkarid (LPS) ve hepatik trigliseridlerin azalması ve hepatik glukojen depolanmasında artış olması ile ilişkilendirilmiştir. Benzer tablo, yüksek yağ ya da şeker içeren diyetle beslenen farelere antibiyotik tedavisi uygulandıktan sonra da gözlenmiştir (60).

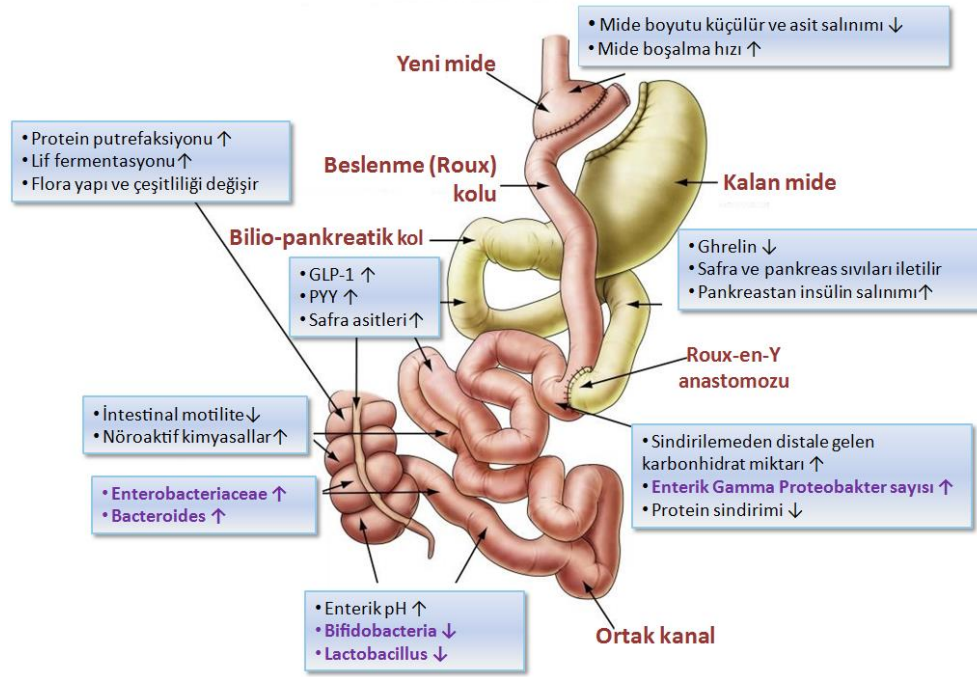
2.8.4. Yaş

Bakteriyel florada, yaşın ilerlemesiyle birlikte de çeşitli farklılaşmalar olduğu gözlenmektedir. Yaşlı bireylerde yiyecek tüketimi (koku ve tat alımında farklılaşma, çiğneme ve yutmada güçlük), sindirimi (intestinal motilitede azalma, yiyeceklerin bağırsaktan geçiş sürelerinin uzaması ve konstipasyon) ve emilimindeki (atrofik gastrit

sıklığında artış) fizyolojik değişiklikler nedeniyle dışkıyla bakteri atılımı azalmakta, bakteriyel fermentasyon artmakta ve bağırsaklardaki fermentasyonla ilişkili süreç değişmektedir (61). Yapılan çalışmalarda yaşla birlikte flora bakterilerindeki çeşitliliğin ve dış etkenlere karşı direncin azaldığı, fakültatif anaerob bakteri sayısının arttığı ve kullanılabilir SCFA miktarının azaldığı gösterilmiştir (62).

2.8.5. Bariyatrik cerrahi

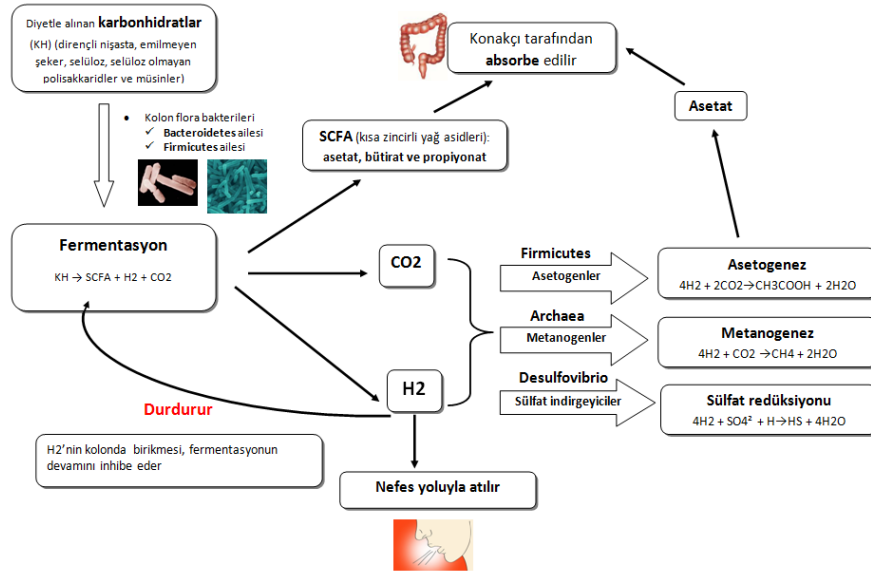
Bağırsak lümen pH'sını değiştirerek bağırsak florasını farklılaştıran bir diğer faktör de cerrahi girişimlerdir. Gastrik cerrahi girişimlerle birlikte hacmi küçülen mideden sekrete edilen bazal ve uyarılmış gastrik asit miktarında ciddi azalma olmaktadır (63). Bunun yanında hastaları, operasyondan sonra %52 oranında görülebilen marjinal ülser (anastomoz ülseri)'den korunmak amacıyla ilk 6 ay boyunca proton pompa inhibitörü (PPI) reçete edilmektedir ki bu da ortam pH'sının yükselmesinde büyük rol oynamaktadır. Gastrik bypass cerrahisinde, bypass edilen bağırsaktaki safra asitleri yiyeceklerle daha distalde temas etmektedir ki bu değişiklik de fekal bakteri popülasyonunu etkilemektedir. Yapılan bir çalışmada, sıçanlara Roux en Y Gastrik Bypass (RYGB) ve plasebo operasyon (sham) uygulandıktan sonra bağırsaklarındaki flora değişiklikleri değerlendirilmiş; RYGB olanlarda beslenme kolu ve ortak kanaldaki total bakteriyel içeriğin (özellikle de Bacteroides ve Prevotella), sham olanlardan çok daha fazla arttığı, çekumdaki mikrobiyal değişikliğin ise prebiyotik kullanımının değerlendirildiği çalışmalarda gözlenen değişikliklere çok benzediği görülmüştür (77). Gastrik bypass sonrasında gerçekleşen fizyolojik ve mikrobiyal değişiklikler, Şekil 2.4'de gösterilmiştir (26).



Şekil 2-4: Gastrik bypass'ın fizyolojik ve mikrobiyal aktivitelerle ilişkisi²⁶

2.9. Bağırsak florasının enerji regülasyonundaki işlevi

İnce bağırsak operasyonu geçirmemiş sağlıklı kişilerde karbonhidratların %85'i, proteinlerin %66-95'i ve yağların tamamı kalın bağırsağa ulaşmadan önce emilmektedir. Sindirilmeyen karbonhidrat ve proteinler ise eğer kolonik flora aktivasyonu yoksa, daha fazla sindirilmeyen dışkı yoluyla atılmaktadır. Sağlıklı floraya sahip kişilerde sindirilemeyen bu besinler flora bakterilerince fermante edilir (38). Karbonhidratların kolonik fermantasyonuyla elde edilen enerjinin büyük bölümü polisakkaridlerden (plantlardan elde edilen pektin, hemisellüloz, selüloz ve dirençli nişasta), daha az bölümü ise oligosakkaridler, emilmeyen alkol ve şeker gibi kompleks karbonhidratlardan gelmektedir (42). Bakteriyel fermantasyon ve sonrasında gelişen metabolik olaylar Şekil 2.5'de özetlenmiştir (38).



Şekil 2-5: İnsan bağırsaklarında mikrobiyal H₂ üretimi ve kullanımı reaksiyonları³⁸

Karbonhidratların fermentasyonu sonucu ortaya çıkan ana ürünler SCFA'lar, protein ve peptidlerin fermentasyonu (proteolitik fermentasyon) oluşan ürünler ise aminler, amonyak ve fenolik bileşikler gibi zararlılık potansiyeli olan maddelerdir (42). Fermentasyon aktivitesi, bağırsağın farklı bölgelerinde de çeşitlilik göstermektedir. Örneğin en metabolik aktif bölge çekum ve sağ kolondur. Bu bölgede bakteri üreme hızı en yüksek, pH en düşüktür ve en çok SCFA üretilen bölgedir. Sol kolon bölümü ise tam tersi karbonhidrat fermentasyonunun daha az olduğu, pH'nın daha az asidik olduğu ve esasen protein degradasyonunun gerçekleştiği bölgedir (42). Kısa zincirli yağ asitlerinin Emilimi pasif difüzyon ya da iyon değişimi yoluyla olur. Sağlıklı kişilerde kalın bağırsakta, tipik batı tarzı beslenmeyle her gün %90-95'i kolondan emilen yaklaşık 100-200 mM SCFA üretilir. Emilen SCFA'lar (asetat, bütirat, propionat) ya kolonositlerin proliferasyonu için enerji olarak kullanılır, ya kolondan sodyum ve sıvı Emilimini uyarır ya da olası metabolik faaliyetler için çeşitli periferik dokulara gönderilir. Hayvan çalışmalarında bu asitlerin, ince bağırsak rezeksiyonu ve kolonik anastomozlara adaptif yanıtı düzenledikleri de gösterilmiştir (43).

Asetat kolonik kan akımını, oksijen uptake'ini ve ileal motiliteyi arttırmakta ve kolon epitelleri üzerinde trofik etki göstermektedir. Kandaki başlıca SCFA'dır ve karaciğer dahil periferik dokular için önemli bir enerji kaynağıdır. Kolesterol sentezi ve lipogeneziste de kullanılır (66). Bütirat, kolon epitelleri tarafından metabolizmaları

ve gelişimleri için öncelikle tercih edilen bir besin ögesidir. Ayrıca hücre kültürlerinde farklılaşma üzerinde de etkili bir ajan olduğu gösterilmiştir. İn-vitro çalışmalarda, bütirat'ın farklı insan kolon kanser hücreleri üzerinde anti-proliferatif etki gösterdiği ve bazı tür kolitlere karşı koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir (66). Propiyonat'ın önemli bir kısmı kolonik epitelden geçerek karaciğere gider ve burada kolesterol sentezinin düzenlenmesinde ya da glukoneogeneze substrat olarak kullanılır (66).

Sonuç olarak kolondan emilen SCFA'lar insandaki tüm enerji gereksiniminin yaklaşık %6-10'unu karşılamakta ve bu katkı diyetle lif alımının artması durumunda daha da artmaktadır. Ancak günümüzde yaygınlaşan batı tarzı beslenme ile daha az çözünmez nişasta ve lif tüketilmesi, kolonda bakteriyel fermantasyonla daha az SCFA üretilmesi anlamına gelmektedir. Bu doğrultuda kolonun çeşitli hastalıklarında görülen artış, bu mekanizmanın işleyişindeki aksaklıklarla açıklanabilmektedir (67).

Karbonhidrat metabolizması ile üretilen SCFA'lar yanında eş zamanlı olarak distal kolonda az miktarda substrat ve nötral pH'da gerçekleşen proteolizis ile amonyak, amin, fenol, tiol ve indol gibi toksik maddeler de üretilmektedir. Bu metabolitlerin bazıları bakteriyel büyüme için nitrojen kaynağı olarak kullanılırken, diğerleri kolonositlerce alınıp dolaşıma transport edilirler. Buradan da hepatik sirkülasyona katılarak karaciğerde detoksifiye edilir ve idrarla atılırlar (67).

2.10. SCFA'ların bağırsak epitel hücreleri üzerindeki histolojik, morfolojik ve fizyolojik etkileri

Bağırsaklardaki epitel tabakasının enerji ihtiyacının, lümen kaynaklı değil, daha çok vasküler kaynaklı olarak karşılandığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (67). Beslenme döneminde yiyeceklerle alınan glutamin ve glukoz, ince bağırsak epitel hücreleri için ana enerji kaynağıdır. Açlık dönemi boyunca enterositlerin enerji gereksinimini ise vasküler yolla, kas katabolizmasıyla açığa çıkan glutamin ve karaciğer ketogenezi ile açığa çıkan keton cisimcikleri gibi endojen besin kaynakları karşılamaktadır. Kolonositler için SCFA'nın bakteriyel fermantasyonuyla açığa çıkan ürünler (özellikle bütirat), önemli luminal enerji kaynaklarıdır ve açlık döneminde daha önce de bahsettiğimiz endojen besin kaynaklarıyla temin edilemezler. Mukozal beslenmenin azalması ise mukozal atrofi, absorpsiyonda azalma ve sonuç olarak kolit tablosunun gelişimine yol açar (67).

Kısa zincirli yağ asitleri sodyum ve su emilimini uyararak, anti-diyareik bir ajan gibi davranır. Yapılan çalışmalarda sağ hemikolektomi sonrasında bu etkinin, kalan sol kolonun adaptasyonu ile devam ettiği gösterilmiştir. Total kolektomi sonrasında ise bozulan fermantasyonun neticesinde diyare geliştiği görülmektedir (35). Antibiyotik kullanımının, in-vitro çalışmalarda fekal SCFA konsantrasyonunu ve üretim düzeyini azalttığı ve diyareye yol açtığı görülmüştür. Bu doğrultuda SCFA fermantasyon ürünlerinin emiliminin, kolonda karbonhidrat ve sodyum geri kazanımında önemli bir rol oynadığı sonucuna varılmıştır (68).

Farelerle yapılan bir çalışmada, çekuma SCFA infüzyonu sonrasında mukus depolayan hücre sayısında azalma olduğu görülmüştür. Bu hücrelerden salgılanan mukus, lümen içeriği ile mukoza tabakası arasında bir bariyer katmanı olarak işlev görmektedir. Ayrıca lümen içinde oluşturulmuş ortamda sabit bir pH yaratmaktadır (66).

Yapılmış sıçan çalışmalarında lif ve sindirilmeyen nişasta verildiğinde kolon epitel hücrelerinde proliferasyon olduğu, florasız sıçanlarda ise bu değişikliğin gerçekleşmediği gözlenmiştir. Bu doğrultuda hücresel döngünün oluşabilmesi için karbonhidrat fermantasyonunun gerekliliği kabul edilmiştir (69). Sağlıklı insanların çekum biyopsi materyallerinde yapılan in-vitro çalışmalarda da benzer şekilde SCFA'nın, kript hücrelerindeki proliferasyonu başlangıca göre %60 daha fazla uyardığı gösterilmiştir (70).

Son zamanlarda yapılmış araştırmalarda, kolondaki SCFA miktarı ile konakçının sağlık durumu ilişkilendirilmektedir. Germ free (florasız) farelere obez ve zayıf fare floraları transplante edildiğinde, obez flora alıcısı farelerde asetat ve bütirat üretiminin daha fazla olduğu görülmüştür (71). İnsanlarda yapılan bir başka çalışmada ise obez bireylerin fekal örneklerinde, başta özellikle propiyonat olmak üzere total SCFA konsantrasyonu, zayıflara göre artmış olarak bulunmuştur (72). Bu bulguyu destekleyen bir başka çalışmada, obez ve normal ağırlıktaki çocukların fekal örneklerinde asetat, glukoz ve laktat konsantrasyonları benzer düzeylerde olmasına rağmen, bütirat, propiyonat ve diğer fermantasyon bileşikleri obez çocuklarda ciddi derecede artmış olarak bulunmuştur (73).

Kısa zincirli yağ asitleri, adiposit ve intestinal epitelde eksprese olan G protein coupled receptor (GPR) 41/43'e bağlanıp proteini aktive ederler ve bu şekilde leptin

ekspresyonunu uyarıp açlığı baskırlarlar (74). Bu reseptörün eksikliğine sahip farelerle yapılan bir çalışmada, florasız ve doğal floraya sahip farelere kıyasla, reseptör eksikliği olan farelerin vücut ağırlıkları ciddi oranda daha düşük bulunmuştur. Çalışmada ayrıca doğal floraya sahip farelerde bu reseptörlerin SCFA'lar ile aktivasyonunun, bağırsak motilitesini inhibe eden ve bu yolla flora bakterilerinin daha çok polisakkaridi sindirmesini sağlayan Peptid YY (PYY) hormon ekspresyonunu stimüle ettiği de öne sürülmektedir (75).

Enerji dengesinin düzenlenmesinde bir başka kilit nokta, bağırsak epitel hücrelerinden eksprese edilen Fasting Induced Adipocyte Factor (FIAF)'un ekspresyonunun baskılanmasıdır. Fasting Induced Adipocyte Factor'un supresyonu, dolaşımdaki triaçilgliserol ve serbest yağ asidlerinin, çeşitli periferik dokularda hidroliz olmasını sağlayan lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesini uyarır. Bu da lipoproteinlerin degradasyonuna ve serbest yağ asidlerinin adipoz dokuda depolanmasına neden olur (38).

Adipositler, intestinal flora bakterilerinin fermantasyonuyla ve uyarılmış leptin salınımına cevaben üretilen SCFA'ların artışına karşı duyarlıdır. Adiponektin, hücrel enerji durumunu yansıtan ve periferik dokularda yağ asidi oksidasyonunu uyararak Adenosine Monophosphate Activated Protein Kinase (AMPK) ile ilişkilidir. Artmış AMPK aktivitesinin bağırsak florasız fareleri diyetle oluşan obeziye karşı koruduğu gösterilmiştir. Obezitede adiponektin seviyeleri düşer ve bu da AMPK'nın deaktivasyonuna, yağ asidi oksidasyonunun azalmasına ve karaciğere serbest yağ asidi girişinin artmasına neden olur (37).

2.11. Bağırsak florası bakterilerinin genetik düzeydeki etkileri

Flora bakterileri fermantasyonla, sindirilmemiş besinlerdeki enerjiyi metabolize edebilmek için gerekli olan ve insan vücudunda bulunmayan farklı enzimleri sağlayabilirler. Örneğin *Bacteroides Thetaiotaomicron* bağırsaklarda varlık gösteren önemli bir kommensal bakteridir ve belirlenmiş 226 tane glikosid hidrolaz ve 15 tane polisakkarid liyaz enzimi üretebilmektedir. İnsan genomu ise sadece 98 tane potansiyel glikosid hidrolaz enzimine sahiptir. Sindirilemeyen bitkisel polisakkaridlerin parçalanarak enerji üretiminin arttırılması bu kommensal bakteriler aracılığıyla olmaktadır (76). Cluster of Orthologous Groups (COG)'un yaptığı analize göre bağırsak florasındaki asetat, bütirat, laktat ve süksinat üretimini yürüten bu

bakteri genleri, ayrıca amino asid ve vitamin senteziyle, vücuda giren yabancı toksik maddelerin detoksifikasyonunu sağlayan enzim kodlarını da içermektedir (76).

Yakın zamanda, bağırsak florasında bol miktarda bulunan bazı bakteriyal genler obeziteyle ilişkilendirilmiştir. Obezlerin bağırsak floralarından, diyetle alınan polisakkaridleri sindirerek asetat ve bütirat oluşturan fermantasyon enzimlerini (α ve β galaktosidaz) bulunduran Firmicutes grubu bakteriler, çok daha fazla oranda izole edilmiştir (71).

2.12. Bağırsak florasındaki farklılaşmanın metabolik sonuçları

Flora bakterilerindeki farklılıkların metabolik sonuçlarını değerlendiren pek çok hayvan çalışması bulunmaktadır. Bunlardan birinde, florasız farelerin klasik farelere oranlara %29 daha fazla kalori içeriği almalarına rağmen, %40 daha düşük yağ ağırlığına sahip oldukları görülmüştür. Florasız olanlar çekumdan elde edilen distal mikrobiyal içerikle floralandırıldıklarında ise, 2 hafta içinde yiyecek tüketimi ya da enerji harcamalarından bağımsız olarak insülin dirençlerinde, hepatik trigliseridlerinde (2-3 kat kadar) ve total vücut yağlarında (%57 kadar) artış olduğu gözlenmiştir (37).

Bir başka araştırmada florasız ve klasik fareler yüksek yağ ve yüksek karbonhidrat içeren batı tarzı bir diyetle beslendikten 8 hafta sonra, florasız farelerde klasik floralı farelere göre ciddi oranda daha az kilo ve yağ ağırlığı artışı olmuş, diyetin tetiklediği glukoz toleransı ve insülin direncine karşı da korunmuşlardır (78). Diğer çalışmanın aksine dışkıların enerji içeriği birbirinden farksız bulunmuştur. Bu da klasik floralı farelerdeki yağ doku artışından sadece diyetle aldıkları enerjinin sorumlu tutulamayacağını göstermektedir. Bu çalışmayla varılan sonuçlar şu şekilde özetlenmiştir (78);

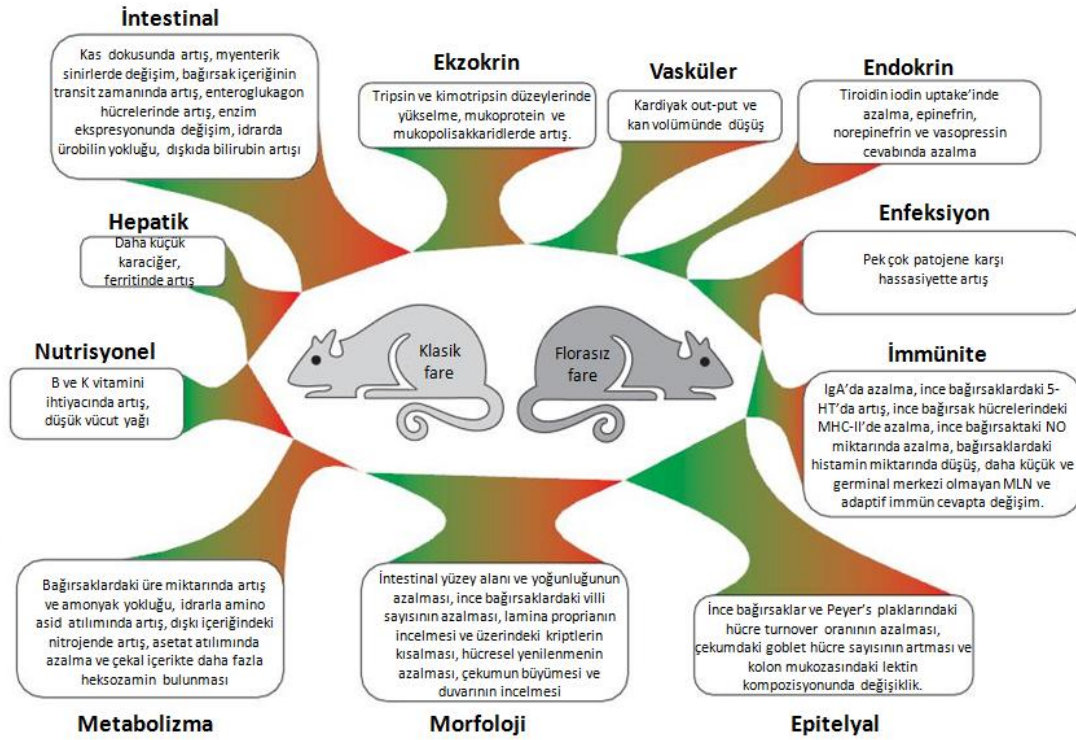
1. Floralandırma, ince bağırsak villi kapillerlerinin sayısını iki kat kadar çoğaltmakta ve bağırsaklardan portal sisteme monosakkarit alımını arttırmaktadır. Ayrıca karbonhidrat alımına cevaben “element binding protein” aracılı ve sterol alımına cevaben “element binding protein-1” aracılı hepatik ve adipoz doku lipogenezisini uyarmaktadır. Böylece karaciğer ve adipoz dokuda yağ birikimi olmaktadır.

2. Bağırsak florası, dolaşımdaki trigliseridlerin adipoz doku içinde depolanmasını sağlar. Bu mekanizma, bağırsaklardan salgılanan ve bir inhibitör olan FIAF ile suprese edilir. Yapılan çalışmada florasız farelerin FIAF ekspresyonu baskılanıp floralandırıldıklarında, total vücut yağında %10'luk bir artış olurken, klasik floralı farelerde %57 kadar artış olmuştur. Yani baskılanmış FIAF ekspresyonu da adipositlerde trigliserid toplanmasını ve yağ dokusu hipertrofisini önlemektedir.
3. Florasız farelerde, birbirini tamamlayan ve bağımsız iki mekanizmanın aracı olduğu kas ve hepatik yağ asidi oksidasyonu aktivasyonunda artış olduğu görülmüştür. Bu mekanizmalar şunlardır;
 - A. Aktive protein kinaz (AMP) enzim aktivasyonunda artış (bu enzim mitokondrial yağ asidi oksidasyonunun anahtar enzimleri Asetil co-A karboksilaz ve karnitine palmitoil transferaz-1'i etkinleştirir)
 - B. Yağ asidi oksidasyonu ile ilişkili nüklear reseptör ve enzimlerin anahtar koaktivatörlerinin FIAF ile indüklenen ekspresyonlarında artış.

Klasik floralı farelerin florasız hale getirilmesiyle gözlenen fizyolojik değişiklikler Şekil 2.6'da özetlenmiştir (102).

Daha sonra yapılan metagenomik ve metabolomik çalışmalar, bağırsak bakterilerinin diyetle alınan enerji kapasitesini artırma mekanizmalarına açıklık getirmeye çalışmıştır (79,80);

1. Obezlerin bağırsak florasının, motiliteyle ilişkili (kemotaksis, motilite proteinleri, flagellar düzenek) genleri azalmış, besinle alınan ama sindirilemeyen polisakkaridleri parçalayabilen glikosid hidrosilaz, glukoz ve fruktoz gibi basit şekerlerin sisteme alınmasını sağlayan fosfotransferaz ve fruktoz içeren sukroz, laktat, bütirat ve asetat gibi karbonhidratların yıkımını sağlayan β -fruktosidaz gibi transfer proteini ve fermentasyon enzimlerinin düzeyi artmıştır.

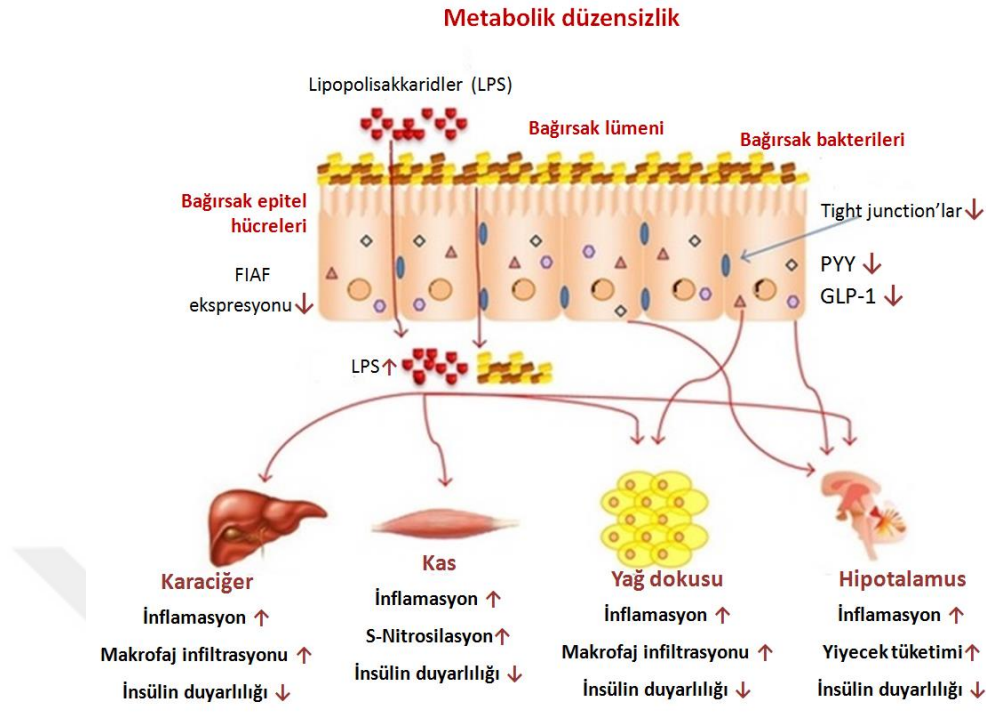


Şekil 2-6: Klasik floralı farelerin florasız hale getirilmesiyle gözlenen fizyolojik değişiklikler¹⁰²

2. Yüksek yağlı diyet tüketiminden sonra bağırsak florasında, diyetle alınan ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) oluşumu ve sekresyonu için gerekli olan kolin, hepatotoksik metilaminlere dönüştürülerek biyoyararlılığı azalır; bu da zaman içinde hepatosteatoz, insülin direnci ve lipo-peroksidasyona yol açar.

3. Bağırsak florası, konakçının hepatik ve sistemik lipid metabolizmasını, safra asitlerinin konjugasyonunu modifiye ederek etkiler. Bu modifikasyon direkt olarak safra asitlerinin emülsifikasyon ve absorpsiyonuna etki ederek; indirekt olarak ise safra asit sinyalizasyon sistemi aracılığıyla karaciğerde yağ depolanması ve lipo-peroksidasyon üzerine etki ederek olur.

Obez bakteriyel floranın yarattığı metabolik farklılıklar Şekil 2.7'de gösterilmiştir (81).



Şekil 2-7: Obezitede farklılaşan bağırsak florası ve buna bağlı gelişen yapısal ve metabolik olaylar⁸¹

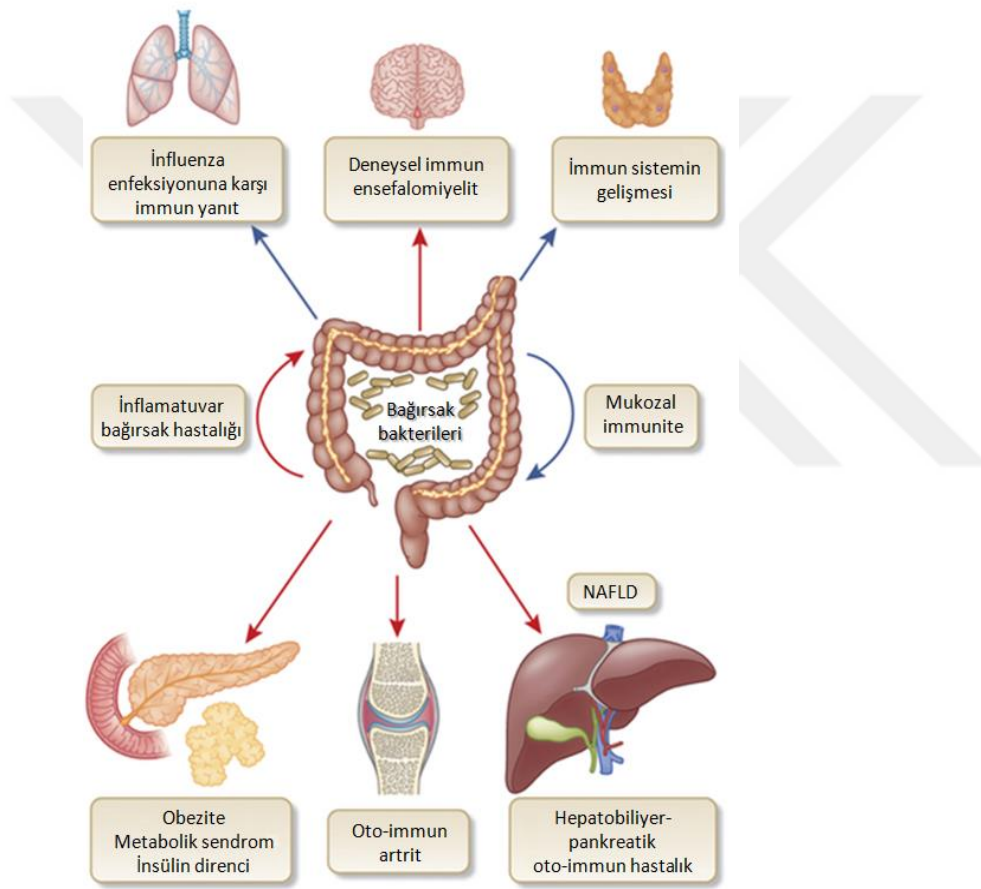
Yüksek kalorili beslenme ve obezite gibi bağırsak bakterilerinde değişikliğe neden olan metabolik problemlerin varlığı, bu problemlerle ilişkili bir dizi olayın başlayışını ve ilerleyişini kolaylaştırır. Bu süreçte, bağırsak epitelindeki tight junction ekspresyonunun azalması ile bağırsak permeabilitesi artar ve bu yolla bağırsak bakterileri ve bakteri ürünleri dolaşıma geçer. Böylece inflamasyon ve karaciğer ve yağ dokusunda immun hücre infiltrasyonu ile kendini gösteren bir immun yanıt tetiklenir. Bu yanıt, farklı dokularda çeşitli mekanizmalarla insülin direncine yol açar. Hipotalamusta yiyecek alımının düzenleniş, insülin ve leptin direncinin etkileriyle bozulur ve bağırsaktan salgılanan GLP-1 ve PYY gibi iştah hormonlarının ekspresyonu baskılanır. Ayrıca obezlerde yağ depolanması ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde görev alan FIAF'ın intestinal ekspresyonu da yine bakteriler aracılığıyla azalır.

2.13. Bağırsak florasının sistemik inflamasyon ve doğal immünite üzerindeki etkileri

Sağlıklı bireylerde endotoksinler (LPS), gram-negatif bakterilerin hücre duvarından oluşan ve dolaşımda düşük miktarda bulunan bir maddedir. Genetik ya da diyetle oluşan obezite ve diğer metabolik rahatsızlıklarda ise dolaşımdaki miktarı artar ve “metabolik endotoksemi” olarak adlandırılır. Bu tablo, düşük dereceli inflamasyon, insülin direnci, adiposit hiperplazisi ve azalmış β -hücre fonksiyonuyla karakterize metabolik sendrom oluşumuna katkıda bulunur (82).

Yüksek yağlı bir diyetin ardından bağırsak bakterilerindeki değişiklikle birlikte, tight junction proteinlerinden zonula occludens-1 (ZO-1) ve occludin'in gen ekspresyonlarında azalma gerçekleşerek, intestinal permeabilitede artış olmaktadır. Bu

teorileri destekleyen bir çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenen ve leptin eksikliği bulunan obez farelere uygulanan antibiyoterapi sonrasında, endotoksemi seviyelerinin ve çekal LPS içeriğinin azaldığı ve buna bağlı olarak da intestinal permeabilitenin, glukoz intoleransının, kilo alımının ve yağ dokusu gelişiminin azaldığı, inflamasyon belirteçlerinde, oksidatif strese ve visseral adipoz dokudaki makrofaj infiltrasyonu düzeylerinde düşüş olduğu gözlenmiştir (82). İnsan vücudunda bağırsak flora bakterileri ile konakçı arasındaki olumlu ve olumsuz ilişki Şekil 2.8’de gösterilmiştir (83).



Şekil 2-8: Organizma ile bağırsak flora bakterileri arasındaki, immun yanıtı hem arttıran hem de zarar veren ilişki⁸³

2.14. Bağırsak florasının manüplasyonu

Bağırsak florasının sistemik etkilerinin tanımlanmasından sonra, yapısını ve çeşitliliğini değiştirerek, obezite ve buna bağlı metabolik komplikasyonların tedavisi için alternatif olabilecek araştırmalar yapılmaya, var olan tedavi yöntemleri ise bu

perspektifle yeniden tanımlanmaya başlanmıştır. Bu platformda probiyotik ve prebiyotiklerin etkileri ve tedavi amacıyla kullanımları, son yıllarda üzerinde ağırlıklı olarak çalışılan bir konudur.

2.14.1. Probiyotikler ve etkileri

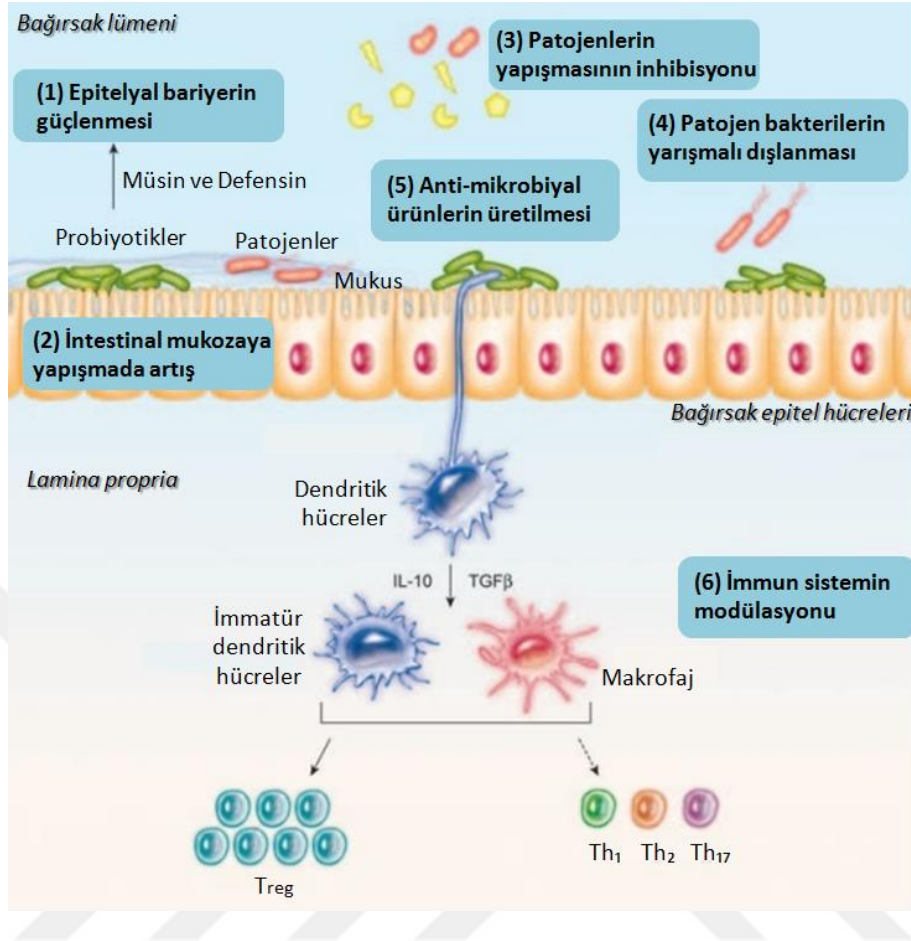
2.14.1.1. Tanımı, yapısı ve etki mekanizması

Amerika Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) ve WHO tanımına göre probiyotikler, yeterli miktarda alındığında konakçı sağlığına faydalı etkileri olan canlı mikroorganizmalardır. İçindeki bakteri çeşidi ve sayısı standardize edilmiş tablet formlarının yanında, marketlerde farklı ticari isim ve markalarla probiyotik yoğurt (Activia®, Yovita® vb.) ve kefir şeklinde bulunmaktadır.

Ürünlerde probiyotik bakteri olarak en sık kullanılan mikroorganizmalar şunlardır (84):

- Lactobacillus spp.
- Bifidobacterium spp.
- Saccharomyces boulardii
- Streptococcus thermophilus
- Bacillus cereus

Probiyotikler yararlı etkilerini, endojen florada iyileşme yaratarak ve diğer flora bakteri gruplarıyla antagonistik bir ilişki kurarak gösterirler. Bir bakterinin probiyotik olarak kullanılabilmesi için, sindirim sistemindeki gastrik asit ve safranin yarattığı ortama dayanabilmesi, intestinal epitelyal hücre reseptörlerine bağlanabilmesi ve bunun için patojenlerle yarışabilmesi gereklidir. Bu etkileri, patojen bakterileri kontrol etmek amacıyla kullanılmaktadır (84). Probiyotiklerin etki mekanizmaları Şekil 2.9’da gösterilmiştir (84).



Şekil 2-9: Probiyotiklerin etki mekanizması⁸⁴

2.14.1.2. Probiyotiklerin inflamatuvar belirtiler üzerindeki etkileri

Probiyotiklerin bir başka özelliği de laktik, asetik ve propiyonik asit gibi organik asitleri, hidrojen peroksit, serbest yağ asitleri ve patojen bakterileri yok eden bakteriosinler gibi yararlı anti-mikrobiyal maddeleri salgılayarak lümen pH'sını düşürebilmeleridir. Bunun yanında IFN γ , IL-2, IL-12, IL-18'i stimüle ederek konakçı immunitesi üzerinde de etkilidirler. Ek olarak intestinal epitel bariyerini stabilize etme özellikleri de bulunmaktadır. Bu etkilerinden dolayı diyare, irritabl bağırsak sendromu, nekrotizan enterokolit, solunum sisteminin allerjik hastalıkları ve atopik dermatit gibi pek çok hastalıktaki etkileri araştırılmakta ve tedavi alternatifi olarak kullanılmaktadır (85,86).

2.14.1.3. Probiyotiklerin glukoz metabolizması üzerindeki etkileri

Çift kör randomize bir çalışmada 16 tip 2 diyabetli ve 16 bozulmuş glukoz toleranslı hasta ile 16 sağlıklı erkek gönüllüye, 4 hafta süreyle, bir probiyotik bakterisi olan *Lactobacillus Acidophilus* ya da plasebo verilmiştir. Çalışmanın başında ve sonunda insülin duyarlılığını değerlendirmek için hiperinsülinemik öglisemik klemp testi yapılırken, sistemik inflamatuvar yanıtlarını değerlendirmek için *E.Coli* lipopolisakkaridi enjekte edilmiştir. Çalışma sonunda probiyotik verilen grupta insülin duyarlılığı korunurken, plasebo grubunda duyarlılığın azaldığı gözlenmiştir. Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinde ise (TNF- α , IL-6, CRP ve IL-1ra) anlamlı fark bulunamamış ve bunun, probiyotik olarak verilen bakteri grubunun çeşidine bağlı olduğu, *Lactobacillus Acidophilus*'un insülin duyarlılığıyla yakından ilişkiliyken inflamasyonla ilişkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır (87). Yüksek fruktozlu diyet verilen ratlarla yapılan bir hayvan çalışmasında ise, önceki çalışmanın aksine, probiyotik kullanımının IL-6 ve TNF- α konsantrasyonlarını azalttığı gösterilmiştir (88).

Bir başka hayvan çalışmasında, yüksek fruktozlu diyetle beslenen sıçanlara, *Lactobacillus Reuteri* bakterisi içeren probiyotik verildiğinde, yükselmiş olan serum glukoz, insulin, leptin, c-peptid, HbA1c ve lipid profili parametrelerinin suprese olduğu gözlenmiştir. Bu etki ise, *Bifidobakterium* ve *Lactobacillus* gruplarındaki bakteri sayılarının artışıyla ilişkilendirilmiştir. (89).

Bağırsakta fermante olabilen maddelerin miktarına bağlı olarak, kolonize olacak bakterilerin türü, konsantrasyonu ve metabolik aktiviteleri de değişebilmektedir. Probiyotik bakterilerinin bağırsak mukozal hücrelerine yapışmalarını ise, bakteri konsantrasyonu, lümen pH'sı, transit zamanı ve beslenme ile ilişkili faktörler etkilemektedir. Prebiyotikler, bazı probiyotik bakterilerin mukozaya yapışmasını arttırabilmektedir. Bu konudaki bir başka yaklaşım ise, probiyotik bakterilerin etki göstermesi için mukoza hücrelerine bağlanmasına gerek olmadığı ve besinlerle düzenli olarak alındığında etkilerini yapışmadan da gösterebilecekleri yönündedir. Buna verilen en bilindik örnek ise yoğurt bakterileridir (85).

Tüm dünyada yoğurt üretiminde isteğe göre oranları değiştirilebilse de genelde 1:1 oranında *Streptococcus Thermophilus* ve *Lactobacillus Bulgaricus* kültürleri kullanılmaktadır. Ancak bu kültürler, probiyotik olarak kullanılan *Lactobacillus*

Acidophilus ve Bifidobacteria'lar kadar faydalı etkilere sahip değildir. Bu nedenle son yıllarda yoğurt üretiminde bu bakterilerin kullanımına yönelik pek çok araştırma yapılmıştır (90). Etkinlik tartışmaları bir yana, klasik yolla üretilmiş yoğurtlardaki bakteri kültürleri, yaşamlarını sindirim sisteminde uzun süre devam ettirememektedir. Mayalı süt ürünlerinin bahsedilen faydalı etkileri gösterebilmesi için ise, son ürünün belirli sayıda canlı bakteri içermesi gerekmektedir (90).

Ülkemizde yoğurt ve diğer mayalı yiyeceklerde bulunması gereken bakteri miktarının standardı belirlenmemiştir. Amerika'da faaliyet gösteren Ulusal Yoğurt Birliği'nin onayladığı ürünlerdeki standartlara göre ise, buzdolabında saklanan yoğurtların her 1 gramında 10^8 , dondurulmuş yoğurtların her 1 gramında ise 10^7 yaşayan laktik asit bakterisi bulunmalıdır. Bakteri kültürü üreticileri ise yoğurt ya da diğer mayalı yiyeceklerin her 1 gramında 10^6 yaşayan bakteri olmasını önermektedir. Literatürde laktoz intoleransı, diyare ve kolon kanseri ile ilişkili yapılan çalışmalarda, ölçülebilir etkilerin görülebilmesi için günde 10^9 - 10^{10} bakterinin alınması gerektiği gösterilmiştir. Bu miktarın karşılanması için ise yurt dışı piyasalarında bulunan ve içerisinde standart olarak 10^6 yaşayan asidofilus bifidus bakterisi içeren fermante süttten (acidophilus milk) günde yaklaşık 1 litre kadar içmek gerekmektedir (91).

Tip 2 diyabetlilere klasik ve probiyotik yoğurt (Lactobacillus ve Bifidobacterium içeren) verilerek yapılmış insan çalışmalarında, probiyotik yoğurt tüketiminin serum LDL ve total kolesterol düzeyini, klasik yoğurt tüketen hastalardan daha fazla azalttığı gözlenmiştir (92). Farklı çalışmalarda da, probiyotik özellikli yoğurt tüketen tip 2 diyabetli hastaların açlık kan şekeri ve HbA1c düzeylerinde iyileşme olduğu, çok sayıda farklı bakteri türü içeren probiyotik suplemanı kullananların ise insülin direnci ve hsCRP profillerinde olumlu etkiler gözlemlendiği kaydedilmiştir (93,94). Probiyotiklerin hiperglisemi üzerindeki bu etkilerinin, bağırsaklardaki alfa ve beta glukosidaz enzimlerini inhibe ederek sağlıyor olabilecekleri ileri sürülmüştür (95). Anne sütü bakterisi olarak da bilinen Lactobacillus Gasseri verilen obez hastalarla yapılan bir başka çalışmada da, probiyotik uygulamasından sonra kilo, bel ve kalça çevresi, BKİ, abdominal visceral ve subkutan yağ miktarında azalma olduğu gözlenmiştir (96). Literatürde, bu olumlu etkilerin ve değişikliklerin gözlenmediği çalışmalar da bulunmaktadır, ancak bu

çalışmaların daha küçük örneklem grupları ve farklı dizaynları nedeniyle çelişkili sonuçlar elde ettikleri düşünülmektedir (97).

Literatür taramalarında, bariyatrik cerrahi uygulanmış hastaların operasyondan sonraki diyetlerine probiyotik eklenmesinin etkilerini değerlendiren sadece bir çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmada, gastrik bypass sonrasında enterik mikrobiyotadaki değişiklikler nedeniyle gelişen bakteriyel aşırı çoğalmanın hastalarda karın ağrısı, gaz, şişkinlik ve ishal gibi non spesifik sindirim sorunlarına neden olabildiği, probiyotik kullanımının ise bu sorunu önleyebileceği ileri sürülerek, operasyon geçirmiş 19 hastaya probiyotik verilerek, 22 hastaya ise herhangi birşey verilmeden izlenmiştir. Çalışma sonunda probiyotik kullanan hastalardaki bakteriyel aşırı çoğalmanın daha az olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Her iki gruptaki yaşam kalitesi değerlendirmesi ise probiyotik grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek bulunmuştur (98).

2.14.2. Prebiyotikler ve etkileri

2.14.2.1. Tanımı, yapısı ve etki mekanizması

Bağırsak flora bakterilerini en iyi şekilde besleyen ve destekleyen yiyecekler, sindirilebilen sistemik besinler ve sindirilemeyen kolonik besinler olarak iki gruba ayrılabilir (42);

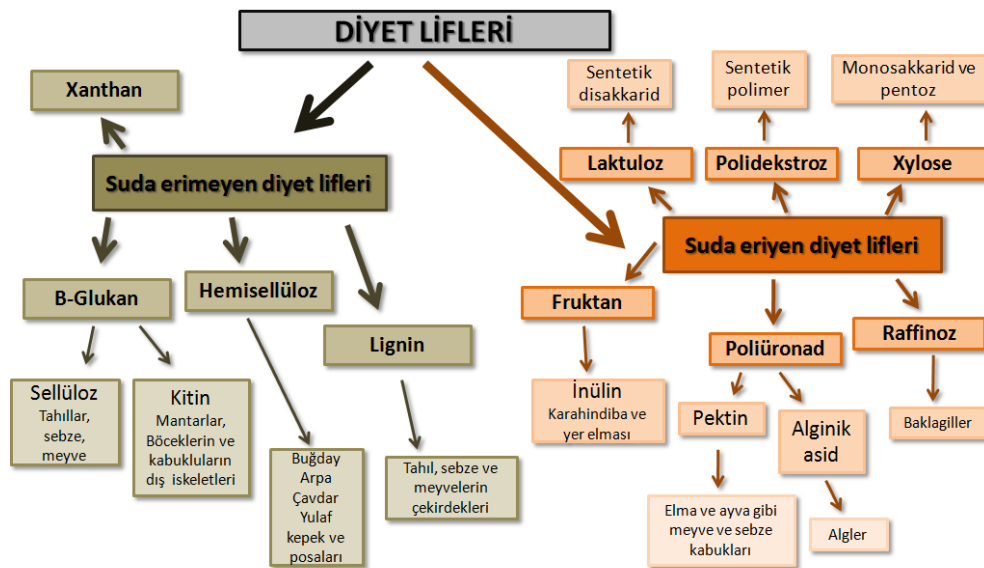
1. Sistemik yani sindirilebilen besinler, sindirim sistemi boyunca hidrolize edilerek karbonhidrat, amino asit ve yağ asitleri gibi monomerler ya da kan ve/veya lenf sistemi tarafından emilen küçük oligomerlere parçalanarak, çeşitli doku ve organların ökaryotik hücrelerine metabolik substrat, biyosentetik ön madde ve kofaktör olarak sunulurlar.
2. Kolonik yani sindirilemeyen besinler ise, gastrointestinal sistemin üst bölümünde hidrolize edildiğinde sindirilemeyen ve emilemeyen, ancak floraya metabolik substrat, biyosentetik ön madde ya da kofaktör olarak sunulurak bakterileri besleyen monomer, oligomer ya da polimer yapıdaki maddelerdir. Ancak etkileri bununla kısıtlı olmayıp, bakterilerce fermentasyonlarından sonraki son ürünleri ve/veya flora bakterilerince salınan spesifik sinyal molekülleri, intestinal duvar hücrelerini besleyerek emilip, kan veya lenf sistemi aracılığıyla doku ve organlara da sunulabilir; indirekt olarak da

ökaryotik hücelere bütirat gibi metabolik substrat, asetat gibi biyosentetik ön madde ya da kofaktör olarak sunulabilirler.

Bu doğrultuda prebiyotikler kolonik besinlerden olmalarına rağmen fermante olduktan sonra ortaya çıkan ürünleri, beslenme için limitli sayıdaki bakteri tarafından kullanılmakta ve bu nedenle de bağırsak florasında (özellikle kolon) yarattıkları değişiklik etkisi kısıtlı ve seçici olmaktadır. Öte yandan değişikliklere yol açan prebiyotiklerin kendisi değil, fermentasyonları ile ortaya çıkan son ürünler olduğu için, etkinlikleri direk değil indirektir ve “ekolojik etki” olarak tanımlanmaktadır (42).

Probiyotikler de prebiyotikler gibi bağırsak florasının kompozisyonunu değiştirerek, hem intestinal hem de vücut fonksiyonları üzerinde etki göstermektedir. Probiyotiğin bizzat kendisi flora üzerine implante olarak floranın bir üyesi haline geldiğinden, etkilerini direk olarak göstermektedir (42).

Amerikan Hububat Kimyacıları Birliği’nin (AACC) 2001’de yayınladığı bildiride diyet lifi “İnsan ince bağırsağında sindirime ya da emilime dirençli, kalın bağırsağında ise kısmen ya da tamamen fermante olabilen karbonhidrat benzeri maddeler ya da yenebilen bitki kısımları” olarak tanımlanmıştır (99). Bu tanıma karşılayan diyet liflerinin çeşitleri ve sınıflaması şematik halde Şekil 2.10’da gösterilmiştir (99).



Şekil 2-10: Diyet liflerinin alt sınıflaması⁹⁹

Temelde suda eriyen ve erimeyen olarak gruplandırılan diyet lifleri, monosakkarid kompozisyonları, bağlanma şekilleri, lineer zincir uzunlukları, dallı zincir oluşumuna sahip olmaları ve indirgenmiş terminal bağlantılarına göre değişen farklı yapısal özelliktedirler ve bu kimyasal farklılıklar, bağırsak bakterilerince kullanılabilirliklerini de etkilemektedir (100). Diyet liflerinin hepsi prebiyotik özellik göstermemektedir. Bir besin maddesinin prebiyotik olarak kabul edilebilmesi için sahip olması gereken özellikler ise, 1995’de yapılan bir çalışmada şöyle belirtilmiştir:

1. Mide asidine dirençli olmalı
2. Memelilerdeki enzimlerce hidrolize edilmemeli
3. Üst gastrointestinal sistemden emilmemeli
4. Bağırsak bakterileri tarafından fermante edilebilmeli
5. Sağlıklı yaşamla ilişkilendirilen bağırsak bakterilerinin büyüme ve aktivitelerini stimüle etme özelliği bulunmalı. (101).

Bu tanım içine nişasta olmayan polisakkaridler (selüloz ve pektin gibi), dirençli oligosakkaridler (frukto-oligosakkarid ve galakto-oligosakkaridler gibi) ve de diğer karbonhidratlar (dirençli nişasta ve dekstrin gibi) girmektedir. Diyetle tüketilebilir tüm karbonhidratların sınıflaması Tablo 2-1’de gösterilmiştir (64). Prebiyotik içeriği yüksek olan bazı doğal yiyecekler ve içerdiklerin prebiyotik miktarları ise yaklaşık olarak şöyledir: hindiba (radika) kökü (%65), yer elması (%32), arpa (%22), sarımsak (%18), soğan (%10), enginar (%7), çavdar kepeği (%7), buğday kepeği (%5), kuşkonmaz (%4) ve hazırlanmış yiyeceklerden de çikolata (%9) ve beyaz ekmek (%3) (103,104).

Tablo 2-1: Diyetle tüketilebilir karbonhidratların sınıflandırması⁶⁴

Sınıf	Alt grup	Ana komponenti
Şekerler	Monosakkaridler	Glukoz, fruktoz, galaktoz
	Disakkaridler	Sukroz, laktoz, maltoz
Şeker alkolleri		Sorbitol, mannitol, laktilol, xylitol
Oligosakkaridler	Malto-oligosakkaridler (alfa glukanlar)	Maltodekstrin
	Non-alfa glukan oligosakkaridler	Raffinoz, frukto ve galakto-oligosakkaridler, inülin
Polisakkaridler	Nişasta (alfa glukanlar)	Amiloz, amilopektin, modifiye nişasta
	Nişasta olmayan polisakkaridler	Selüloz, hemisellüloz, pektin, hidrokolloidler (reçine, beta glukanlar)

Prebiyotik olarak adlandırılan sindirilemeyen karbonhidratlar, etkinliği kabul edilmiş 5 farklı yöntemle ayrıştırılırlar. Bu yöntemler kabaca kromatografik ve spektrofotometrik olarak sınıflandırılabilirler. Her iki yöntemde de sıcak (80° C) ya da kaynar suda ekstraksiyon yapıldıktan sonra, bir ultrafiltrasyon cihazında santrifüj uygulanır.

Fruktanlar, polimerizasyon derecesine göre birbirine β -(2-1) bağlarıyla bağlanmış fruktozlardan oluşan polisakkaridlerdir. Polimerizasyon derecesi 2-60 arasında olanlara inülin; 2-10 arasında olanlara ise frukto-oligosakkarid (FOS) denmektedir. Polidextroz, glukoz ve sukrozun polimerizasyonu, galakto-oligosakkaridler ise glukoz ve galaktoz polimerizasyonu ile üretilmektedir (105).

İnsan genomunda, karbonhidratların sindiriminde ve liflerin degradasyonunda görev yapan sadece 17 enzim bulunmaktadır ki bunların da sadece 8 tanesinin fonksiyonları bilinmektedir. Kalın bağırsakta yaşayan bakteri genomları ise bu liflerin fermentasyonu sürecinde iş gören enzimleri kodlamaktadır. Bu enzimleri eksprese eden genleri taşıyan bakterilerin sayısı ve çeşitleri arasındaki fark, bağırsakta özellikle o bakteri grubunun çoğalmasını sağlayan ya da kolonda o bakteri türünün dengesi üzerinde etkili olan özellikli liflerin tüketilmesine bağlıdır, yani belirli çeşit prebiyotikler, seçili belirli grup bakterilerin çoğalmasını uyarmaktadır (49). Hatta aktivitesi uyarılmış olan bakterilerin organik asit, gaz ve enzim üretim paternleri birer

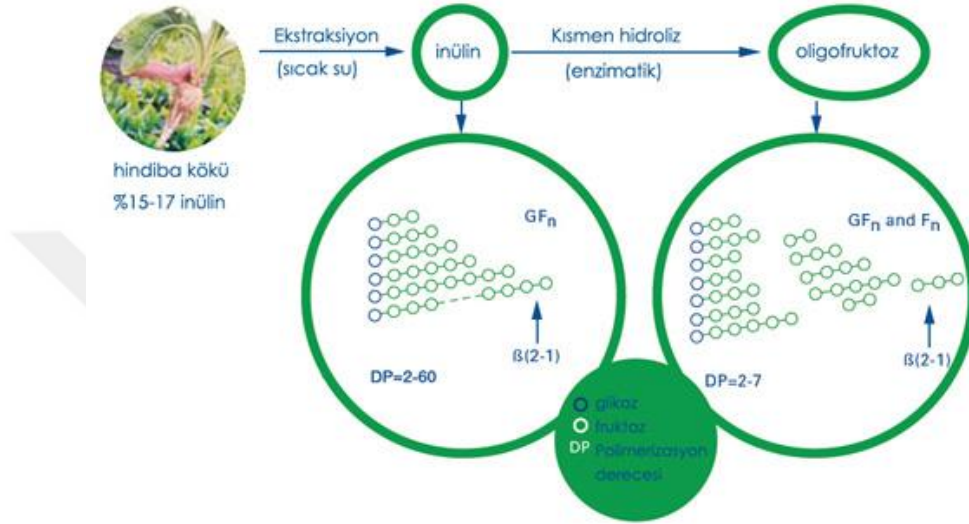
biyo-marker gibi kullanılarak, verilen prebiyotik çeşidine göre hangi bakteri grubunun aktive olduğu belirlenebilmektedir (106).

Bu doğrultuda diyet liflerini kullanarak bağırsak bakterilerini değiştirmenin ve bu yolla sağlık üzerinde olumlu etkiler yaratmanın mümkün olduğu düşünülmektedir (49). Sağlıklı 8 gönüllüyle yapılan bir çalışmada 15 günlük periyodlarla 15'er g/gün sukroz, FOS ve inülin verilerek fekal değerlendirme yapılmış, FOS kullanımı sırasında bacteroides, clostridia ve fusobacteria sayısında azalma, bifidobacter sayısında artış olduğu, inülin kullanımı sırasında ise gram (+) cocci sayısında azalma ve yine bifidobacter sayısında artış olduğu görülmüştür (101). Benzer şekilde 10 sağlıklı gönüllüye 4 g/gün FOS verildikten 2 hafta sonra da yine bifidobacter ve lactobacilli sayısında artış olduğu gözlenmiştir (107). Bir başka çalışmada az yağlı kontrol diyeti verilen ve ilk 1 haftadan sonra diyetle 4 g/gün FOS eklenerek takip edilen 12 sağlıklı gönüllünün, 25 gün sonra FOS'i bırakarak başlangıç diyetine geri dönmeleri ve 10 gün daha sürdürmeleri istenmiştir. Sonrasında yapılan değerlendirmede, az yağlı diyetle bifidobacter sayısının arttığı, ancak FOS kullanılan dönemdeki artışın çok daha baskın olduğu gözlenmiştir (108).

Inülin tipi fruktanların sindirim süreçleri kapsamlı olarak araştırılarak, in-vivo ve in-vitro pek çok test ile değerlendirilmiş, sonuç olarak diyet lifi sınıfına dahil edilmişlerdir. Bu çalışmalarda, germ-free florasız fareleri insan bağırsak florasıyla floralandırıp oligofruktoz, inülin ya da her ikisinin karışımıyla beslediklerinde, lactobacilli ve bifidobacteria gruplarının büyümelerinin uyarıldığı, clostridium grubunun sayısında ise azalma olduğu gözlenmiştir. Diğer tüm in-vivo ve in-vitro çalışmaların sonuçlarında inülinin, prebiyotik olarak kabul edilmesini karşılayacak tüm kriterlere sahip olduğu gösterilmiştir (106).

Inülin ve alt grubu oligofruktoz gibi prebiyotikler, perakende piyasasında tüketiciye direk satılmamakta, daha çok gıda sektöründe doğal ham madde ve ikame ürünü olarak kullanılmaktadır. Bir inulin-oligofruktoz karışımı olan ve ülkemizde de ürünlerde hammadde olarak sıkça kullanılan Beneo Orafiti Sinergy-1®'in inulin kısmı hindiba kökünden tamamen doğal bir yolla (sıcak su ekstraksiyonuyla), oligofruktoz kısmı ise inülinin özel enzimlerle kısmen parçalanmasıyla elde edilmektedir. Glukoza bağlı fruktoz birimlerinden oluşan inülin ve fruktoz birimlerinden oluşan oligofruktoz, fruktoz birimlerinin arasındaki bağlar nedeniyle vücudumuzdaki enzimler tarafından

parçalanamaz ve kolonda fermentasyonda kullanılırlar. Tam olarak sindirilemediklerinden kalorik yükleri inülin ve oligofruktoz için sırasıyla 1.1 kcal/g ve 1.7 kcal/g şeklinde olup çok düşüktür. Bu prebiyotik ürünün üretim basamakları Şekil 2.11’de gösterilmiştir (110).



Şekil 2-11: İnülin ve fruktoz karışımından oluşan Beneo Orafit Sinergy-1® ürününün üretim basamakları ve yapısı¹¹⁰

2.14.2.2. Prebiyotiklerin inkretin hormonlar üzerindeki etkileri

İnülin ve oligofruktozun etkilerine dair hayvan ve insanlarda yapılmış pek çok in-vitro çalışma bulunmaktadır. Bunlara göre inülin degradasyonu özellikle çıkan kolonda gerçekleşmektedir. Bunun yanında GLP-1 ve PYY üreten endokrin L hücreleri de kolonda, sindirilemeyen inülin tipi fruktanların fermante olduğu bölgelerde bulunmaktadır. Fermentasyon ürünleri SCFA'lar ise bağırsak dokusunda peptidlerin ekspresyonunu arttırmaktadır (111). Kemirgenlerde ve köpeklerde oligofruktoz kullanımı sonrasında fermentasyonla birlikte üretimi artan SCFA'ların, intestinal proglukagon mRNA ekspresyonunu ve buna bağlı olarak da GLP-1 sekresyonunu arttırdığı (112-114); sıçanlarda ise kolondan PYY sekresyonunu arttırdığı (115) gösterilmiştir. Farelerde yapılan bir başka çalışmada ise oligofruktozun GLP-1 reseptörleri ile ilişkili etkisi, GLP-1 reseptörü bulunmayan farelere oligofruktoz verildiğinde, glukoz regülasyonu üzerindeki etkilerinin kaybolduğu gösterilerek kanıtlanmıştır (116). Bir grup sıçana yüksek yağlı diyet, diğer gruba da

yüksek yağlı ve %10 oligofruktoz içeren diyet verilerek yapılmış bir çalışmada ise 2 ay sonra oligofruktoz eklenenlerin enerji tüketimlerinin, kilo alımlarının ve yağ dokusundaki büyümenin daha az olduğu, portal sistemde GLP-1'in, bağırsaklarda mRNA'nın ekspresyonunun ve GLP-1 ve GLP-2 düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (65).

İnülinin zincir uzunlukları, bağırsak bakterilerince kullanım paternini de etkilemektedir. Kısa zincirli olanlar çabuk parçalanırken uzun zincirli olanlar zor parçalanmaktadır. Sağlıklı sıçanlar üzerinde yapılan bir araştırmada, üç farklı zincir uzunluğuna sahip inülinin GLP-1 ve PYY üretimi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak en kısa zincirli inülin tipi olan oligofruktozu tüketen sıçanların proksimal kolonunda GLP-1 mRNA düzeyi en yüksek bulunmuştur. GLP-1 ve PYY'nin portal konsantrasyonları ise diyetle oligofruktoz eklendikten sonra iki kat artmıştır. GLP-1'deki bu artışın, ghrelin üretimi üzerinde de etkisi olduğu ve oligofruktoz tüketen sıçanlarda plazma ghrelin seviyesinin çok daha düşük olduğu görülmüştür. Bu değişikliklerin yağ doku gelişimi üzerinde de etkisi olduğu görülmüş ve oligofruktoz tüketen sıçanların epididimal yağ dokularının, kontrol grubuna göre %30 daha düşük olduğu tespit edilmiştir (111).

Obez ve tip 2 diyabetli sıçanlara prebiyotik verilerek yapılan çalışmalarda, açlık plazma glukozunun düştüğü, glukoz toleransı ve leptin duyarlılığının düzeldiği, tokluk hormonları GLP-1 ve PYY seviyelerinin arttığı, düşük düzey inflamasyonun, plazma trigliserid ve kasların yağ içeriğinin ise azaldığı gösterilmiştir. Bu değişiklikler bağırsak bakteri kompozisyonunun prebiyotik kullanımıyla değişmesine bağlanmıştır (Firmicutes'lerde azalma ve Bifidobacter'lerde artma) (117,118). Bir başka çalışmada da inülin verilen sıçanların, safra asidi dekonjugasyonunun arttığı, kolonun proksimalindeki villus hücre boylarının uzadığı ve çekum ağırlıklarının arttığı gözlenmiştir (119).

2.14.2.3. Prebiyotiklerin glukoz metabolizması üzerindeki etkileri

Sağlıklı gönüllülerle yapılan insan çalışmalarında, prebiyotik (oligofruktoz) tüketimiyle tokluk hissinde ve peptidlerinde artış, yiyecek alımında ise azalma olduğu tespit edilmiştir (120). Kilolu ya da obez bireylere verildiğinde, kilo kaybına katkıda bulunduğu ve insülin direnci de dahil olmak üzere pek çok metabolik parametrede düzelme sağladığı gösterilmiştir (121). Tip 2 diyabetlilere verildiğinde ise,

hiperglisemi seviyelerini düşürdüğü ve kilo alımını baskıladığı, bunu da bağırsaklardaki Bacteroides-Firmicutes oranını değiştirme ve SCFA üretimine katkıda bulunma yoluyla yaptığı gösterilmiştir (122). Bu çalışmaların aksine prebiyotik kullanımının bağırsak bakteri kompozisyonu ve metabolik bozukluklar üzerinde ciddi bir etkisinin bulunmadığına dair çalışmalar da bulunmaktadır. Bu çelişkinin, çalışma için kullanılan prebiyotığın suda çözünen ya da çözünmeyen lif olma özelliğine ve beraberinde verilen diyetin yağ miktarına bağlı olabileceği yorumu yapılmıştır (97).

Sindirim sistemi anatomisi ve fizyolojisinde gerçekleştirilen değişikliklerle hem intestinal peptidlerde, hem de bağırsak flora yapısında ciddi değişikliklere yol açan bir başka etken de bariyatrik cerrahi operasyonlarıdır.

2.14.3. Bariyatrik cerrahi

2.14.3.1. Tanımı ve fizyoloji etkileri

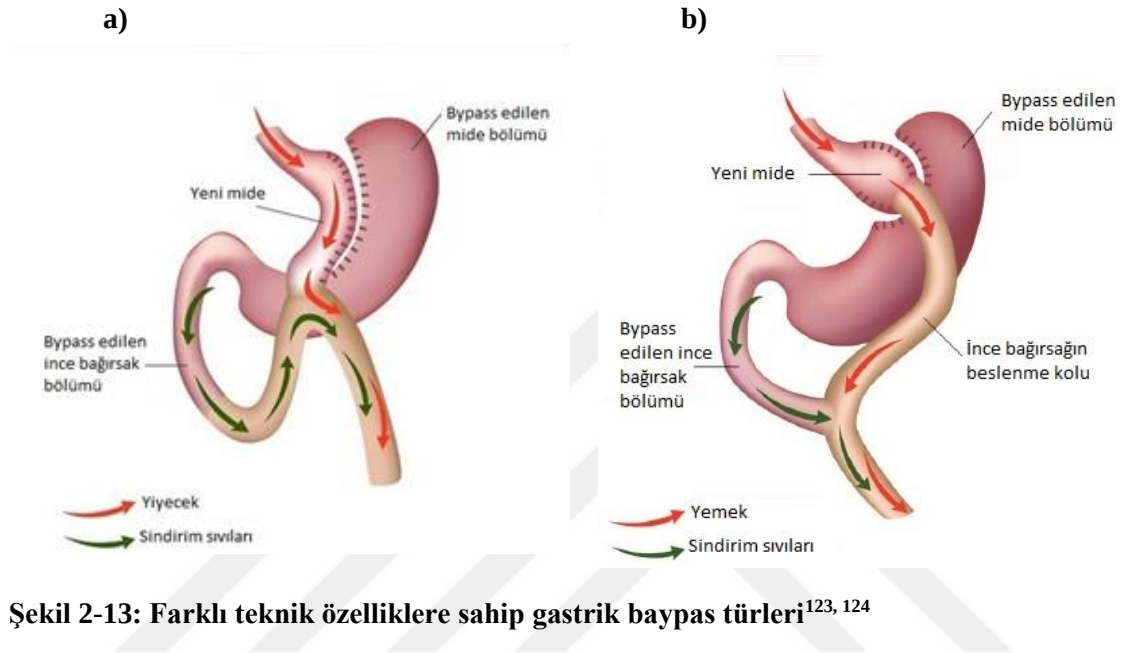
Bariyatrik cerrahide temel olarak iki terapötik yaklaşım bulunmaktadır. Biri yenilen gıda miktarını azaltmayı hedefleyen restriktif (kısıtlayıcı) girişimler, diğeri de besinlerin bağırsaktan emilimini azaltmayı hedefleyen malabsorptif (emilim bozucu) girişimlerdir. Girişimlerin şematik özeti Şekil 2.12’de gösterilmiştir.



Şekil 2-12: Bariyatrik cerrahi girişimler

Bariyatrik cerrahi prosedürler kabaca yemeyi kısıtlayan restriktif girişimler ve emilimi kısıtlayan malabsorptif girişimler olarak ikiye ayrılmaktadır

Malabsorptif girişimlerden biri olan gastrik bypass, yiyecek alımının da kısıtlandığı hibrit (kombine) bir prosedürdür. Roux en Y Gastrik Bypass (RYGB) ve Mini Gastrik Bypass (MGB) olmak üzere iki farklı teknikle yapılabilmektedir. Teknikteki farklılıklar Şekil 2.13'de gösterilmiştir (123,124).



Şekil 2-13: Farklı teknik özelliklere sahip gastrik baypas türleri^{123, 124}

(a) Mini Gastrik Bypass (MGB); (b) Roux en Y Gastrik Bypass (RYGB)

Roux en Y gastrik bypass ilk olarak 1967'de Dr. Ed Mason tarafından, Billroth II prosedüründen modifiye edilerek tanımlanmış, yıllar içinde uğradığı değişikliklerle bugünkü standart tanımına ulaşmıştır. Mini Gastrik Bypass ise ilk olarak 1997'de Amerikalı cerrah Rutledge tarafından tanımlanmıştır. Hem RYGB, hem de MGB'da teknik olarak ince bağırsakların bir kısmı bypass edilmekte ve makro besin öğelerinin emilimi için distal ileumun kısa bir bölümü bırakılmaktadır. RYGB ve MGB sonrası oluşan protein-enerji malabsorbsiyonu, kilo kaybının oluşmasına ciddi katkıda bulunmaktadır. Bazı hastalarda protein malabsorbsiyonu ciddi boyutlara ulaşarak malnutrisyona neden olabilmekte, hastaneye yatışı ve enteral/parenteral nutrisyonel destek verilmesini gerektirebilmektedir. Bu tablo daha çok operasyon sonrasında proteinden zengin yiyecekleri tüketmeyen uyumsuz hastalarda gelişmektedir. Bu nedenle operasyondan sonraki dönemde hastaların yakın takibi ve nutrisyonel değerlendirme yapılması çok önemlidir (125).

2.14.3.2. Bağırsak florası, glukoz metabolizması ve inflamatuvar parametreler üzerindeki etkileri

Normal fizyolojide fundus, kontraktıl aktiviteye sahip, yemek sonrasında kimusun geçici olarak depolanması için gevşeyen ve asit/pepsin salgılarının artışıyla sindirimin gerçekleştiği bir rezervuardır. Operasyon sonrasında ise kasılma aktivitesi oldukça azalır, dolayısıyla katı gıdaların yeni mideyi terketme süresi uzar. Boyut yaklaşık 30-35 cc'e düştüğünden yenebilen yiyecek miktarında da azalma olur ve hasta çok daha çabuk doyar. Sıvı gıdalar (su ve nötral pH'lı sıvılar) normalde mideyi hızlı terkeder, operasyon sonrasında ise mide boşalma hızı daha da artarak erken ve geç dumping sendromu tablosuna neden olabilir (123).

Anatomi ve fizyolojideki bu değişiklikler, hastaların bağırsak floralarında da değişikliklere neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada, zayıf ve henüz opere olmamış obez gönüllülerin bağırsak florası karşılaştırıldığında, obezlerde H₂ üreten bakteri grubu ile (prevotellaceae), H₂ tüketen bakteri grubu (methanogenik Archea) daha fazla bulunmuştur. Bu durum için araştırmacılar, sindirilemeyen polisakkaritlerin bağırsak epiteli tarafından kolaylıkla emilen kısa zincirli yağ asitlerine dönüşümünü engelleyen H₂ ve diğer fermantasyon ürünlerinin methanogenik bakteriler tarafından üretilerek, konakçının enerji elde etmesini arttırıyor olabileceği yorumunu yapmışlardır. Obez gruba uygulanan RYGB operasyonundan 6 ay sonra, methanogenik bakteri grubu ve H₂ üreten zorunlu anaerob Firmicutes'lerin sayısında ciddi azalma, fakültatif anaerob Enterobakterlerde ise orantılı bir artış olduğu görülmüştür. Araştırmacılar operasyonla gelişen anatomik değişikliğin, proximal ince bağırsaktaki fakültatif anaerob bakterilerin, distal ince bağırsak ve kolona yer değiştirmiş olabileceği, kısalmış ince bağırsaktaki çözünür oksijenin ise artarak fakültatif anaeroblara, anaeroblara dönüştürmüş olabileceği sonucuna varmışlardır. Bunun sonucunda da, bir enerji kaynağı olan kısa zincirli yağ asitlerinin oluşumu ve emilimi azalmaktadır (124,125).

Yapılan bir başka çalışmada ise 30 gastrik bypass operasyonu planlanan 23 morbid obez hasta (non-diyabetik, OB/nD); 7 diyabetli morbid obez hasta (diyabetik, OB/D) ve kontrol grubu olarak da normal kilolu 13 gönüllü alınmıştır. Pre-operatif dönemde obez hastaların bağırsaklarında Bacteroides ve Prevotella grubu bakteriler sayıca azken, post-operatif dönemde kilo verimiyle birlikte artmaya başlamış, ek olarak E.Coli miktarında da artış olduğu görülmüştür. Bifidobacterium ve Lactobacillus sayısı ise azalmıştır. Diyabetli hastalarda pre-operatif dönemde, serum

inflatuar belirteçlerle (hsCRP ve IL6) negatif korelasyon gösteren F. Prausnitzii oranı düşüken, post-operatif 3. ayda artmaya başlayarak 6. ayda stabil hale gelmiştir. Operasyondan sonra hastaların mide hacmindeki küçülmeye orantılı olarak aldıkları kalori miktarı da azalmaktadır. Çalışmada bu azalmayla birlikte Bacteroides ve Prevotella sayısı artarken, E.Coli sayısında istatistiksel bir fark olmadığı görülmüştür. Bu durum araştırmacılar tarafından, E.Coli sayısının operasyondan sonra alınan enerji miktarından bağımsız bir obezite belirteci olarak değerlendirilebileceği şeklinde yorumlanmıştır (126).

Yapılan bir başka çalışmada bariyatrik cerrahi hazırlığı yapılan 30 kadın hasta (7 tip 2 diyabetli ve 23 diyabetli olmayan), operasyondan önce ve sonraki 3. ve 6. aylarda değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda, operasyondan önce tespit edilmemiş 58 tür bakteri, daha sonra tüm hastalardan izole edilmiştir. Bunların %37'sinin oral kavite ve oro-faringeal floradan izole edilebilen bakteri ailesine ait olduğu görülmüştür. Bu durum, gastrik bariyer ve motilitedeki değişikliklere ve operasyon sonrasında çiğneme alışkanlıklarının önerilen doğrultuda değişmesine (daha yavaş yemek yenmesi ve daha fazla çiğnenmesi) bağlanmıştır. Bakteriyel farklılaşma, pre-operatif ve post-operatif 3. aylarda ciddi düzeylerdeyken, 3. ve 6. aylar arasında anlamlı fark bulunamamıştır (127).

Yapılmış çalışmalar doğrultusunda obez hastaların bağırsak flora bakterilerindeki çeşitliliğin ve mukoza epiteli ile etkileşimlerinin, ülseratif kolit gibi kronik hastalıklarda gözlemlendiği gibi azalmış olduğu bilinmektedir (128). Araştırmalarda, down-regule olmuş genlerin çeşitli metabolik yollarla yakından ilişkili olduğu, up-regule olmuş bazı genlerin ise doku biçimlenmesiyle ilişkili TGF- β sinyalizasyon sistemine katıldığı görülmüştür. RYGB'den sonra, BKİ ve leptindeki azalmaya paralel olarak Lactobacillus sayısı azalmakta, TGF- β sinyalizasyon sistemine katılan genler ise artmaktadır. Lactobacillus ile leptin arasında, sinyalizasyon sistemiyle varolan bu ilişki net olarak açıklanamasa da, tüketilen kalori miktarından bağımsız olduğu düşünülmektedir (129).

Bakteri ve gen grupları arasındaki ilişkinin bir başka örneğinde ise, RYGB sonrası down-regule olan genlerin E.Coli ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Örneğin florasız farelerin E.Coli ile kontaminasyonu sonrasında, daha uzun süre aç kalabildikleri görülmüş ve E.Coli'nin konakçının enerji üretimine yardım ettiği

sonucuna varılmıştır. Çalışma sonunda bu bulgudan yola çıkılarak, ilk 1 hafta ya da 1 aylık sürede geçici açlık durumunun olduğu RYGB sonrasında, etkili enerji üretimine katkıda bulunan faktörler arasında artan E.Coli düzeyi olabileceği yorumu yapılmıştır (130).

Sıçanlarla yapılan bir başka çalışmada ise RYGB ve sham operasyonu sonrasında gözlenen değişiklikler karşılaştırılmış ve RYGB'den sonra (Dipeptidil Peptidaz-4) DPP-IV aktivitesinin beslenme kolunda yaklaşık %27, serumda ise yaklaşık %32 oranında azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca RYGB grubunda beslenme kolu ve ortak kanaldaki pre-proglukagon, PYY ve kolesistokinin total gen ekspresyonlarında artış olduğu görülürken, eşdeğer kilodaki sham grubunda gözlenmemiştir. Bu bulgudan yola çıkılarak RYGB'da proksimal ince bağırsakların bypass edilmesinin, operasyon sonrasındaki bakteriyel değişikliğe katkıda bulunduğu ve yenen yiyeceklerin bu bağırsak bölümüyle temas etmemesinin, operasyonun etkinliğinde büyük rol oynadığı sonucuna varılmıştır (77). Ek olarak DPP-IV aktivitesindeki azalma mikrobiyal değişikliklerle ilişkilendirilmese de, RYGB'den sonra intestinal ve serum DPP-IV aktivitesindeki azalmanın, endojen GLP-1'in biyoyararlanımındaki artışa katkıda bulunuyor olabileceği sonucuna varılmıştır (77).

Operasyondan sonra bakteri gruplarındaki değişikliklere, hastanın biyoklinik durumu da etki etmektedir. Örneğin yapılan bir çalışmada, değişiklik gözlenen bakterilerin, operasyon sonrasında plazma düzeyi azalan ve bir akut faz proteini olan orosomuroid ile negatif ilişkili olduğu görülmüştür. Plazma orosomuroid düzeyi obezlerde, zayıf bireylerden 2 kat daha yüksektir ve obezlerdeki insülin direnci ve CRP ile de doğru orantılıdır. Buna ek olarak adiponektin ile Bifidobacterium grubu arasında da negatif ilişki bulunduğu gözlenmiştir (131).

Bariyatrik cerrahinin flora değişikliğine etkisini net olarak ortaya koyan bir başka çalışmada, operasyon geçirmemiş florasız sıçanların bir grubuna RYGB operasyonu geçirmiş sıçanlardan alınan çekum transplante edilmiş; diğer grubuna ise plasebo operasyonu yapılmış sıçanların bağırsak florası verilmiştir. Daha sonra yapılan değerlendirmede, transplantasyon yapılan grubun kilo ve yağ dokularındaki azalma, flora transferi yapılan gruptan daha yüksek bulunmuştur (71,78).

İnsanlarda ve sıçanlarda yapılan çalışmalar, bağırsak bakteri profilinin gastrik bypass'tan sonra değiştiğini gösterse de, bu değişikliğin ne kadarının oluşturulmuş

yeni anatomiden, ne kadarının cerrahi müdahalenin kendisinden ve ne kadarının kilo kaybı ya da operasyondan sonraki kalorisi kısıtlanmış beslenme düzeninden kaynaklandığı net olarak ortaya konmamıştır. Sıçanlarla yapılan bir çalışmada, bağırsakların distalindeki flora değişikliğinin RYGB'dan 1 hafta sonra başladığı ve 5 hafta sonra da stabil hale geldiği, bu değişiklikteki en büyük payın ise operasyonla oluşturulan yeni anatomiye ait olduğu gösterilmiştir (132). Yeni anatominin etkilerini değerlendiren bir başka çalışmada RYGB operasyonundan ortalama 7 yıl sonra, hastaların yeni küçük midelerindeki pH'nın nötral (pH: 7.0 ± 0.2), kalan mide pH'sının ise çoğunlukla asidik (pH: 3.3 ± 2.2) olduğu, klinik semptomları gözlenmemesine rağmen, nefes testinde bakteriyel aşırı çoğalmanın % 40 hastada pozitif tespit edildiği gösterilmiştir. Normalde midenin steril olduğu bilinse de, çalışma sonunda operasyondan sonra hem yeni küçük midede, hem de kalan ve kullanılmayan midede bakteri kolonizasyonunun geliştiği ve yeni midedeki kolonizasyonun, pH ile orantılı olarak kalan mideden daha fazla olduğu tespit edilmiştir (133).

2.15. İnkretin hormonlar

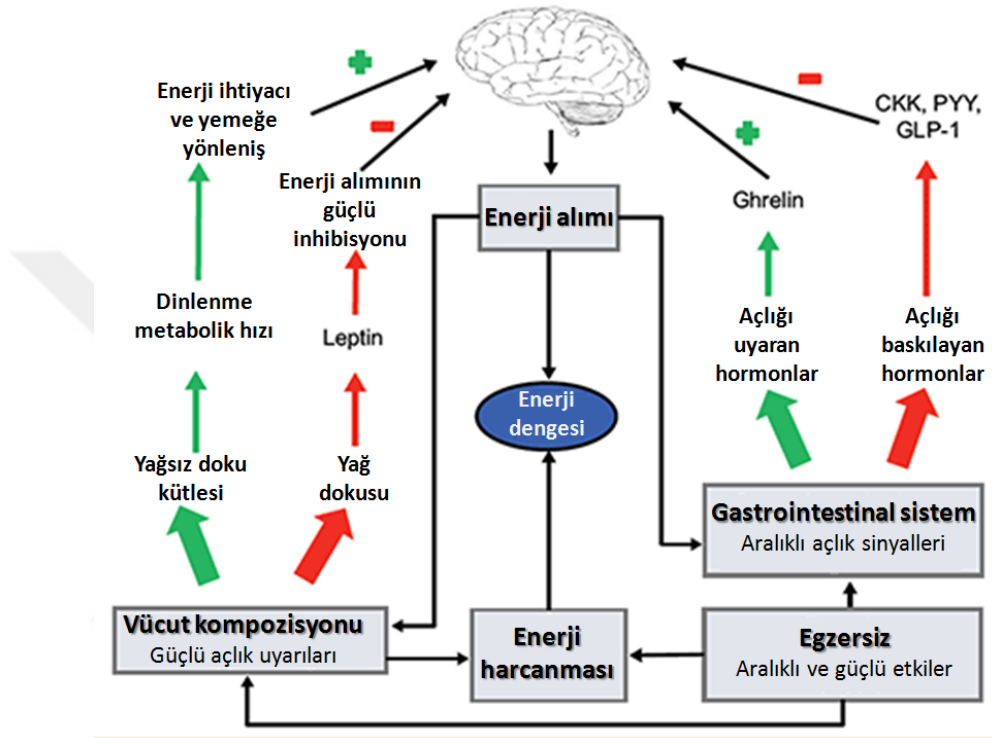
2.15.1. Polipeptid Y (PYY)

Polipeptid Y, Nöropeptid Y ailesinin bir üyesi olup dolaşımda iki formda bulunmaktadır: PYY(1-36) (%60 oranında) ve PYY(3-36) (%40 oranında). PYY(1-36) formu DPP-IV tarafından parçalanarak PYY(3-36) oluşur. PYY(3-36) kan beyin bariyerini geçebilme özelliğine sahiptir ve hipotalamusta tokluk merkezindeki Y2 reseptörlerine afinitesi yüksektir (134).

Polipeptid Y, ince bağırsakların distali (ileum) ve kolondaki L hücrelerinden salgılanmaktadır. Sadece mukozada bulunmakta olup, sindirim sisteminin proksimalinden distaline gidildikçe mukozanın gramı başına içerdiği PYY miktarı da artmaktadır (135,136). Yapılan bir çalışmada sindirim sisteminin farklı düzeylerindeki PYY konsantrasyonları ölçüldüğünde, duodenumda 6 pmol/g, jejunumda 5 pmol/g, terminal ileumda 84 pmol/g, çıkan kolonda 82 pmol/g, sigmoid kolonda 196 pmol/g ve rektumda 480 pmol/g olduğu görülmüştür (135).

Salgılanımı, bağırsak lümenindeki besin maddeleri, glukoz, safra tuzları, lipidler, kısa zincirli yağ asitleri ve amino asitler tarafından uyarılmakla birlikte, vasoaktif intestinal peptid (VIP), kolesistokinin (CCK), GLP-1 gibi diğer bağırsak peptidleri tarafından da değiştirilip düzenlenmektedir (80). Ancak salgılanan

miktarının yağ hücre sayısına bağlı olup olmadığı ve obezitenin gelişmesinde rolüne dair kesin bilgiler bulunmamaktadır (137). Enerji dengesinin ve yeme kontrolünün sağlanmasında inkretin hormonların rolünü özetleyen şema Şekil 2.14’de sunulmuştur (138).



Şekil 2-14: Enerji dengesinin sağlanması ve yeme kontrolünde inkretin hormonların rolü¹³⁸

Yiyecek tüketimine cevaben, gastro intestinal sistemden peptid hormon formunda salınan aralıklı sinyallerle, yemek yeme aktivitesi periyodik olarak baskılanır ve kesilir. Fizyolojik olan güçlü ve aralıklı sinyaller arasındaki etkileşimle de yemek yeme paterni ortaya çıkar.

Sağlıklı 25 gönüllüde yapılan bir çalışmada, öğünün kalori içeriğini artırdıkça PYY salınımının da yavaş yavaş arttığı gösterilmiştir. Açlık PYY konsantrasyonları 8.5 pmol/l iken 530 kcal'lık bir öğün sonrasında 12.2 pmol/l, 870 kcal'lık öğün sonrası ise 16.2 pmol/l olarak tespit edilmiştir. Öğün alımından 1-2 saat sonra en yüksek düzeyine ulaşan PYY düzeyi, 6 saat boyunca da yüksek kalmıştır (135).

Obezitenin medikal tedavisi için PYY'nin santral ve/veya periferik yolla uygulanmasını değerlendiren bir çalışmada, PYY enjeksiyonu fare beyindeki lateral, üçüncü ve dördüncü ventriküle direkt uygulandığında yiyecek alımında artış,

hipotalamik arkuat nukleusa enjekte edildiğinde ise azalma olduğu görülmüştür (145). Bir başka çalışmada 12 obez ve 12 zayıf gönüllüye intra venöz (iv) PYY enjeksiyonu uygulanmadan önce bazal PYY düzeyleri karşılaştırılmış ve obezlerde daha düşük bulunmuştur. Daha sonra gönüllülere iv PYY(3-36) uygulanarak açık büfe öğle yemeği sunulmuştur. Sonraki 2 saat boyunca 12 obez gönüllüde %30, 12 zayıf gönüllüde ise %31 oranında daha düşük kalori tüketimi olduğu ve tüketimdeki bu azalmanın 24 saat boyunca devam ettiği gözlenmiştir (146). Bir başka hayvan çalışmasında ise, PYY'nin iv infüzyonundan sonra tokluk hissi ve gastrik motilite üzerindeki etkisinin, ileuma yağlı besin geldiğinde salınan PYY'nin etkileri kadar güçlü olmadığı görülmüştür. Çalışma sonunda PYY'nin, endokrin bir ajan gibi parakrin etkiler de gösterdiğinden plazmadaki düzeyinin, total PYY etkisini yansıtmadığı sonucuna varılmıştır (147).

Sindirim sisteminde malabsorpsiyona neden olan her türlü hastalık ve cerrahi girişim hem açlık, hem de öğünle uyarılmış tokluk PYY düzeylerini etkilemekte ve genellikle artışına neden olmaktadır (139). Farelerle yapılan bir çalışmada ince bağırsakların %75'i rezeke edildiğinde, bazal PYY seviyelerinin 6 gün içinde 3 kat kadar arttığı ve 48 gün boyunca da yüksek kalmaya devam ettiği görülmüştür (140).

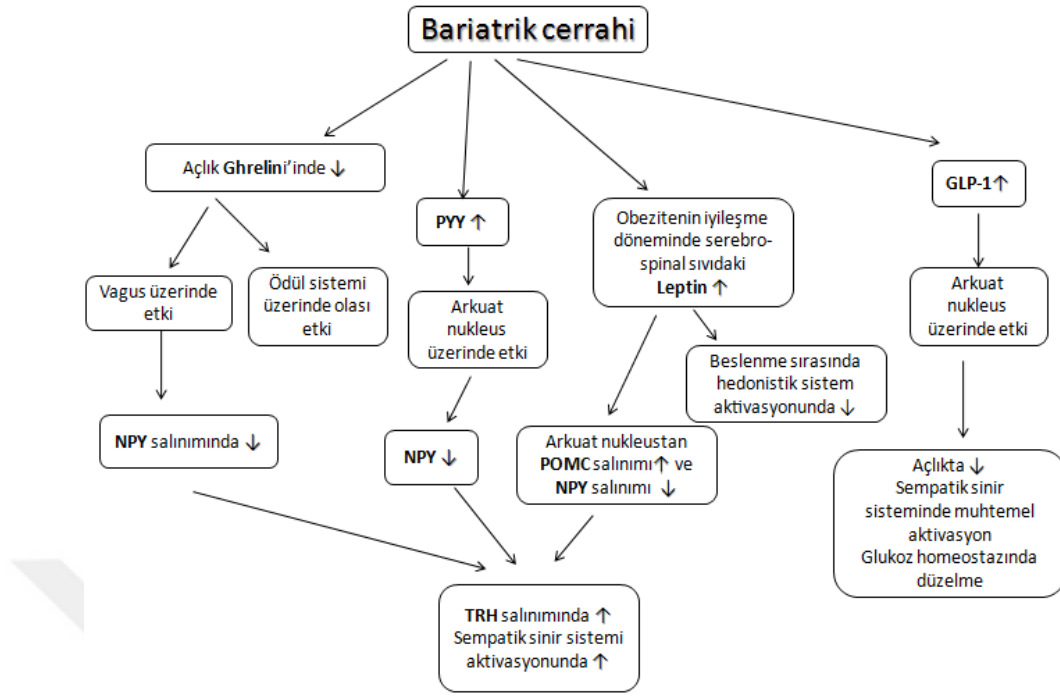
Yapılan bir başka hayvan çalışmasında, total prokto-kolektomi ve ileal-anal anastomoz sonrasında kandaki açlık ve tokluk PYY düzeyinde ve anastomoz bölgesindeki doku PYY seviyelerinde artış olduğu (ileal poştaki L hücrelerinde sayı ve yoğunluğun artışı sonucunda) ve bunun 1 yıl sonrasında da hala devam ettiği gösterilmiştir. Bu bulgular doğrultusunda total kolon ve rektum eksizyonunun PYY düzeylerini arttırdığı, operasyondan sonra mide boşalmasında gecikmeye ve ince bağırsaklardaki transit süresinde uzamaya, yani ileal brake mekanizmasının değişmesine de PYY düzeylerindeki değişikliğin neden olmuş olabileceği sonucuna varılmıştır. (141).

İnsanlarda yapılmış bir çalışmada ise, 20 yıl önce jejuno-ileal bypass uygulanmış 7 hasta ile operasyon geçirmemiş 7 gönüllünün karışık öğün testi öncesi ve sonrasında alınan kanlarında motilin, CCK, PYY ve GLP-1 düzeylerine bakılmış, açlık ve öğün sonrası tokluk düzeylerinin operasyon grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür. Sintigrafiyle değerlendirilen mide boşalma süresi ise her iki grupta benzer bulunmuştur. Çalışma sonunda, operasyondan sonra gözlenen bağırsak hormon

değişikliklerinin, ince bağırsakta gerçekleşen morfolojik değişimlerden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır. Çeşitli insan ve hayvan araştırmalarının referans gösterildiği bu çalışmada, bypass edilen bağırsak segmentinde hipoplazi, sağlam kolda ise hiperplazi, dilatasyon ve uzama gibi adaptif değişikliklerin gözlemlendiği belirtilmiştir (142).

Operasyon sonrasında PYY düzeyindeki artışı, operasyonla gerçekleşen histomorfolojik değişikliklerle açıklamaya çalışan bir başka çalışmada, 1 ila 30 yıl önce jejuno-ileal bypass uygulanmış 37 hasta (ortalama BKİ 32 kg/m²), opere olmamış morbid obez 5 kontrol hastası (ortalama BKİ 49 kg/m²) ve normal kilodaki 20 gönüllü'den (ortalama BKİ 22 kg/m²) bağırsak biyopsisi alınarak, PYY içeren endokrin hücre sayısına bakılmıştır. Bypass uygulananlarda PYY içeren hücre sayısı diğer iki gruptan anlamlı derecede fazla bulunmuştur. Ayrıca operasyon üzerinden uzun süre geçmiş olmasının sonuçları etkilemediği görülmüştür (143).

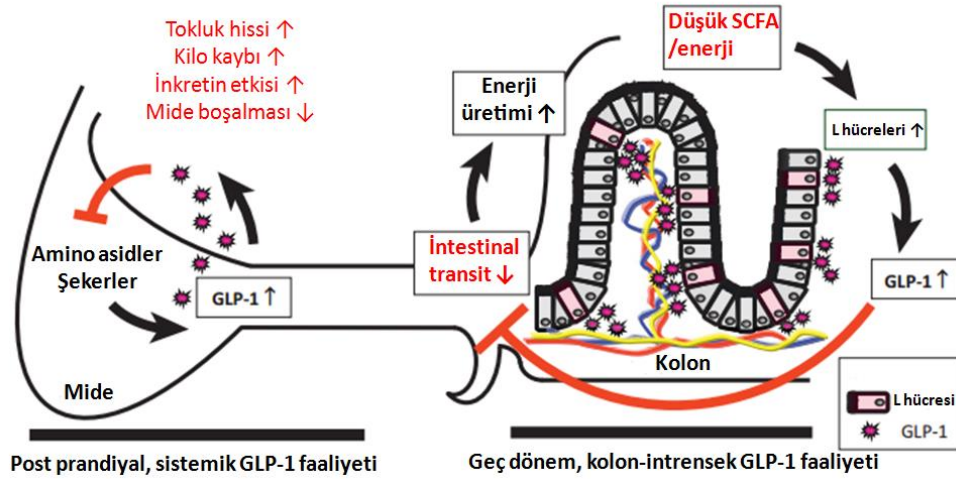
Yapılan çalışmalar, bariyatrik cerrahi sonrasında düzeyi artan PYY'nin, kilo kaybının devamını sağlama konusunda önemli bir rol oynadığını ve yiyecek alımını azalttığını göstermiştir. Gastrik bypass uygulanmış farelerde yapılmış bir çalışmada, klasik farelerle karşılaştırıldığında PYY-knock out (KN) edilmiş farelerin akut kilo kaybı yaşamadıkları görülmüştür (19). PYY antagonisti uygulanarak yapılan bir başka çalışmada ise jejuno-intestinal bypass yapılan farelerde yiyecek alımının normalde azalması beklenirken, antagonistle PYY baskılandığı için arttığı görülmüştür (19). Bariyatrik cerrahi operasyonların santral sinir sistemi işleyişi üzerine olası etkileri Şekil 2.15'de özetlenmiştir (19).



Şekil 2-15: Bariyatrik cerrahinin, Santral Sinir Sistemi üzerindeki olası etki mekanizması¹⁹

2.15.2. Glukagon benzeri peptid 1 (Glucagone Like Peptide 1, GLP-1)

Gastrointestinal sistemdeki (ileum, kolon ve rektum) entero-endokrin L hücrelerinde, prekürsörü olan proglukagon'un, prohormon konvertaz-1 enzimi aracılığıyla post-translasyonu ile üretilerek, karbonhidrat ve yağ tüketimine cevaben salgılanmaktadır. Salınım miktarını ise alınan öğünün yağ, karbonhidrat ve kalori içeriği belirlemektedir. Tokluktaki salınımı, açlıktaki miktarından 5-10 kat daha fazladır. Yapılan çalışmalarda, karbonhidrat tüketiminden sonra zayıf kişilerdeki GLP-1 salınımının, obezlerden daha yüksek miktarda olduğu, yağ tüketiminden sonra ise zayıf ve obezler arasında fark bulunmadığı gösterilmiştir (148-150). Toklukta GLP-1 cevabı ve feed-back mekanizmaları Şekil 2.16'da özetlenmiştir (144).

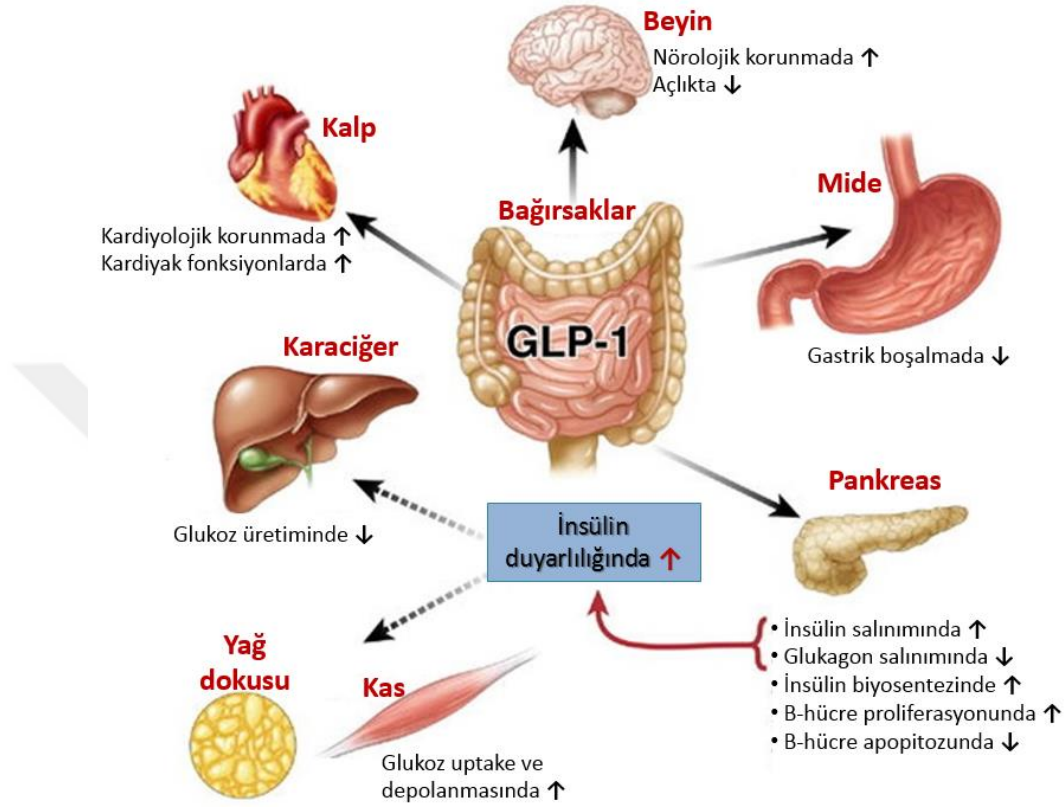


Şekil 2-16: Toklukta GLP-1 cevabı ve feed-back mekanizmaları¹⁴⁴

Post prandiyal dönemde ince bağırsak ortamında amino asit ve şeker gibi enerji kaynaklarının artmasıyla birlikte, GLP-1 düzeyi artar ve dolaşıma karışarak inkretin etki oluşturur. Bu sayede tokluk hissi gelişir ve mide boşalması yavaşlar. Kalın bağırsaklarda ise, florasyız farelerde de görüldüğü gibi, düşük SCFA konsantrasyonları nedeniyle enerji miktarı düşüktür. Bu durum, GLP-1 sekresyonundan sorumlu entero endokrin L hücrelerinin sayısında artışa yol açar. Kolondan kaynaklanan GLP-1 düzeyi, ince bağırsaklardaki transit süresi ve ortamda bulunan besinlerden elde edilen enerji arttıkça azalmaktadır.

Biyoaktif GLP-1 formları GLP-17-36_{amid} ve GLP-17-37'dir. GLP-17-36_{amid}'in immuno-reaktif nöronları, hipotalamusun dorso-mediali, paraventriküler nukleus ve dorso-vagal kompleks içinde (talamus ve hipofiz'de) bulunmaktadır (151). GLP-17-36_{amid}'in, santral ya da periferik yolla uygulandığında yiyecek alımını azalttığı bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada periferik yolla fizyolojik dozlarda uygulandığında yiyecek alımının %11 kadar azaldığı, sinyalizasyonu bloke edildiğinde ise yiyecek alımının arttığı görülmüştür (152). Akut etkileri bu şekildeyken kronik olarak uygulanan kobaylarda kilo kaybına neden olduğu gösterilmiştir. İnsan çalışmalarındaki sonuçlar da hayvan çalışmasındakilere benzer olup, zayıf, obez ve diyabetik gönüllülerin hepsinde doza bağlı olarak açlığı ve kalori alımını azalttığı görülmektedir. Ancak neden olduğu gastro-intestinal yan etkiler kullanımını güçleştirmektedir, zira gönüllülerin sadece %11.7'i herhangi bir yan etki belirtmezken, en çok kaydedilen yan etki bulantıdır (151). Bu etkilerin büyük bölümü, verilen GLP-1'in spesifik dokulardaki GLP-1 reseptörleri ile direkt etkileşime girmesi yoluyla olmaktadır. Ancak karaciğer, yağ dokusu ve kaslardaki GLP-1 etkinliğinin indirekt mekanizmalarla gerçekleştiği düşünülmektedir. GLP-1 ayrıca, pankreatik kanal

hücreleri ile tiroid C hücrelerinin proliferasyonunu da uyarmaktadır (151). Tüm periferik dokular üzerindeki etkileri Şekil 2.17’de gösterilmiştir (174).



Şekil 2-17: GLP-1’in periferik dokulardaki etkileri¹⁷⁴

Tıpkı PYY’de olduğu gibi GLP-1 de ileal brake olarak adlandırılan fizyolojik mekanizmanın bir komponentidir. Bunun yanında gastrik asit sekresyonunu inhibe ederek gastrik boşalmayı geciktirir, insülin üretimi ve salınımını artırırken glukagon salınımını azaltır, pankreas β hücre proliferasyonunu destekler, kas hücrelerinde glikojen sentezini kontrol eder ve tokluk hissini artırır (151). Bu etkileri, GLP-1’in oldukça ideal bir tedavi ajanı olarak kullanılabileceğini düşündürse de, bir aminopeptidaz olan DPP-IV enzimi tarafından hızla enzimatik degradasyona uğraması ve bu nedenle yarı ömrünün 30 saniye gibi çok kısa bir süre olması nedeniyle, tedavi alternatifi olarak kullanışsızdır. Aktif GLP-1’in %10’dan daha az bir miktarı dolaşıma geçerek hedef organlara ve mesenterik/hepato-portal venler ve hepatik arter arasında varolan inkretin gradyentine karışır. Yarılanma ömrünün çeşitli yollarla değiştirilmesi

ise (örneğin beslenme yoluyla), ciddi etkilere yol açabilir. Yayınlanan bir meta-analizde, intestinal epitel hücrelerinin büyümesi üzerinde etkisi olduğu bilinen inülin tipi fruktanların kullanımının, bağırsak duvarındaki DPP-IV'ü eksprese eden hücrelerin de kompozisyonunu ve miktarını değiştirebileceğinden bahsedilmiştir. Bu doğrultuda da salgılanan inkretinlerin dolaşımdaki miktarlarının, beslenmeye dahil edilen prebiyotikler aracılığıyla, daha az ya da daha çok degrade olarak değişebileceği sonucuna varılmıştır. Yine aynı makalede, inülin tipi fruktanların bağırsak bakterilerince fermantasyonundan sonra ortaya çıkan küçük moleküllerin, kolonda GLP-1'i degradesyondan koruyan DPP-IV inhibitörleri içerdiğinden de bahsedilmektedir (150). Günümüzde GLP-1'in sentetik analogları (liraglutide, exenatide) ve DPP-IV inhibitörleri (sitagliptin, vildagliptin..vb) geliştirilmiş olup, tip 2 diyabetin tedavisi için hali hazırda ilaç olarak kullanılmaktadır (158, 150).

Yapılan bir insan çalışmasında, obezite ve tip 2 diyabette azalan GLP-1 salınım cevabının, bariyatrik cerrahi sonrasında arttığı kaydedilmiştir. Bunun mekanizması ise şöyle açıklanmıştır:

1. Bypass edilen bağırsak bölümü nedeniyle besin maddelerinin distal jejunuma hızlı ulaşması, yüksek GLP-1 cevabını açıklayabilir
2. Operasyon sonrasında oluşan malabsorbsiyon, yüksek GLP-1 salınımına neden olabilir
3. Operasyondan sonra hastalarda uyumsuz ve aşırı miktarda yiyecek tüketimi oldukça sık gözlenen bir durumdur ve bu fazla içerikli öğünler de GLP-1'in aşırı salınımına yol açmaktadır (154).

Bununla benzer sonuçlara ulaşan bir başka çalışmada da bariyatrik cerrahiden sonra kilo kaybının korunması ve tip 2 diyabetin remisyonu gibi uzun süreli başarılar, GLP-1'in abartılı salınım cevabıyla ilişkilendirilmiştir (155).

2.16. İnflamatuvar belirteçler

Son 25 yıldır geliştirilen görüntüleme teknikleriyle adipoz dokunun vücuttaki dağılımı gösterilerek, obezite ile buna bağlı gelişen metabolik komplikasyonların arasındaki ilişki çok daha iyi anlaşılmıştır. Artık abdominal obezitenin, inflamatuvar sürecin de dahil olduğu aterojenik metabolik problemlerle kendini gösteren metabolik sendromun gelişimini tetiklediği bilinmektedir. Bu bağlamda adipoz doku, hem

trigliserid formunda enerji depolanması için özelleşmiş bir yapı, hem de inflamatuvar belirteçler gibi “adipokin-sitokin” olarak adlandırılan çok çeşitli biyoaktif maddelerin salgılandığı endokrin bir organdır (156).

Sitokinler, adipoz doku içindeki adipositler, pre-adipositler ve diğer tip hücrelerde de bulunarak, adipoz doku metabolizmasının düzenlenmesinde görev almaktadır. Yapılan mRNA ekspresyonu çalışmalarında adipositlerin TNF- α , IL1 β ve IL6'ı sentezleyebildiği gösterilmiştir. Ancak total doku sitokininin ne kadarının adipositlerden salgılandığı hala net olarak bilinmemekte ve yapılan çalışmaların sonuçları birbirleriyle çelişmektedir. Örneğin bir çalışmada, izole edilmiş adiposit kültürlerinden sadece %10 oranında IL-6 salgılandığı görülürken, bir başka çalışmada akut inflamasyonun bulunmadığı bir metabolizmada dolaşımdaki IL-6'nın %15-30'unun adipositlerden geldiği saptanmıştır (157,158). IL-6'nın hem sekresyonu hem de mRNA ekspresyonu visseral yağ dokusunda, subkutan yağ dokusuna göre daha fazladır. Bu durum, visseral obezitenin kardiyovasküler hastalıklarla olan yakın ilişkisini açıklamaktadır. Ayrıca hem kardiyo-vasküler komplikasyonların en önemli risk belirteci olan CRP'nin, hem de VLDL'nin hepatik üretimini uyararak hipertrigliseridemiye katkıda bulunmaktadır (159).

Sitokinler, özellikle konakçı savunması (immunité ve inflamasyon) gibi fizyolojik yanıt mekanizmalarının pek çoğuna aracılık eden multifonksiyonel moleküllerdir. Bunun yanında santral ve periferik sinir sistemindeki çeşitli patofizyolojik durumlarla da ilişkili olduklarından, nöro-immunomodülatör olarak da tanımlanırlar. Ayrıca immun sistem, kemokin olarak adlandırılan sitokin benzeri habercileri kullanarak, spesifik beyaz kan hücresi alt gruplarını eğitip aktive eder. Hastalık tablolarının çoğunda, sitokinlerin neden olduğu lokal inflamasyon cevabı genel dolaşıma yayılarak çeşitli vücut sıvıları, plazma ve serumdan örnekleme yapılarak tespit edilebilir ve dolaşımdaki miktarlarının azalıp çoğalmalarına göre hastalığın derecesi ve klinik seyri değerlendirilebilir (160).

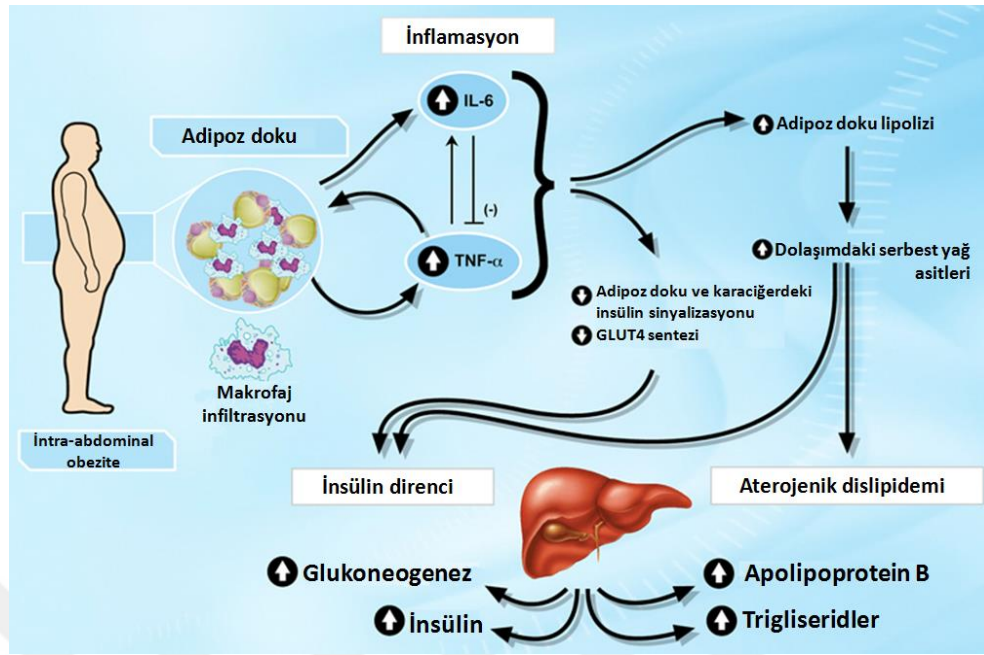
Sitokinler genellikle inflamasyonu tetikleme (pro-inflamatuvar) ya da baskılama (anti-inflamatuvar) aktivitelerine göre sınıflandırılırlar. Sitokinlerin sınıflandırılması Tablo 2.2'de sunulmuştur (160).

Tablo 2-2: Sitokinlerin sınıflandırılması¹⁶⁰

ALT GRUPLAR	SİTOKİNLER
Pro-inflamatuvar sitokinler	IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IFN- γ , TNF- α
Anti-inflamatuvar sitokinler	IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, TGF- β
Kemokinler	IL-8, MCP-1, MIP-1 β

Bu sınıflamaya göre pro-inflamatuvar bir sitokin olan IL-6'nın kaynaklandığı ana hücreler makrofajlar, fibroblastlar ve epitel hücreleridir. Bunun yanında T ve B hücreleri, eosinofiller ve mast hücreleri tarafından da üretilebilmektedir. Sistemik ateş ve akut faz cevabının anahtar mediatörü olduğu için, sistemik inflamasyon durumlarında IL-6 düzeyinde de artış olması beklenmektedir (160). IL-6'nın net etkilerini görmek için sistemik enjeksiyonu yapıldığında açlığın baskılandığı, lipolizin uyarıldığı ve lipoprotein lipazın suprese olduğu, plazma yağ asidi, CRP ve fibrinojen düzeylerinin de arttığı gözlenmiştir (161).

Bu doğrultuda obezite ve insülin direncinde, dolaşımdaki TNF- α ve IL6 düzeylerinin hafifçe yüksek olduğu, artık bilimsel olarak kabul edilen bir gerçektir (162). Obezite ile birlikte yağ dokusu kütesindeki artış, adipositlerde hipoksi ve stres yaratarak nekroza neden olur ve bununla birlikte %90'dan fazla makrofaj, canlılığını yitirmiş adipositlerde lokalize olmaya başlar. Obezite ile birlikte kronik olarak devam eden bu süreç, beyaz yağ dokusunun yapısını değiştirir ve yeni hali, bütünlüğü bozulmuş nekrotik hücreler, lipid damlacıkları ve etrafını sararak bunları temizleyen makrofajlardan oluşur (163). Adipositlerde gerçekleşen bu histo-patolojik değişiklikler, düşük düzey bir inflamasyonun kronik olarak var olması ve bunun etkileriyle dislipidemi, insülin direnci, hiperglisemi, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişim risklerinin artması anlamına gelmektedir (164). İnflamasyondan insülin direnci ve aterosjenik dislipidemiye giden süreç Şekil 2.18'de özetlenmiştir (165)

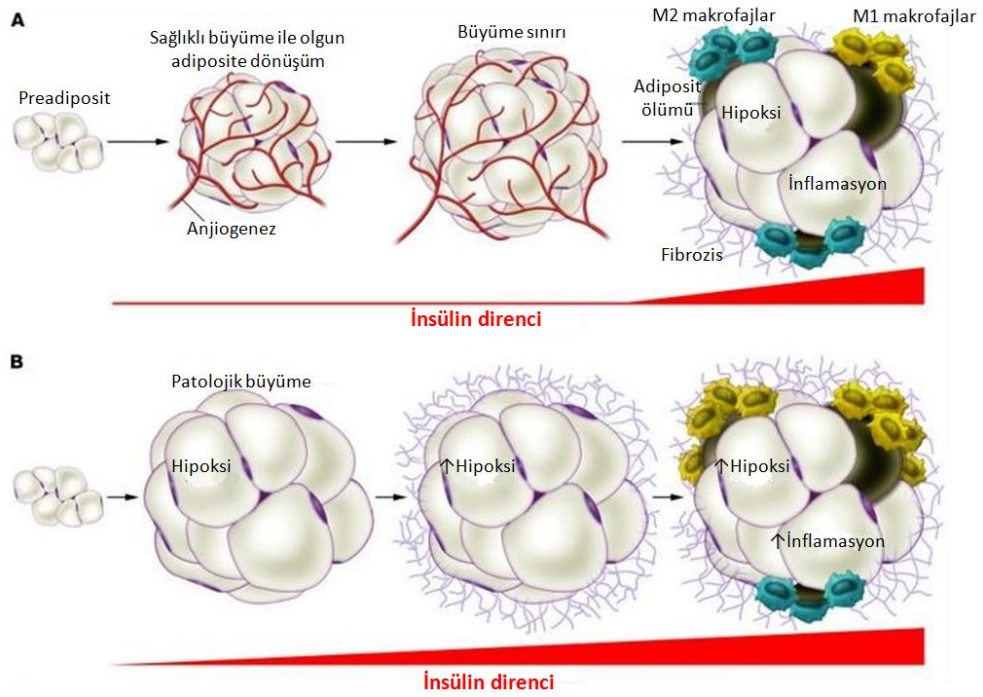


Şekil 2-18: İnflamasyondan insülin direnci ve aterojenik dislipidemiye giden süreç¹⁶⁵

Obez bireylerde genişleyen adipoz dokudan üretilen adipokinler farklı yollarla, insülin direnci ve aterojenik dislipidemi gibi abdominal obeziteyle ilişkili metabolik komplikasyonların gelişimine neden olur.

Bu tanımlamalar doğrultusunda obezitede, “makrofaj infiltrasyonu” olarak da ifade edilen proinflamatuvar belirteçlerin adipoz dokudan overekspresyonu söz konusudur (166). Adipositlerin sağlıklı ve patolojik büyümesini özetleyen görsel, Şekil 2.19’da sunulmuştur (167).

Yağ dokusundaki makrofajlar, M1 (pro-inflamatuvar tip) ve M2 (anti-inflamatuvar tip) olmak üzere iki farklı evreye sahiptir. M1 evresindeki makrofajlar, kütlesi artan yağ dokusundan üretilen pro-inflamatuvar sitokinler tarafından uyarılarak sürece dahil edilirler. M2 evresindeki makrofajlar ise anti-inflamatuvar sitokinleri salgırlar ancak yağ dokusundaki kütle artışı ile birlikte oluşan stres ve hipoksi nedeniyle, anti-inflamatuvar fonksiyonlarını kaybederek M1 makrofajlara dönüşürler. Bu farklılaşma ile hem inflamatuvar sitokin ve kemokin üretimi, hem de yeni makrofaj infiltrasyonu artar. Salgılanması artan TNF- α insülin duyarlılığını azaltırken, IL-6 insülin direncine neden olmaktadır (163). Normal kilolu ve obez bireylerdeki yağ dokusu metabolizması Şekil 2.20 ve 2.21’de gösterilmiştir (168).



Şekil 2-19: Adipositlerin sağlıklı ve patolojik olarak büyümesi ve insülin direnci gelişimiyle ilişkileri¹⁶⁷

Yağ dokusunun ürettiği adipokinler farklı yollarla, insülin direnci ve aterosjenik dislipidemi gibi abdominal obezite ile ilişkili metabolik komplikasyonların gelişimine katkıda bulunur (156).

(A) Yağ dokusundaki sağlıklı büyüme: Pre-adipositler, etkin adipojenik programla büyüyerek olgun adiposit haline gelir ve beraberinde buna uygun anjiyogenik cevap gelişerek ekstrasellüler matriks yeniden şekillenir.

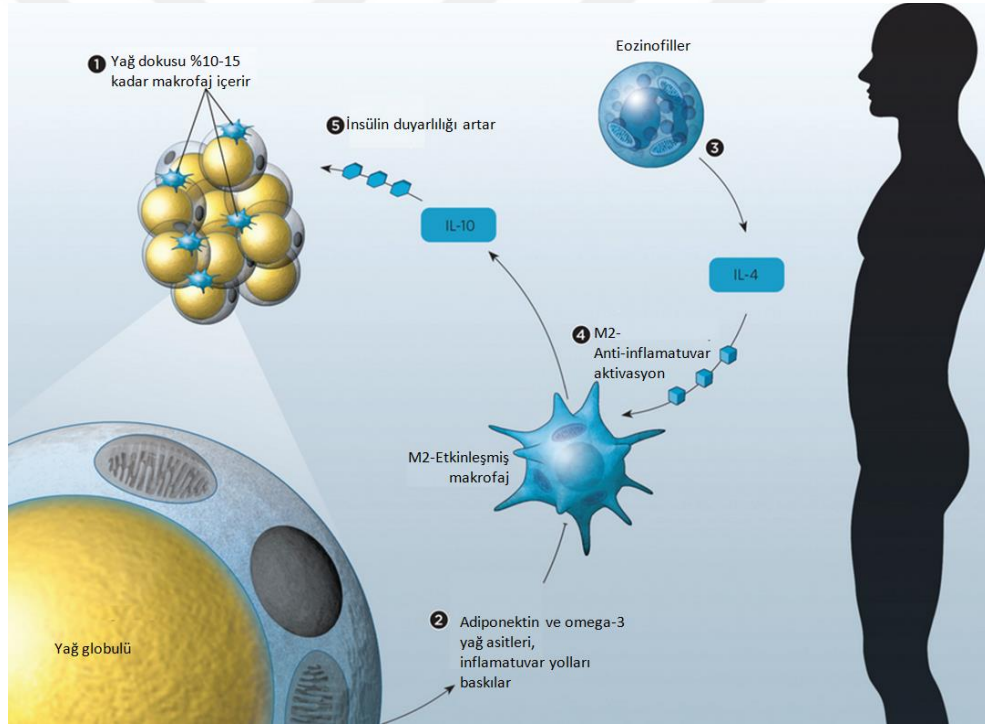
(B) Yağ dokusundaki patolojik büyüme: Mevcut adipositler masif olarak büyür, beraberinde gelişmesi beklenen anjiogenez ise sınırlıdır ve buna bağlı olarak hipoksi gelişir. Bunun ardından fibrotik bir süreç ve makrofaj infiltrasyonu başlar. Kronik düşük düzeyli inflamasyon gelişmesiyle, sistemik insülin direnci oluşur.

TNF- α ve IL-6, adipositlerdeki Peroxisome proliferator activated receptor (PPAR)- γ ekspresyonunu da değiştirirler. PPAR- γ , insülin duyarlılaştırıcı fonksiyonuyla bir anti-inflamatuvar nüklear proteindir ve inflamatuvar cevabı baskılayarak yağ dokusundaki M1 makrofajların M2 makrofajlara dönüşümünü uyarır (163).

Sitokinlerin, obezite ve tip 2 diyabetin altında yatan düşük düzey inflamasyonun oluşumundaki etkileri tanımlandıktan sonra, bu inflamasyonun baskılanarak metabolik komplikasyonların önlenmesi konusunda pek çok çalışma yapılmıştır. Bunlardan birinde, 54 tane tip 2 diyabet tanılı hasta iki gruba ayrılarak 8 hafta süreyle yarısına probiyotik, diğer yarısına da plasebo verilmiştir. Çalışma sonunda hsCRP düzeyleri karşılaştırıldığında probiyotik grubunda anlamlı bir düşüş olurken, plasebo grubunda artış olduğu gözlenmiştir. Açlık kan şekeri düzeylerinde de

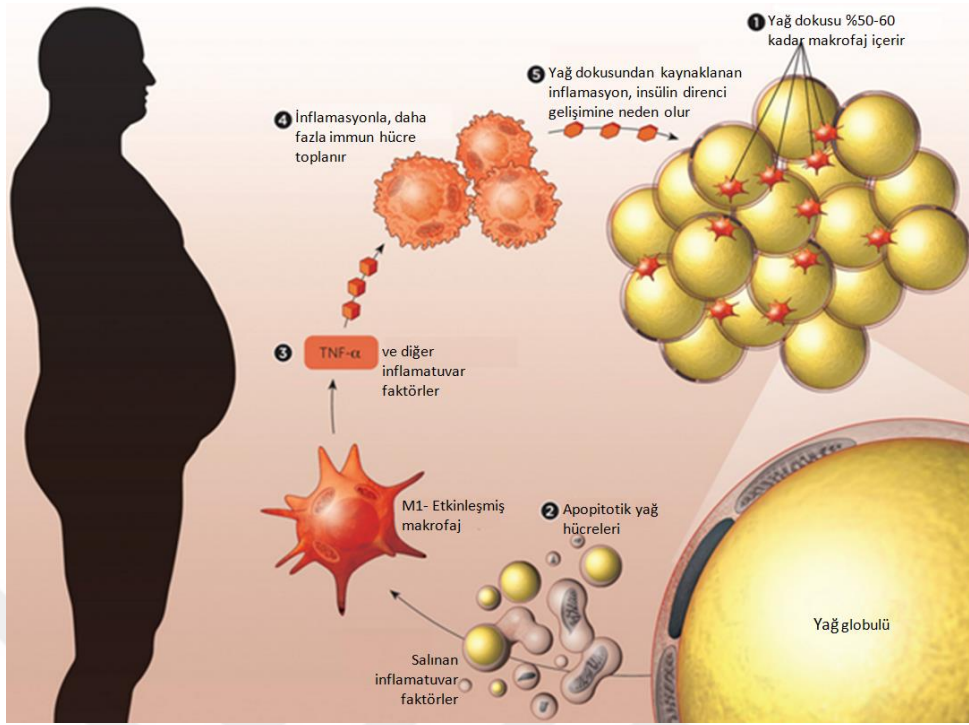
benzeri sonuçlara ulaşılan çalışmada, anti-oksidan kapasite belirteci olarak kullanılan serum glutasyon düzeyinin probiyotik grubunda daha yüksek olduğu, serum insülin, LDL ve HOMA-IR sonuçlarının ise her iki grupta da yükseldiği görülmüştür (169).

Yapılmış bir hayvan çalışmasında ise, anne sütü bakterisi olarak da bilinen *Lactobacillus casei* ile beslenen hayvanlarda pro-inflamatuvar belirteçlerde (IL-1 b, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IFN- γ , TNF- α) azalma, reglatuvar sitokinlerde (IL-10) ve TGF- β 'da ise artış olduğu gözlenmiştir (170). 46 romatoid artrit tanılı hastanın iki gruba ayrılarak 8 hafta süreyle probiyotik veya plasebo verildiği bir başka çalışmada ise, IL-6 ve TNF- α düzeylerinin probiyotik grubunda ciddi düzeyde azalırken plasebo grubunda arttığı gözlenmiştir (171).



Şekil 2-20: Normal kilolu bireylerdeki yağ dokusu metabolizması¹⁶⁸

1) Normal kilolu bireylerdeki beyaz yağ dokusu, %10-15 oranında makrofaj içermektedir. 2) Yağ hücrelerinde depolanmış olan yağ globulleri, obezlerdekinden daha küçüktür ve makrofajlardaki inflamatuvar aktivasyonu inhibe eden, adiponektin ve omega-3 yağ asidi gibi faktörleri salgırlar. 3) Eozinofiller IL-4 salgırlar. 4) Salgılanan IL-4 etkisiyle makrofajlar, anti-inflamatuvar M2 evresinde aktive olur. 5) Makrofajların M2 evresinde aktivasyonuyla, bir anti-inflamatuvar sitokin olan ve yağ ve kas dokusunda insülin duyarlılığını arttıran IL-10 salgılanır. Böylece dokuların, kandaki fazla glukozu yakalama özelliği artar ve kandaki normal glukoz düzeyleri korunur.



Şekil 2-21: Obez bireylerdeki yağ dokusu metabolizması¹⁶⁸

1) Obez bireylerdeki yağ hücrelerinin büyüklüğü, sayısı ve içerdiği makrofaj miktarı, normal kilolu bireylerden çok daha fazladır. 2) Fazla miktarda yağ depolanması sonucunda yağ hücresinde stres gelişerek inflamatuvar faktörler salgılanır ve apoptoz gerçekleşir. 3) Bunun sonucunda da makrofajlar, inflamatuvar M1 evresinde aktive olur. 4) M1 evresindeki makrofajlardan TNF- α salınır ve diğer inflamatuvar hücreler de aktive olur. 5) Düşük düzeyde devam eden bu inflamasyon durumu da, dokularda insülin direncinin gelişmesine neden olur. Böylece tip 2 diyabetin de ilk adımları atılmaya başlar.

Prebiyotiklerin bağırsak flora bakterileri tarafından fermente edilerek, mikrobiyal kompozisyonu ve aktiviteyi (ratlarda özellikle Bifidobacterium ve Lactobacillus sayılarında artış olduğu gözlenmiştir), konakçının sağlığını olumlu yönde etkileyecek şekilde değiştirdiği bilinmektedir. Bu doğrultuda, tip 2 diyabetteki benzer bir inflamasyonu önlemek için prebiyotiklerin de immun-modulator olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (172).Yapılan bir hayvan çalışmasında, 10 hafta süreyle prebiyotik ya da plasebo ile beslenen farelerde sistemik inflamasyon parametrelerinde düşüş olduğu gösterilmiş, bunun da verilen prebiyotiklerin fermentasyonu ile artan SCFA'lara bağlı olabileceği düşünülmüştür. Aynı çalışmada, in-vitro kan örneklerine bir SCFA olan propiyonat verildiğinde ise, düşük düzey inflamatuvar sitokinlerin down-regüle olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlardan hareketle, fermentasyonla SCFA üretiminin sadece çekum ve kolonda değil, ince bağırsaklarda da olduğu, ürünlerin ise buradan emilerek kana geçtiği ve

dolaşımdaki lökositleri etkilediği sonucuna varılmıştır (173). Obez erkek gönüllüler üzerinde yapılan bir başka çalışmada, bir gruba prebiyotik içeren kurabiye, diğer gruba ise plasebo verilmiş ve 1 ay sonra değerlendirme yapılmıştır. Antropometrik ölçümlerde gruplar arası fark bulunmazken, prebiyotik kullanan gönüllülerin günlük enerji alımı, açlık insülini ve hsCRP değerlerinin, plasebo grubuna kıyasla çok daha fazla düşüş gösterdiği tespit edilmiştir (270).

Obezite ve tip 2 diyabetin seyrini, hem anatomik hem de fizyolojik değişiklikler aracılığıyla etkileyen bariyatrik cerrahinin sitokinler üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışmalarda ise, operasyondan sonra kilo kaybı ve yağ kütlesinin azalmasıyla birlikte inflamatuvar sitokinlerin de hem plazma, hem de doku düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir (174).

2.17. Makro besin öğelerinin emilimlerinin fizyolojik ve patolojik mekanizmaları

2.17.1. Protein Malabsorbsiyonu

Normal fizyolojik koşullarda proteinlerin emilimi, büyük oranda duodenumda gerçekleşmektedir. Gastrik bypass operasyonu sonrasında ise yiyeceklerle alınan protein duodenumu bypass ederek, mideden direk distal jejunum ve ileuma ulaşır, ancak buradaki emilimleri pek çok etkene bağlı olarak sınırlıdır.

Proteinleri peptidlere parçalayan pepsinojen, midedeki "esas hücrelerce" salgılanan ve mide asidi HCl ile aktif formu pepsin'e dönüşen bir enzimdir. Gastrik bypass operasyonundan sonra hacmi küçülen yeni midede hem hücre sayısı, hem de HCl salınımı azalır. Bu nedenle alınan proteinler yeterince parçalanamadığından, emilimleri de kısıtlanmış olur. Pepsinojen, bazal seviyelerde salgılanmış olsa bile, yenilen proteinle karşılaşması ancak distal jejunumda gerçekleşir ki bu durumda da proteinlerin parçalanması ve bağırsaklarca emilimi gecikir (123,176,177).

Protein sindiriminde görev alan bir diğer enzim grubu da pankreatik enzimlerdir. Normal fizyolojide, midede asitle karışan kimus duodenuma geldiğinde pH'sı, peptidlerin hidrolizini kolaylaştıran pankreatik sıvılar tarafından nötralize edilir. Gastrik bypass sonrasında ise, pankreatik enzimlerin salınımında yaklaşık %40'luk bir azalma olur ve mide içeriği pankreatik sıvıyla yeteri kadar karışmadığından, besin öğelerinin hidrolizi de tam olarak gerçekleşemez. Bunun yanında duodenum ve

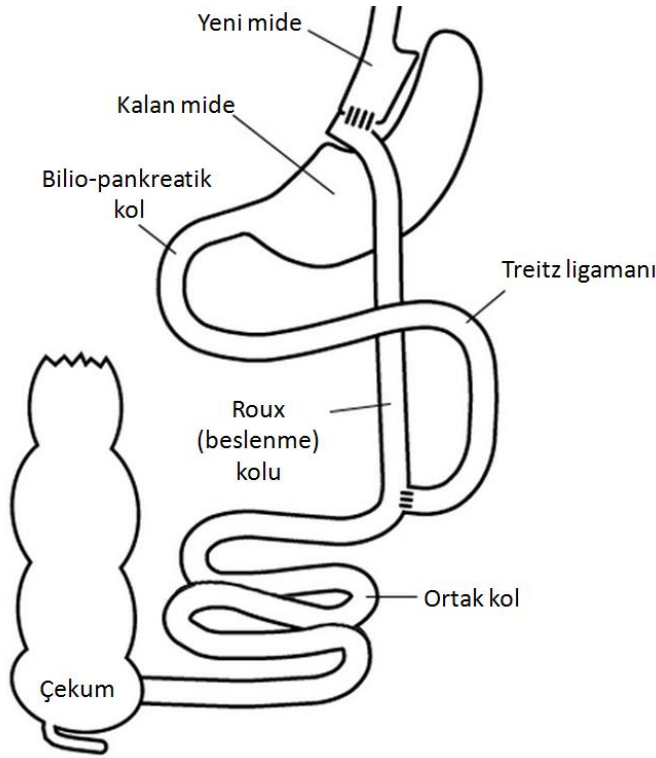
proksimal jejunum bölümüleri de bypass edildiği için, yaklaşık %20'lik bir emilim alanı kullanım dışı kalmış olur (123,176,177).

Operasyondan sonra pankreatik sıvıların salgılanmasındaki azalma, gastrin salınımının da azalmasına neden olur. Ayrıca mide antrumunda yiyecek bulunmasıyla oluşan distansiyon ve vagal stimülasyon da gastrin salınımını uyarırken, operasyondan sonra mide antrumu kullanım dışı bırakıldığından bu mekanizma işlemez. Bu durumdan, duodenumdan kolesistokinin salınımı ve onun aracılığıyla pankreastan proteolitik enzim salınımı da etkilenir (123,176,177). Sonuç olarak yapılan pek çok çalışma verilerine göre, yiyecekle alınan proteinlerin operasyondan sonra yaklaşık %57'si emilebilmektedir (177).

Kilo kaybıyla birlikte bazal metabolizma hızının da orantısız bir şekilde azaldığını gösteren çalışmalarda bu azalma, kilo kaybının yağ dokusundan çok yağsız doku kitlesinden olmasıyla ilişkilendirilmiştir (301). Düşük bazal metabolik hıza sahip hastaların cerrahi sonrasında geri kilo alma risklerinin ise daha yüksek olabileceği düşünülmektedir (302). Bu nedenle cerrahi sonrasında hastaların kilo verirken yağsız doku kitlelerinin korunması oldukça önemli olup bunu sağlamak, ancak hastanın yeterli protein almasıyla mümkün olmaktadır. Çünkü düşük protein tüketimi, yağsız dokunun kaybına, bu da bazal metabolik hızın azalmasına neden olmaktadır (303).

2.17.2. Karbonhidrat Malabsorbsiyonu

Fizyolojik koşullarda karbonhidrat sindirimi ve emilimi, ince bağırsağın ilk 100 cm'lik kısmında pankreatik amilaz ile karıştıktan sonra gerçekleşir. Bariyatrik cerrahi sonrasında alınan karbonhidratlar duodenumu by-pass ettiği için, pankreatik amilaz uyarımı ve salgılanması azalır. Duodenum ve proksimal jejunum, gastrik sıvıları oluşturulan bilio-pankreatik kol aracılığıyla distal jejunuma iletir. Yeni mideden geçtikten sonra beslenme kolu (Roux kolu) boyunca parçalanmamış polisakkarid olarak jejuno-jejunostomiye gelen karbonhidratlar, burada biliyo-pankreatik koldan gelen az miktarda amilaz ile karışır. Sınırlı düzeydeki amilaz polisakkaridlerin bir kısmını hidrolize eder ve böylece ince bağırsaklarda gerçekleşen karbonhidrat emilimi azalmış olur (123,176,177). Ancak yapılan bir çalışmada gastrik bypass operasyonundan 1 yıl sonra total karbonhidrat emiliminde herhangi bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (175). Gastrik bypass sonrası değişen anatomi, Şekil 2.22'deki çizimde özetlenmiştir (178).



Şekil 2-22: Gastrik bypass sonrası değişen anatomi¹⁷⁸

Yeni küçük mideye getirilip anastomoz yapılan ince bağırsakların proksimal ileum bölümü, yiyeceklerin mideden sonra sindirim sıvılarıyla birleşmeden geçtiği “beslenme kolu (Roux kolu)” olarak isimlendirilir. Duodenuma akan safra ve pankreatik enzimlerle, mideden gelen gastrik sıvıların tahliye edildiği bağırsak bölümü ise “Bilio-pankreatik kol” olarak isimlendirilir. Bu kolun ileum ile anastomoz edildiği yerden sonra ise yiyeceklerle sindirim sıvıları karışır ve sindirim bu noktadan sonra başlar. Bu bölge ise “ortak kol” olarak isimlendirilir.

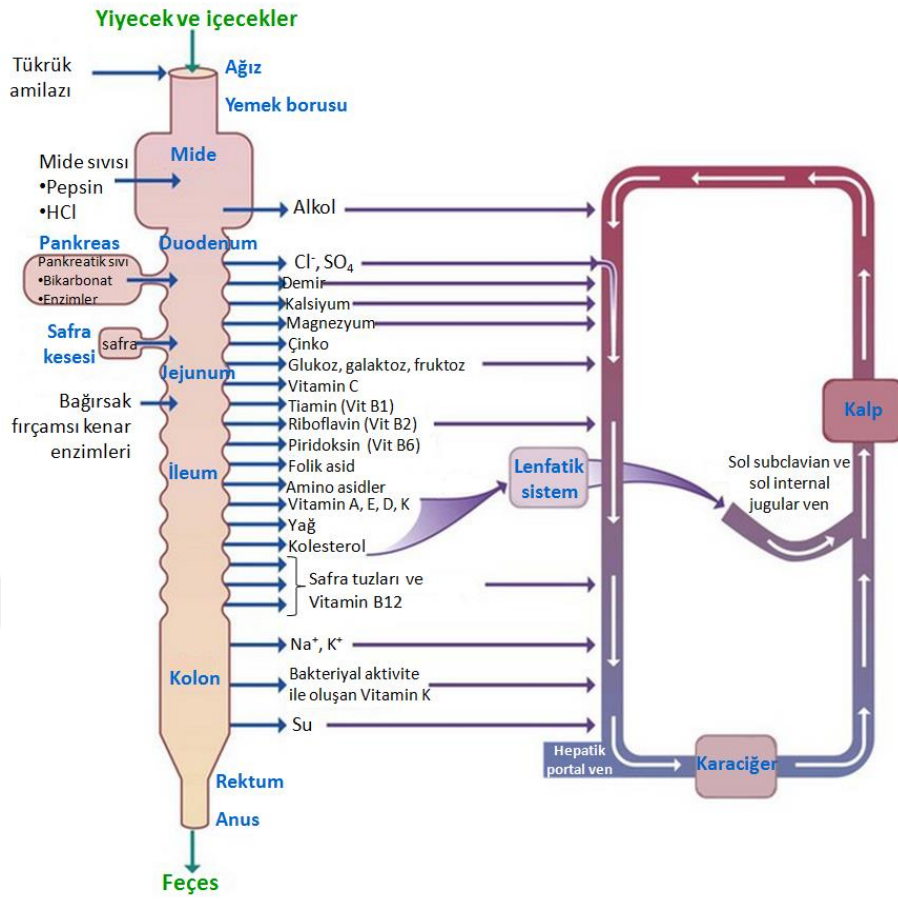
2.17.3. Yağ Malabsorbsiyonu

Fizyolojik şartlarda yağlar duodenumu geçerek CCK salınımını uyarırlar. CCK'nın stimülasyonu da safra kesesi ve pankreastan, trigliseridleri ve diğer lipofilik esterleri hidrolize eden safra tuzlarının ve pankreatik lipazın salınımını uyarır. Operasyon sonrasında lipidler duodenumu py-pass ettiğinden hem safra ve lipolitik enzim salınımı azalır, hem de diyetle alınan uzun zincirli trigliseridler (kırmızı et, tavuk ve balık gibi gıdalar) pankreatik lipaz ve konjuge safra tuzları ile yeteri kadar karışamaz. Tıpkı protein ve karbonhidratlarda olduğu gibi beslenme kolu (Roux kolu) boyunca parçalanmamış lipidler jejunostomiye gelir. Dolayısıyla yağ emilimi de azalmış olur. Sindirilmemiş yağlar kolona geldiğinde ise hastada kötü kokulu gaz, steatore ve ishale neden olur (123,176,177).

Ayrıca, total lipolizin %20-30'u, pepsinle birlikte parietal hücrelerde üretilen, safra asidi ya da kolipaz'a gerek duymadan asidik pH'da aktive olan "gastrik lipaz"ın aktivasyonu yoluyla, bütünlüğü bozulmamış midede gerçekleşir. Dolayısıyla lipolize midenin katkısı, nötral bir pH ortamının oluşmasıyla ve lipaz üreten parietal hücrelerin rezeksiyonuyla azalır (179).

2.18. Mikro besin öğelerinin emilimlerinin fizyolojik ve patolojik mekanizmaları

Besin emilimi midede çok az gerçekleşmesine rağmen, bypass operasyonundan sonra sadece anatomi değil, sindirim fizyolojisi de değişir ve bundan sadece makro besin öğelerinin değil, mikro besin öğelerinin emilimi de olumsuz etkilenir. Operasyon sonrasında gastrik parietal hücre miktarının azalması ile alkaliye dönen mide pH'sı, demir ve kalsiyum gibi katyonların emiliminin de azalmasına neden olur. Bunun yanında yağ emilimindeki azalma, yağda eriyen vitaminlerin emilimini, mide hacmindeki azalma ise yiyeceklerle alınan suda erir vitaminlerin besinlerden ayrışması emilime hazır hale gelmesi de değişen anatomi ve fizyolojisinin etkisiyle ciddi oranda etkilenir. Sağlıklı ve normal anatomideki bir sindirim sisteminden tüm vitamin ve minerallerin emilim haritası Şekil 2.23'de özetlenmiştir (180).



Şekil 2-23: Sağlıklı ve normal anatomideki bir sindirim sisteminden tüm vitamin ve minerallerin emilim haritası¹⁸⁰

2.18.1. Kalsiyum ve Vitamin D emilim fizyolojisi

Diyetle alınan kalsiyum, proksimal ince bağırsaklarda sindirim sıvısı kalsiyumu ile karışır ve iki farklı yolla emilir:

1- Aktif transport (Trans-sellüler):

Diyetle az miktarda kalsiyum alındığında, emilim ağırlıklı olarak duodenumda ve aktif transport yoluyla gerçekleşir. Alınan kalsiyum miktarına bağlı olarak sature olabilen bir süreçtir. Üç basamağı bulunur:

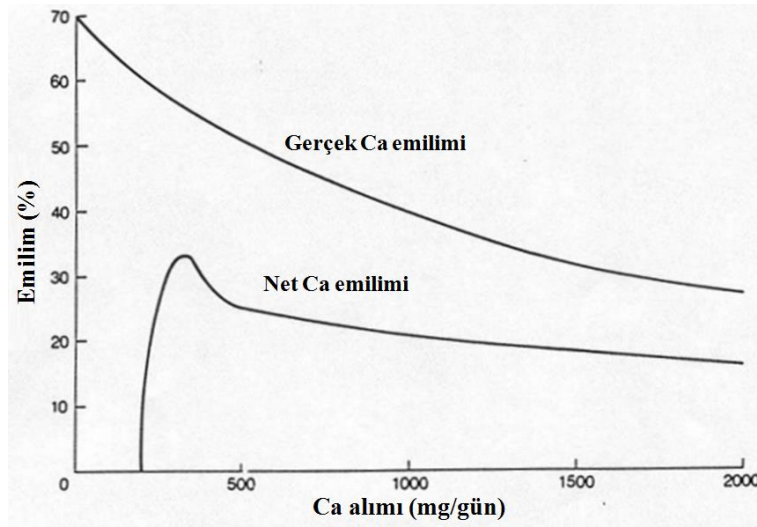
- Kalsiyum moleküllerinin enterositlerin fırçamsı kenarından içeri girmesi,
- İçeride "kalbindin" proteinine bağlanarak enterosit boyunca taşınması - bu taşınma "vitamin D calcium binding protein (calbindin-D9k)" ile

gerçekleştikten, aktif transport oranını belirleyen bu proteinin ve vitamin D'nin miktarıdır,-

c. Hücrenin basolateral kenarından dışarı çıkması.

Dışkıda, hem yiyeceklerle alınıp emilemeyen kalsiyum, hem de endojen fekal kalsiyum olarak bilinen ve geri emilemeyen, sindirim sıvılarının kalsiyum komponentleri vardır. Bağırsaklardaki kalsiyum havuzunda diyetle alınan kalsiyumla, endojen fekal kalsiyum topluca bir arada bulunur ve gerçek kalsiyum emilimini yansıtır. Emilen net kalsiyum ise, bu havuzdaki endojen fekal kalsiyum dışında kalandır. Diyetle hiç kalsiyum alınmadığında, havuzdaki kalsiyumun tamamı, geri emilemeyen endojen fekal kalsiyumdur ve miktarı 200 mg'ın altındadır. Diyetle kalsiyum alımı 200 mg'a ulaştığında emilen net miktar, endojen fekal kalsiyum çıkartıldığında sıfır olur. Diyetle kalsiyum alımı arttıkça, emilen net kalsiyum miktarı da hızla artmaya başlar; fakat sonra aktif transport mekanizması sature olur ve emilim, aralarındaki %5-10 civarında bir fark oluncaya kadar yavaşlar.

Gerçek kalsiyum emilimi, diyetle alınan kalsiyum miktarıyla ters orantılı bir şekilde işlemektedir. Yapılan çalışmalarda diyetle az tüketimden çok tüketime geçildiğinde, emilimin %70'den %35'e düştüğü gösterilmiştir. Net kalsiyum emilimi ise diyetle alım az olduğunda negatif dengedeysen, alım arttıkça pozitif dengeye geçmekte, alım yaklaşık 400 mg olduğunda %30 ile en yüksek düzeyine ulaşmakta, alım artmaya devam ettikçe ise emilim düşmeye başlamaktadır (181). Konuyla ilgili grafik Şekil 2.24'de gösterilmiştir (181).

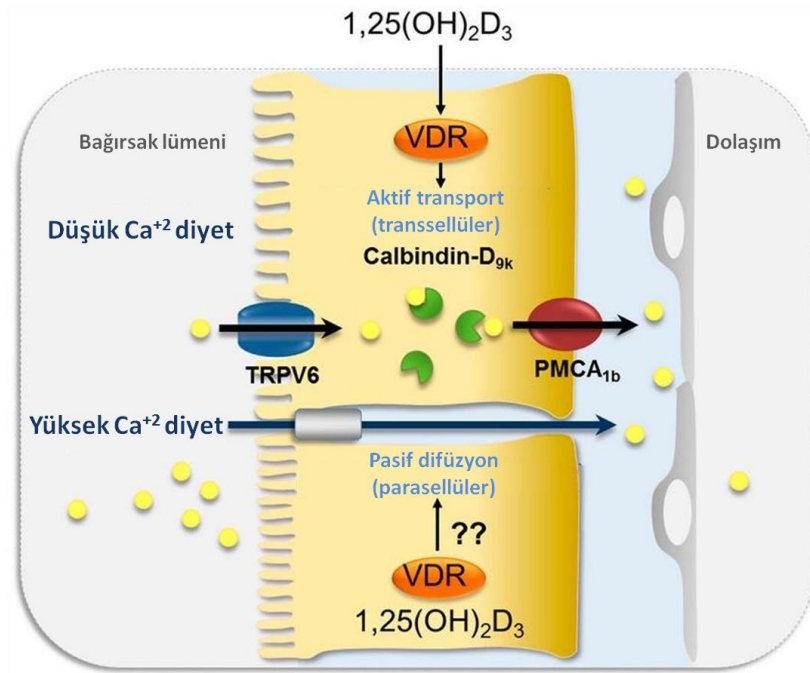


Şekil 2-24: Günlük kalsiyum alımına göre gerçek ve net kalsiyum emilimi¹⁸¹

Düşük kalsiyum tüketiminde gerçek ve net emilim arasında büyük fark varken, tüketilen kalsiyum miktarı arttıkça, aradaki fark azalmaya başlamaktadır.

2- Pasif difüzyon (Para-sellüler):

Bu yolla emilim ağırlıklı olarak jejunum ve ileum boyunca, parasellüler konsantrasyon gradientine bağımlı difüzyon yoluyla gerçekleşir. İnsanlardaki kalsiyum emiliminin yaklaşık %8-23'ünün bu yolla gerçekleştiği tahmin edilmektedir (182). Farklı insan çalışmalarında da, kalsiyum alımının yeterli yükseklikte olduğu zamanlarda pasif difüzyonun baskın hale geldiği raporlanmıştır (183). Yapılan bir çalışmada, %1.5 kalsiyum içerikli diyetle beslenen ratlarda, 24 saatteki gerçek kalsiyum emiliminin 60-70 mg olduğu ve bunun da 50 mg'nın pasif difüzyonla emildiği görülmüştür. Bunun da < %2'sinin duodenumdan, %25'inin ise jejunum ve ileumdan olduğu gösterilmiştir. Diyetin kalsiyum içeriği %3'e çıkarıldığında ise aktif transportun down-regule olup pasif difüzyonun baskın olarak işlemeye başladığı görülmüştür (176). İntestinal kalsiyum emilimi Şekil 2.25'de şematik olarak gösterilmiştir (185).



Şekil 2-25: İntestinal kalsiyum Emilimi¹⁸⁵

İntestinal kalsiyum Emilimi. Şekilde görülen enterositlerden kalsiyum transportu modeli, diyetle alınan kalsiyum normal/düşük düzeyde olduğunda işleyen transsellüler aktif transport ve yüksek kalsiyum alımında işleyen parasellüler pasif difüzyon yollarını göstermektedir.

VDR: Vitamin D Reseptörü; TRPV6: Transient Receptor Potential Vanilloid type 6; PMCA1b: Plasma Membrane Calcium ATPase isoforms 1b

Emilimin yaklaşık %10'unun da kolondan gerçekleştiği düşünülmektedir (186). Yapılan farklı çalışmalarda, diyetle tüketilen kalsiyum miktarı az olduğunda, emilimin verimliliğini belirleyen, alınan miktardan çok kolona gelen miktar olduğu ve kalsiyumun çözünürlüğünün artmış olmasının, alınan miktarından bağımsız olarak emilim kalitesini arttırabileceği düşünülmektedir (187).

Pasif difüzyonla kalsiyum Emilimi, lümende bulunan kalsiyumun sıvıdaki çözünürlüğüne ve lümen pH'sına bağlıdır. Alkali pH'da karbonat ya da fosfat tuzu formundaki kalsiyum çökerken, alkali pH da dahil, çözünürlüğü en yüksek olan form kalsiyum sitrat tuzlarıdır (183). Piyasadaki ticari replasman ürünlerinin çoğu kalsiyum karbonat formundadır ve emilimleri için asidik pH gereklidir (176). Bu bilgiler doğrultusunda, gastrik bypass sonrasında duodenumun bypass edilmesi ve mide asidinin salınımında azalma olması nedeniyle kalsiyum malabsorpsiyonu açısından risk altındaki hastalara prevansiyon veya tedavi amacıyla kalsiyum replasmanı

yapılırken, verilen suplemenin özelliği de mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (184).

İntestinal kalsiyum Emilimi esasen $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ile kontrol edilmektedir. Böbrekte $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, $1-\alpha$ -hydroxylase ile katalize olarak 25-hydroxycalciferol (25OHD) haline gelir ve bu da plazma kalsiyum ve fosfat düzeyleri ile negatif, plazma paratitoid hormon düzeyleriyle pozitif korelasyon göstermektedir. Yani düşük D vitamini düzeyi, diyetle alınan kalsiyumun Emiliminde de (fraksiyonel kalsiyum Emilimi) azalmaya neden olur.

Vitamin D Emilimi, jejunum ve ileumda olur. Genel olarak tüm yağda eriyen vitaminlerin Emilimi, malabsorptif operasyonlardan sonra hem bağırsaklardaki Emilim alanının azalması, hem de safra tuzlarıyla temasın yetersiz olması nedeniyle azalmaktadır. Düşük D vitamini düzeyi, diyetle alınan kalsiyumun Emiliminde de azalmaya neden olur, ancak kanda ölçülen düzeyleri her zaman düşük bulunmayabilir. Düşüğünde ise paratiroid hormon düzeyi yükselir ve oluşan sekonder hiperparatiroidi ile inaktif D vitamini, karaciğer ve böbreklerde aktif forma dönüşerek, bağırsaklardan kalsiyum Emilimi artar (176).

Yapılan çalışmalarda, morbid obezite ile vitamin D eksikliğinin yakından ilişkili olduğu ve hastaların yaklaşık %70 ila %96'sında, operasyondan önce eksiklik bulunduğu raporlanmıştır. Bu nedenle hastaların vitamin D düzeylerinin operasyon öncesinde mutlaka değerlendirilmesi ve gerekli durumlarda replasman yapılması önerilmektedir (184,188).

Yeterli gastrik asid sekresyonunun kalsiyum Emilimini kolaylaştırdığı ve mide asidinin PPI gibi ilaçlarla inhibisyonunun, kalsiyum Emilimini ya da kemik dansitesini azalttığını gösteren çok az hayvan ve insan çalışması bulunmaktadır. Asit ortam, çözünmez kalsiyum tuzlarından çözünebilir iyonize kalsiyum salınımını kolaylaştırmaktadır. Bunu destekleyen bir çalışmada, post-menopozal 1211 kadının X-ray ile vertebral kırık değerlendirmesi yapılmış ve 6. yılda PPI kullanan kadınlardaki vertebral kırık oranının, kullanmayanlardan 3.1 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (189). Farklı çalışmalarda da benzer şekilde, ≤ 6 yıl süreyle PPI kullanımının kemik kırığı oluşmasıyla ilişkisinin bulunmadığı, ancak >6 yıl kullanıldığında kemik kırılma riskinin %92 oranında arttığı, >5 yıl kullanıldığında ise kalça kemiğinin kırılma riskinin %62 oranında arttığı raporlanmıştır (190,191). Bu çalışmaların aksine, PPI

kullanımının ne kemik turnover'ı ne de kemik dansitesi üzerine etkisinin olmadığını ve osteoporozu yol açmadığını ileri süren insan çalışmaları da bulunmaktadır (192).

2.18.1.1. Prebiyotik kullanımının kalsiyum ve kemik metabolizması üzerine etkileri

Oligofruktoz ve inülin türündeki prebiyotikler kalın bağırsakta fermante olduktan sonra bağırsak lümeninin pH'sı düşerek asidik bir ortam oluşur ve bilindiği gibi kalsiyumun çözünürlüğü ve bioyararlanımı asidik ortamda artmaktadır (193,194). Bunun yanında fermentasyon ürünü SCFA'lar farklı yollarla kalsiyum emilimini artırabilmektedir (194,195);

- Katyon değişim mekanizması aracılığıyla emilimi direk olarak arttırabilirler.
- D vitamininin reseptör aktivitesinde değişiklik yaratabilirler (196).
- Kalbindin'in artışı aracılığıyla, kalsiyumun transellüler aktif transportunu iyileştirebilirler (196).
- Enterosit volümünü ve buna bağlı olarak bağırsağın emilim alanını arttırırlar.

Pek çok hayvan çalışmasında gastrektomi sonrası prebiyotik verilmesinin, bahsi geçen etkiler aracılığıyla osteoporoz gelişimini önlediği ve kemik mineralizasyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir (197-199). örneğin bir rat çalışmasında, kontrol diyet ve FOS verilerek, kolon ve rektumun farklı seviyelerindeki kalsiyum emilimi değerlendirilmiş, kontrol diyetle beslendiklerinde emilim düşük düzeydeyken, FOS verildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da emilimin arttığı görülmüştür (195). Başka bir çalışmada da çekumu çıkarılmış ratlara prebiyotik verildiği halde kalsiyum emiliminin azaldığı gözlenmiş ve bu azalmanın çekum eksizyonuna bağlı değil, prebiyotik kullanımıyla çekumda artan kalsiyum emiliminin ekarte edilmesine bağlı olduğu vurgulanmıştır (200).

Radyoaktif kalsiyum kullanılarak yapılan bir çalışmada emilimin kolonda oral kalsiyum alımından yaklaşık 7 saat sonra başladığı ve o andaki emilen miktarın, totalin %4'ü olduğu, oral alımdan 23 saat sonra ise %99'undan fazlasının emildiği gösterilmiştir (201).

Diyete inülin eklendiğinde insanlarda gözlenen değişiklikler ise, 8 hf süreyle 8 g/gün inülin verilen 8 gönüllü üzerinde araştırılmıştır. Prebiyotik kullanımı sona erdiğinde, önce standart bir kahvaltıyla birlikte 300 mg oral, 2 saat sonra da iv olarak Ca izotopu verilerek yapılan değerlendirmede, kolondan kalsiyum emiliminin inülin eklendikten sonra yaklaşık %80 kadar arttığı tespit edilerek şu sonuçlara varılmıştır; (202).

- Kolonda pH ve mikrobiyal değişikliklerle ilişkili olarak, kalsiyumun çözünürlüğünde ve pasif difüzyonunda artış olmuştur.
- Kısa zincirli yağ asitlerinin direkt etkileriyle trans-sellüler kalsiyum emilimi artmıştır.
- Hem ince hem de kalın bağırsaktaki enterositlerde büyüme ve adaptif yüzey alanında artış olmuştur.

Çalışmada, normal fizyolojik koşullar altında kalsiyum emiliminin ratlarda öncelikli olarak kolonda, insanlarda ise ince bağırsağın üst kısmında gerçekleştiğine dikkat çekilmiş ve diyetle inülin eklendiğinde bu fizyolojinin değiştiği ve insanlarda da esas etkinin kolonda gerçekleştiği düşünülmüştür. Bu bilgiler doğrultusunda araştırmacılar, özellikle ince bağırsaklarda anatomik ya da fizyolojik bir hastalık ya da problem söz konusu olduğunda diyetle inülin eklenmesinin faydalı olabileceği sonucuna varmışlardır (202).

2.18.1.2. Tüketilen prebiyotik miktarının emilim düzeyine etkileri

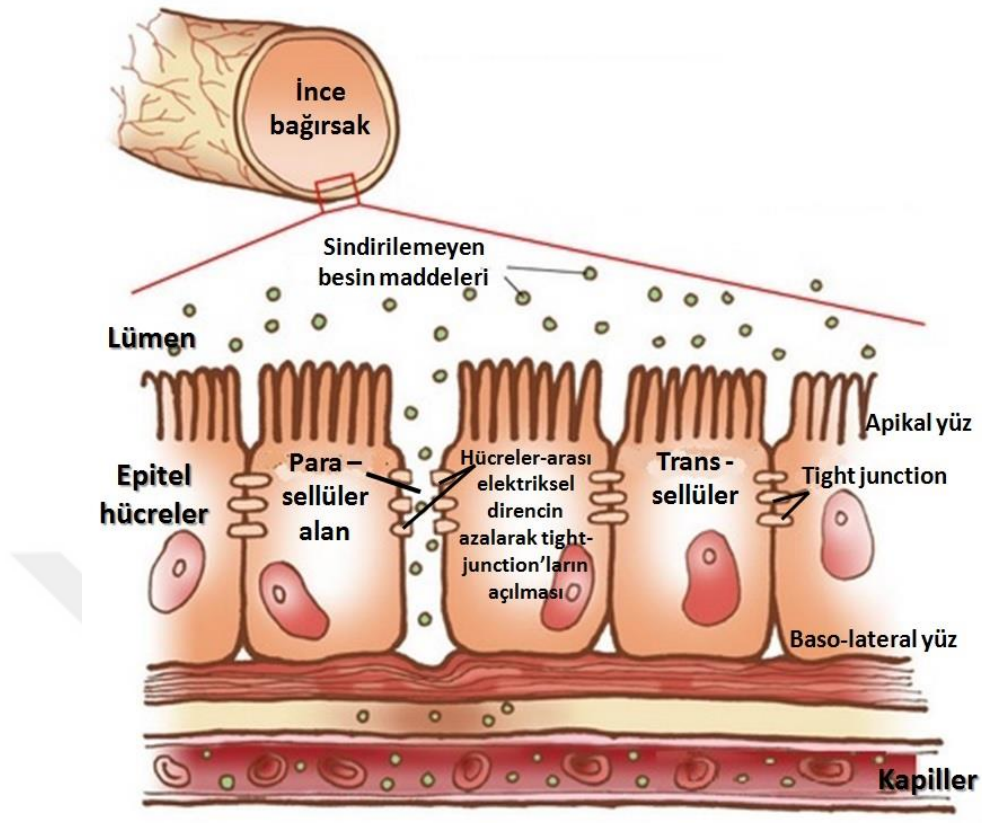
Bir diğer yaklaşım da, tüketilen prebiyotik miktarında artış olduğunda mineral emiliminde artış gözlenip gözlenmeyeceği yönündedir. Ratlarla yapılan bir çalışmada kontrol diyet veya diyetle ek olarak %5, 10 ve 20 oranlarında benzer tür inülin verilerek değerlendirme yapılmış, her üç inülin düzeyinde de çekumdaki kalsiyum emiliminin, konsantrasyonunun ve kalsiyum havuzu büyüklüğünün benzer oranlarda arttığı gözlenmiştir (203). Dört farklı zincir ve dal yapısına sahip inülin verilerek yapılan bir başka çalışmada ise, hepsinin çekal ağırlık, pH, asetat, propiyonat, bütirat ve total SCFA üzerine etkileri benzer bulunmuştur (204).

Hücre kültürü ile yapılan bir in-vitro çalışmada ise, ortama 100 mmol/L sindirilemeyen prebiyotik (disakkarid) eklenmesiyle net kalsiyum transportunun arttığı gösterilmiştir. Transport şekli değerlendirildiğinde ise trans-sellüler aktif transportta

herhangi bir değişiklik olmazken, apikalden baso-laterale, para-sellüler pasif difüzyonla kalsiyum transportunun %300-400 kadar arttığı görülmüştür. Düşük prebiyotik düzeylerinde (30-50 mmol/L) ise net kalsiyum transportunda artış olmadığı belirtilmiştir. Bu veriler ışığında araştırmacılar, kullanılan prebiyotik miktarının önemini, "normalde kalsiyumun para-sellüler pasif difüzyonu için tigt-junction'ların çok dar olduğu ve ancak yüksek miktarda prebiyotikle uyarıldığı zaman hücreler arası elektriksiz direncin azalıp tigh-junction'ların açıldığı ve kalsiyumun pasif difüzyonla para-sellüler alandan hücre içine girebildiği" açıklamasıyla savunmuşlardır (187).

2.18.1.3. Diyetle alınan kalsiyum miktarının emilim üzerine etkileri

Alınan kalsiyum miktarının emilimi değiştirip değiştirmedine yönelik yapılan bir in-vitro çalışmada, sindirilemeyen disakkaridler bağırsak epitel hücrelerinin baso-lateral yüzünden verildiğinde, para-sellüler geçirgenlikte herhangi bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Bu sonuç doğrultusunda prebiyotikler için intestinal duyarlılığın, epitel hücrelerinin apikal yüzünde bulunduğu düşünölmüştür. Ancak bazı besinsel kaynaklı kimyasalların (Hindistancevizi yağı ve hurma çekirdeği yağı gibi doymuş yağ asidlerinin sodyum tuzları ve orta zincirli yağ asidleri), epitel hücrelerinin hem apikal hem de baso-lateral yüzlerinde aktivite gösterip, parasellüler geçirgenliği de arttırabildiği gösterilmiştir (187). Yapılan bu çalışmada prebiyotik uygulaması ile parasellüler alanda gerçekleşen bu transportun hücresel kalsiyum sinyalizasyonunu da uyardığı, geri-dönüştürülebilir olduğu, hem tight junction'lara hem de hücre membranına herhangi bir zarar vermediği ve kontrol edilebilir olduğu belirtilmiştir. İntestinal permeabilitenin kontrolsüz olarak artmasının, toksinler ya da allerjenler gibi istenmeyen maddelerin dolaşıma geçmesine izin vereceğine de dikkat çekilerek, kontrollü olarak arttırılmasının ise kalsiyum emiliminin artışında faydalı olacağı vurgulanmıştır (187). Diyetlerine farklı miktarlarda kalsiyum eklenen ratlarla yapılmış bir başka çalışmada ise, prebiyotik kullanımından yaklaşık 2 hafta sonra az kalsiyum alanlardaki (diyetlerinin %0.25'i) emilimin % 50 iken çok alanlarda (diyetlerinin %0.75'i) %22.6 olduğu gösterilmiştir (205) Pek çok farklı insan ve hayvan çalışmasında da, prebiyotik kullanmadan diyetle alınan kalsiyum miktarının arttıkça, bağırsaklardaki fraksiyonel kalsiyum emiliminin azaldığı gösterilmiştir (206-208). Sindirilemeyen besin maddelerinin enterositler ve emilim fizyolojisi üzerindeki etkileri Şekil 2.26'da gösterilmiştir (187).



Şekil 2-26: Sindirilemeyen besin maddelerinin bağırsak duvarının geçirgenliğini artırma mekanizması¹⁸⁷

2.18.1.4. Tüketilen prebiyotik türünün emilim düzeyine etkileri

Prebiyotiklerin fermentasyonu ile ortaya çıkan SCFA'lar bağırsaklarda trofik etki yaratarak emilim yüzeyini ve bu şekilde kalsiyumun pasif difüzyonla emilimini artırmaktadır (209). Farelerde yapılan bir çalışmada yüksek (pektin) ve düşük (yulaf kepeği) fermentasyon özellikli lif ve kontrol diyeti verildiğinde, her iki lif türünün de kolon boyunca hücre proliferasyonunu artırdığı ve pH'ı düşürdüğü, ancak pektinin etkisinin daha baskın olduğu gözlenmiştir. Her iki lif türünün de total yağ asidi miktarını çekum ve proksimal kolon bölümünde artırdığı ancak distal kolonda etkili olmadığı gösterilmiştir (210). Ancak farklı lif türleri farklı SCFA üretimine neden olmaktadır. Pektin proksimal kolonda asetat, proksimal ve distal kolonda ise propiyonat düzeyini, yulaf kepeği ise çekum, proksimal ve distal kolonda bütirat düzeyini artırmaktadır ve bütirat distal kolondaki kript proliferasyonunda major etkiye sahip yağ asididir (210).

İnsanlarda farklı SCFA'ların kolonik kalsiyum Emilimini nasıl etkilediğini değerlendiren bir çalışmada, gönüllülere kalsiyum ve polietilen glukol solüsyonu, içine farklı SCFA'lar eklenerek rektal infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Asetat ve propiyonatın kalsiyum Emilimini düşük dozlarda (18.7 mmol/L) benzeri oranlarda artırdığı gözlenirken, verilen doz artırıldığında (56.3 mmol/L) kalsiyum Emilimini özellikle propiyonatın yaklaşık 2 kat kadar artırdığı tespit edilmiştir (211). Bu çalışmada uygulanan yükseltilmiş dozun benzeri, bir başka hayvan çalışmasında da uygulanmış ve benzer sonuçlara ulaşılmıştır (203,212,213). Tüm bu bulgular doğrultusunda SCFA'ların kalsiyum Emilimini pH bağımlı ya da trofik etkiler aracılığıyla değil, direk etkilediği ve propionatın kalsiyum Emilimi üzerinde en etkili SCFA olduğu sonucuna varılmıştır (214).

Bahsi geçen çalışmalarda, prebiyotiklerin kalsiyumun pasif Emilimi üzerindeki etkileri tartışılmıştır. Kalsiyumun aktif transpotunu değerlendiren bir hayvan çalışmasında ise, gastrektomi uygulanan ratların ince bağırsak, çekum ve kolorektal bölgelerinde kalbindin ekspresyonunun artmış olmasına rağmen, kalsiyum Emilimi ve kemik kütlesinin azaldığı gösterilmiştir (197). FOS ile tedavi edildikten sonra ise çekum ve kolorektal bölgedeki kalbindin ekspresyonunda artma, proksimal ince bağırsaklardakinde ise azalma olduğu tespit edilmiştir (197). Bir başka çalışmada da ratların çekumundaki kalbindin ekspresyonunun uzun süre oligofruktoz verildiğinde 2 kat, inülin verildiğinde ise yaklaşık 4 kat kadar arttığı gösterilmiştir (215). Bu bulgu doğrultusunda da prebiyotik kullanımının neden olduğu kalsiyum Emilimindeki artışın bir bölümünün aktif transport aracılığıyla olabileceği sonucuna varılmıştır (215).

2.18.1.5. Prebiyotik kullanım süresinin Emilim düzeyine etkisi

Ratlarda yapılan bir başka çalışmada ise diyetlerine %10 inülin eklenen ve eklenmeyen 2 ana grup ve her ana grupta diyetlerinin %0.25, 0.50 ve 0.75'i kalsiyum olacak şekilde düzenlenen 3 alt grup oluşturulmuş ve intestinal kalsiyum ve magnezyum Emilimleri değerlendirilmiştir. Beklendiği gibi çalışma boyunca inülin verilen grupta kalsiyumun intestinal Emilimi ve tutulumu daha verimli hale gelmiş, Emilimlerin kısa dönemde (13-17 gün sonra) yaklaşık %40, uzun dönemde ise (36-40 gün sonra) yaklaşık %30 kadar arttığı görülmüştür. Başka bir deyişle uzun süreli prebiyotik kullanıldığında kalsiyum Emiliminin, kısa süreli kullanımdan yaklaşık %25 daha az olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar bunun, inülinin kalsiyum Emilimi

üzerindeki etkisinin ilk 2 hafta içinde optimal düzeyde olup, kullanım süresi uzadıkça bu, aktif transport mekanizmasının down-regüle olarak etkinin azalmasından kaynaklandığını ileri sürerek, literatürdeki farklı çalışmalarla da desteklemişlerdir (205). Ratlara farklı prebiyotik çeşitleri ve plasebo verilerek yapılmış bir başka çalışmada, kullanımdan 30 gün sonra prebiyotik grubunun çekal içerik pH'ları kontrol grubundan daha düşük (asidik), kullanımdan 180 gün sonra ise kontrol grubundan çok az daha yüksek (alkalik) bulunmuştur. 180 gün sonraki kalsiyum emiliminin ise, ilk 30 günden daha zayıf olduğu gösterilmiştir. (217).

2.18.2. Demir emilim fizyolojisi

Demir emilimi sağlıklı ve normal anatomik düzende, ince bağırsaklar boyunca her yerde gerçekleşse de, emilimin en verimli olduğu bölgeler duodenum ve proksimal jejunumdur. Özellikle malabsorptif cerrahi girişimler sonrasında demirin emiliminde aksamalar olduğu ve replasman yapılmadığı taktirde, hastalarda demir eksikliği anemisi gelişebileceği bilinmektedir. Bu eksikliğin oluşma nedenleri şöyle sıralanabilir:

1- Gastrik bypass sonrasında emilimin en çok gerçekleştiği duodenum ve proksimal jejunum bölümlerinin bypass edilmesi.

2- Ferrik demirin ferroz demire dönüşmesini ve hücre içine taşınmasını sağlayan ve enterositlerin apikal yüzünde bulunan reseptörlerin sayısının, bariyatrik cerrahiden sonra mekanizması açıklanamayan sebeplerle azalması.

3- Cerrahiden sonra yiyeceklerin bağırsak transit sürelerinin kısalmasıyla birlikte, diyetle alınan demirin bağırsak lümeniyle temasının da azalması.

4- Operasyon sonrasında demirden zengin yiyeceklerin hem mide hacminin küçülmesi hem de bu yiyeceklere karşı toleransın düşmesi nedeniyle alımının azalması.

5- Midede hidroklorik asit üretiminin azalması nedeniyle, ferrik demirin feröz demire dönüşümünün de azalması (184).

Morbid obez hastaların operasyondan önceki demir eksikliğini değerlendiren çalışmalarda, hastaların yaklaşık %44'ünde eksiklik tablosunun var olduğu ve bu eksikliğin de menstürel kanamalar nedeniyle kadınlarda daha fazla görüldüğü

raporlanmıştır. Gastrik bypass'tan sonra ise hastaların yaklaşık yarısında demir eksikliği ve anemi geliştiği gözlenmiştir (184).

Yiyeceklerle alınan demirin %66'sının "non-hem demir"; %32'sinin ise "hem demir" olduğu ve non-hem demirin emiliminin gastrik asit ile önemli ölçüde arttığı bilinmektedir (184). Nitekim demirin ciddi oranda duodenumdan, daha az miktarda da kolondan emildiği yönündeki yaygın inancı, mideden duodenuma gelen asidik kimusun, demir çözünürlüğünü ve buna bağlı olarak da emilimini arttırdığı yorumuyla desteklenmektedir (218). 10 sağlıklı erkek gönüllüyle yapılan bir çalışmada duodenumun 2. ve 3. kıtalarındaki pH'nın açken 5, sebze ağırlıklı bir yemek sonrası ise 6.1-6.6 arasında değişen değerlerde olduğu ve sindirim boyunca da bu düzeyde kaldığı gösterilmiştir. Böylelikle ince bağırsakların distaline gidildikçe lümen pH'sının arttığı, bu nedenle de demir emiliminin azaldığı sonucuna varılmıştır (219).

Gastrik asit, non-hem demir içeren besin kaynaklarını çözünebilen, ferröz hale geçebilen ve emilimi daha kolay olan demir tuzlarına parçalamaktadır. Hayvan ve bazı insan çalışmalarında, gastrik asit sekresyonunun azaldığı hastalık tablolarında ya da ilaç kullanımında (PPI ya da H₂ reseptör blokerleri gibi) demir emiliminin azaldığı hatta anemi olduğu gözlenmiş, ilaç kullanımı bırakıldığında ise tablonun geri döndüğü gösterilmiştir (189). Vücut demir depolarının düzenlenmesi, intestinal mukozadan emilimin kontrolüyle sağlanmaktadır. İntestinal mukoza hücrelerindeki ve karaciğer, dalak ve kemik iliği gibi depo alanlarındaki demir, hemoglobin sentezi yapan hücrelere "trasferrin" ile taşınmaktadır. Günlük ihtiyaç 30-35 mg olup, standart bir diyet kişiye 15-30 mg/gün demir sağlamaktadır. Serum ferritin düzeyinin ölçülmesi, vücut demir deposunun indirekt olarak belirlenmesinde en kullanışlı yöntem olup, seviyelerinin düşük bulunması, demir depolarının da boş olduğunu göstermektedir (220).

2.18.2.1. Prebiyotik kullanımının demir metabolizması üzerine etkileri

Demir, bağırsak lümeninde enterositler tarafından alınmadan önce çözünebilir halde bulunmaktadır ve bu pH, redox potansiyeli ve demirle birleşip şelat ya da kompleks oluşturabilecek ligantların varlığına bağlı olarak değişmektedir. Hem Fe⁺⁺, hem de Fe⁺⁺⁺ aköz solüsyon içindeki su molekülleriyle erir formda kompleksler oluşturabilirler. Demirle kompleks oluşturduğunda su moleküllerinin asiditesi artar ve pH=2 olduğunda çözünme gerçekleşir. Bu prosese "hidroliz" denir ve Fe⁺⁺⁺ hidrolize,

Fe^{+++} 'den daha fazla meyillidir. Hidroliz reaksiyonu yavaş işleyen bir süreçtir, günlerce sürebilir ve pH, ortam sıcaklığı gibi çevresel faktörlerden etkilenebilmektedir. Kolon lümenindeki sulu ortamda oluşan komplekslerin, prebiyotik verildikten sonra mikrobiyal fermentasyon sonucu gerçekleşen pH ve redoks potansiyeli değişikliklerinin hangilerinden etkilendiğini belirlemek ise neredeyse imkansızdır (221). Radyoaktif işaretli ferröz ve ferrik klorid solüsyonlarının sigmoidoskopiyle direkt kolona infüzyon edildiği non-anemik gönüllülerle yapılan bir çalışmada, ferröz kloridin %9.3, ferrik kloridin ise sadece %0.5 oranında emildiği gösterilmiştir (222).

Köpeklerle yapılan bir başka çalışmada ise radyoaktif işaretli demir solüsyonları direkt duodenum ve çekuma infüzyon edildiğinde, 2 hafta sonra ferröz sülfat solüsyonunun duodenumda %11.3, çekumda ise %2.5 oranında emildiği gösterilmiştir. Köpeklerde flebotomi ile demir eksikliği tablosu yaratıldıktan sonra test tekrarlanmış ve duodenumda %30.8, çekumda ise %15.7 oranında emildiği görülmüştür. Yapılan flebotomi, demir emilimini duodenumda 3 kat artırırken çekumda 6 kat artırmıştır. Bu sonuçtan hareketle kolonun demir emilimi üzerindeki etkisinin, demirin yeterli olduğu durumlarda değil, özellikle demir eksikliği varlığında söz konusu olduğu sonucuna varılmıştır (223).

Sonuç olarak prebiyotik kullanımının demir emilimi üzerindeki etki mekanizması şu şekilde açıklanmıştır;

1- Diyetle prebiyotik eklenmesiyle kolonda gerçekleşen fermentasyon, asetik, propionik ve bütirik asit gibi organik asitlerin ortaya çıkışına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, bu asitlerin kolon lümen pH'sını düşürerek asiditeyi ve demir çözünürlüğünü arttırdığını ve buna bağlı olarak da demir emiliminin arttığını göstermiştir.

2- Prebiyotik tüketimiyle gerçekleşen fermentasyon, kolon lümeninde, $Fe^{+++} \rightarrow Fe^{++}$ indirgenmesini sağlayan elverişli bir ortam yaratmaktadır.

3- SCFA'nin fermentasyon ürünleri kolon epitel hücrelerinin proliferasyonuna, böylece kolondaki emilim yüzeyinin artışına neden olmaktadır.

4- Prebiyotik alımı ve fermentasyonu, intestinal epitel hücrelerin fırçamsı kenarlarında bulunan demir taşıyıcı proteinler ve diğer düzenleyici genlerin ekspresyonu uyarılmaktadır (221). Farklı çalışmalar benzer mekanizmayla,

prebiyotiklerin kalsiyum bağlayan kalbindin proteininin çekum, kolon ve rektumdaki düzeyini arttırarak kalsiyum Emilimi üzerinde etkili olduğunu gösterse de, demir Emilimi üzerindeki etkilerini net olarak ortaya koyan çalışma bulunmamaktadır (221).

Domuzlarda yapılan bir çalışmada, demir Emilimini yansıması açısından kan hemoglobin düzeyleri değerlendirilmiştir. Bir gruba kontrol diyet verilirken 2 farklı grubun diyetlerine %2 ve %4 oligofruktoz ve inulin eklenmiştir. Eklenen prebiyotik miktarıyla orantılı olarak hemoglobin seviyelerinde de artış olduğu gözlenmiştir. Diyetlerine %4 prebiyotik eklenen grubun sindirim sisteminin farklı seviyelerindeki total ve çözünür demir konsantrasyonları değerlendirildiğinde ise mide ve jejunum'un tüm düzeylerinde iki grup arasında farklılık gözlenmezken, kolonun tüm seviyelerindeki çözünür demir miktarı prebiyotik grubunda, kontrol grubundan ciddi derecede yüksek bulunmuştur (224).

Prebiyotik kullanımının insanlardaki demir Emilimi üzerindeki etkisini değerlendiren çalışma sayısı çok kısıtlıdır. Sağlıklı gönüllülerde inulin ve oligofruktoz kullanılarak yapılmış çalışmalarda da kontrol diyetlerine kıyasla prebiyotik kullanıldığında kalsiyum Emiliminde artış olduğu ancak demir Emiliminde herhangi bir değişiklik olmadığı raporlanmıştır (225, 226).

2.18.3. Vitamin B12 Emilim fizyolojisi

Emiliminde aktif ve pasif difüzyon mekanizmaları rol oynamaktadır. Yiyeceklerle düşük dozda vitamin B12 alındığında direkt olarak jejunum ve ileumdan pasif difüzyon yoluyla emilir. Yeterli miktarda alınıp bağırsaklara fizyolojik miktarlarda geldiğinde ise Emilim aktif transportla gerçekleşir ve bunun için gastrik intrinsek faktör gereklidir.

Yiyeceklerle alınan kobalamin, sindirim esnasında serbestleşir ve tükürükte bulunan gastrik R proteini (haptokorrin) ile birleşip, mideyi geçerek duodenuma gelir. Kobalamin-haptokorrin kompleksi burada sindirilir ve serbest kalan kobalamin bu sefer, midenin parietal hücrelerinden HCl ile birlikte salgılanan intrinsek faktör (IF) ile birleşir. Oluşan bu yeni kompleks proteolitik sindirime karşı dirençlidir. Kobalamin-IF kompleksi distal ileuma geldiğinde kobalamin, IF'den ayrılıp mukozal yüzeydeki özel reseptörlerine bağlanarak reseptör aracılı endositoz yoluyla emilir. Emilimle birlikte bir diğer taşıyıcı transkobalamin II'e bağlanarak dolaşıma salınır ve hızla karaciğer, kemik iliği ve diğer hücrelerce alınır.

Yapılan çalışmalarda, 1.5-2.5 µg civarında vitamin B12 içeren bir öğünün tüketimiyle ileal reseptörlerin sature olarak emilimin durduğu gösterilmiştir (179). Sağlıklı ve normal gastrik fonksiyona sahip bir yetişkinin diyetle aldığı vitamin B12'nin yaklaşık %50'si emilmekle birlikte, tüketilen yiyecek çeşitlerine göre bu oran değişmektedir. Örneğin yenen koyun etinin %60'ı, karaciğerin %11'i, yumurtanın %24-36'sı, tavuğun %60'ı, alabalığın ise %25-47'si emilmektedir (179).

Gastrik bypass operasyonundan sonra parietal hücre sayısındaki azalmaya bağlı olarak HCl ve IF salınımında azalma olur ve bu nedenle de vitamin B12 eksikliği gelişebilir (184,227). Morbid obez hastaların pek çoğu, operasyondan önce bozulmuş glikoz toleransı, insülin direnci ya da tip 2 diyabet tanısı alarak metformin kullanmaktadır ki metforminin, serum vitamin B12 emilimini %14-30 oranında azalttığı bilinmektedir (228-230).

Bunun yanında obezite ile birlikte sıkça görülen gastro-özofajial reflü hastalığının tedavisi için kullanılan proton pompa inhibitörleri de mide pH'sını nötralize ettiklerinden, vitamin B12 eksikliği gelişimine zemin hazırlanmış olur. Bu nedenle hastalar operasyon öncesinde bu açıdan değerlendirilerek, eksiklik tespit edildiğinde operasyona alınmadan önce mutlaka replasmanı yapılmalıdır (184,227).

Gastrik bypass gibi malabsorptif girişimler sonrasında vitamin B12 eksikliği gelişme riskinin yüksek olduğu bilinmesine rağmen, sıklığı hakkında farklı çalışmalarda operasyondan 2 yıl sonra %20-70 gibi geniş oran aralığı verilmekle birlikte (216,231) ortalama %35 civarındadır (184). Eksiklik tablosu operasyondan yaklaşık 1 yıl sonra, karaciğer depolarının boşalmasıyla görülmeye başlar. Tanı, serum düzeyi <200 pg/mL olduğunda konulsa da, hastalardaki eksiklik semptomları, daha serum düzeyleri normalken bile ortaya çıkabilir. Sağlıklı bir karaciğerde bulunan vitamin B12 miktarı dokunun gramı başına yaklaşık 1.0 µg'dır. Total vücut deposu ise yaklaşık 2000-3000 µg arasında değişmektedir. (179) ve haftada 700-2000 µg takviyeyle bir kaç hafta içinde eksikliğin ortadan kalktığı gösterilmiştir. Bu nedenle hastaları eksiklikten korumak amacıyla operasyondan sonra, günde 350-500 µg vitamin B12 almaları önerilmektedir. Normal erişkinlerde alınan B12'nin büyük kısmı, intrinsek faktör varlığında ileumdan emilmektedir. Gastrik bypass sonrasında ise supplement olarak alınan B12'nin ancak %1'i pasif diffüzyonla emilebilmektedir. Bu da günlük 350-500 µg B12 takviyesi alan bir hasta için 3.5-5 µg demektir ki, günlük

ihtiyacın 2.4 µg olduğu düşünüldüğünde, replasman için fazlasıyla yeterlidir (184,227).

Serum ya da plazma vitamin B12 düzeyi hem alınan, hem de depodaki B12 miktarını yansıtmaktadır. Eksiklik durumunda uygulanan replasmanın ne kadarının vücut tarafından tutulduğunu değerlendiren çalışmalarda, tutulma oranının, uygulanan doza ve uygulanış şekline bağlı olduğu gösterilmiştir. Uygulanan doza göre vücut tarafından tutulan B12 yüzdesi, Tablo 2.3'de gösterilmiştir (179). Dolaşımdaki fazlalık vitamin B12 ise idrarla ve ikincil olarak da dışkıyla atılmaktadır (179).

Tablo 2-3: Vitamin B12'nin intra müküler enjeksiyon dozundaki artışla, vücuttaki tutulum yüzdesinde gözlenen değişim¹⁷⁹

Vitamin B12 dozu (µg)	Tutulma oranı (%)
3	100
10	97
25	95
40	93
1000	15

2.18.3.1. Prebiyotiklerin vitamin B12 emilimi üzerindeki etkileri

Fonksiyonel gıda üretimi araştırmalarında, fermante ürünlere pre-probiyotik eklenmesinin, ürünün besin kalitesini arttırdığı gösterilmiştir. Bunun, prebiyotik eklenerek çoğalması uyarılan bakterinin türüne bağlı olduğu ve özellikle bifidobakterlerin çoğalmasıyla, fermante süt ürünlerindeki B vitamini üretiminin de arttığı raporlanmıştır (232,233). Yapılan bir araştırmada, tam yağlı pastörize süte, farklı oranlarda (%1 ve %5) prebiyotik (Orafti®) eklenmiş ve Bifidobacterium Lactis bakterisi ile mayalanarak probiyotik ürün üretilmiştir. Mayalanma tamamlandıktan sonra ürünün B vitamin içeriklerine bakıldığında, %4 inülin eklenen üründeki B1 ve B2 vitaminleri ile %3 inülin eklenen üründeki B6 vitamini düzeylerinin, kontrol üründeki değerlerden daha yüksek olduğu görülmüştür. Ürünlerdeki B12 vitamin düzeyleri ise kontrol ürünekinden daha düşük bulunmuştur. Bu durum ise, prebiyotik ile uyarılan Bifidobakterlerin çoğalırken B12'i kullanmalarına bağlanmıştır (234).

Onsekiz domuz üzerinde yapılan bir çalışmada, diyetle pre±probiyotik eklenmesinin, farklı türdeki B vitaminlerinin biyoyararlanımı üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda prebiyotik ve/veya probiyotik verilmesinin, incebağırsak içeriğinde ve dışkıda ölçülen B vitamini düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir. Ancak tiamin ve biyotin dışkıdaki düzeyleri, incebağırsak içeriğindeki düzeylerinden daha yüksek bulunmuş ve araştırıcılar tarafından çekumda sentez edildikleri sonucuna varılmıştır. Riboflavin ve pantotenik asit düzeyleri ise tam tersine ince bağırsak içeriğinde daha yüksek bulunarak, çekumda emilmiş olabilecekleri yorumu yapılmıştır. (235).

Yapılan çalışmalarda, sağık bir yetişkinin dışkılamayla günde yaklaşık 300 µg folat kaybettiğı gösterilmiştir (236). Bu miktar, günlük tüketilen miktarın yaklaşık 5-15 kat fazlasıdır ve bunu karşılayan folat havuzunun, flora bakterileri tarafından kolon boyunca sentez edilerek oluşturulduğı ve daha sonra emilerek konakçı organizması tarafından kullanıldığı düşünölmektedir (237,238). Yiyeceklerle alınan lif miktarı artırılarak Bağırsaklardaki bakteriyel fermentasyon uyarıldıkça, mikrobiyal folat sentezi de artmaktadır (239). Yapılan bir çalışmada 224 vejeteryan gönöllünün günlük diyet lifi tüketimleri ve serum folat düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve diyet lifi tüketimindeki her 1 g'lık artışın, serum folat konsantrasyonlarını %1.8 oranında artırdığı gösterilmiştir (239).

2.18.4. Folat / Folik Asid emilim fizyolojisi

Gıdalarda bulunan folik asit, indirgenmiş poliglutamatlar halindedir ve emilim için mukozal hücre membranlarında bulunan pteroyl γ-glutamil karboksipeptidaz enzimiyle hidrolize edilmesi gereklidir. Sonrasında tetrahidrofolat redöktaz enzimiyle indirgenip metillenerek, folik asit şeklinde duodenum ve jejunumdan emilir (186).

Folik asitin enterohepatik dolaşımı da bulunmaktadır. Karaciğer, kendine gelen folik asidi metiltetrahidrofolata çevirerek safra yoluyla duodenuma gönderir ve burada tekrar emilerek dokulara ulaşır. Bu sayede vücut için günde ≥100 mcg folik asit sağlanabilmektedir. Önerilen günlük alım miktarı ise 400 mcg'dır (186).

Operasyondan sonra bir kaç ay içinde folik asid depoları boşalmaktadır ve eğer hasta multivitamin kullanmıyor ya da folik asitten zengin yiyecekler tüketmiyorsa (yeşil yapraklı sebzeler, meyveler, sakatat vb.) eksiklik tablosu kolaylıkla gelişebilmektedir (240).

Yapılan araştırmalarda, morbid obez hastaların operasyondan önce kötü beslenme alışkanlıkları nedeniyle yetersiz miktarda folik asit aldığı ve eksikliğin yaklaşık %56 oranında olduğu tespit edilmiştir. Operasyondan sonraki eksiklik ise %60'lara kadar çıkabilmektedir. Hastalardaki eksiklik tablosu asemptomatiktir ve multivitamin kullanımıyla giderilebilir. Süreklilik gösteren eksiklik durumlarında ise hastanın ilaç kullanım uyumu sorgulanmalıdır (240).

Folik asit emilimi her ne kadar ince bağırsakların proksimalinde olsa da, operasyondan sonraki fizyolojik adaptasyonla, diğer bağırsak bölümlerinde de gerçekleşmeye başlar. Eksiklik günde 1000 µg folik asit alımıyla giderilebilir, ancak bunun üzerinde verilen dozlar, vitamin B12 eksikliğini maskeleyebileceği için tercih edilmemelidir (240).

2.18.5. Magnezyum emilim fizyolojisi

Emilimi öncelikle distal ince bağırsaklarda ve daha sonra kolon dahil tüm sindirim sisteminde aktif ve pasif difüzyonla gerçekleşmektedir (289,290). Prebiyotik kullanımının magnezyum emilimi üzerindeki etkileri, tıpkı kalsiyumdakine benzer mekanizmalar üzerinden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada, çekumları çıkarılmış ratlara prebiyotik verildiği halde magnezyum emiliminin azaldığı gösterilmiş ve magnezyumun emiliminde kalsiyumdakinin aksine çekumun önemli yeri olduğu sonucuna varılmıştır (200).

Pek çok çalışmada da prebiyotik kullanımının bağırsak lümen pH'sını düşürdüğü ve magnezyum emilimini artırdığı gösterilmiştir (195,199,204,241). Hatta prebiyotikler esasen kolonda metabolize olmasına rağmen, ince bağırsak lümen pH'sını da değiştirebildiği gösterilmiştir. Örneğin ratlarla yapılan bir çalışmada prebiyotik kullananların ileum lümen pH'sının, kullanmayanlardan daha fazla düştüğü ve orantılı olarak magnezyum emiliminin arttığı tespit edilmiştir (242). Köpeklerle yapılan bir başka çalışmada ise, oligofruktoz kullanımından sonra, dışkı pH'sında değişiklik olmadığı halde magnezyum emiliminin arttığı gösterilmiştir (243).

Koyun işkembesi epiteliyle yapılan in-vitro bir çalışmada, deney ortamına farklı SCFA türleri eklendiğinde, magnezyumun mukoza-serosa-mukoza tabakaları arasındaki geçişinin de farklı etkilendiği görülmüştür. Örneğin glukonat eklendiğinde mukoza-serosa geçişi %50 azalırken serosa-mukoza geçişi etkilenmemiştir. Bütirat'ın mukoza-serosa geçişini uyarmasının ise, propiyonat, asetat ve iso-bütirat'tan çok daha

baskın olduğu gözlenmiştir. Kısa zincirli yağ asidi bulunmayan ancak HCO_3 ile pH'sı değiştirilen sıvı ortamında değerlendirme yapıldığında ise, pH 7.4'ten 6.4'e düşürüldüğünde emilimde hiçbir değişiklik olmazken, 5.4'e düşürüldüğünde emilimin arttığı gözlenmiştir. Tüm bu bulgular doğrultusunda ise, Mg emilimini etkileyenin, farklı SCFA çeşitlerinin metabolizmasının değil, ortam pH'sı olduğu savunulmuştur (244).

Gastrik asit sekresyonundaki azalmanın hipomagnezemi üzerindeki etki mekanizması tam olarak açıklanmış değildir. Literatürdeki bir meta-analizde, ortalama 8.3 yıl boyunca PPI tedavisi alan 10 hastada ciddi semptomatik hipomagnezemi (≤ 0.54 mmol/L) geliştiği ve yorgunluk, tetani, kasılma nöbetleri ve kardiyak aritmi gibi ciddi morbiditelerin bulunduğu raporlanmıştır. Tedavi kesildiğinde hipomagnezemi de iyileşirken, yeniden başladığında bulgular tekrar görülmüştür (245).

Prebiyotik kullanan ve kullanmayan ratların karşılaştırıldığı bir çalışmada, 4 hafta sonunda kullananlardaki magnezyum emilimi ve tutulumu, kullanmayanlardan ciddi oranda fazla bulunmuştur. Kalsiyumdaki değişiklik ise, magnezyumdaki kadar belirgin olmamakla birlikte, prebiyotik kullananlardaki emilim, artış eğilimi göstermiştir (246).

2.18.6. Su ve elektrolit malabsorpsiyonu

Hem diyetle alınan hem de salgılanan suyun, elektrolitlerin ve bazı vitaminlerin primer olarak emildiği bölge kolondur. Proksimal kolon boyunca yayılan elektrolit içeriğinin yaklaşık %90'ı kolonik kript ve villilerdeki epitel hücrelerince emilir. Çeşitli hastalık durumlarında ise elektrolitler aktif olarak salgılanırlar. Kolonik epitel hücrelerinin apikal ve baso-lateral yüzeylerinde bulunan yüksek etkili transport proteinleri, elektrolit kaybını azaltır ve fekal elektrolit konsantrasyonunun düşük düzeyde kalmasını sağlarlar (176).

Emilim bozucu cerrahi girişimlerde teknik olarak kolon üzerinde herhangi bir işlem yapılmadığından malabsorpsiyon oluşumu da beklenmemektedir. Literatür tarandığında, elektrolit ve su emilimindeki değişiklikleri değerlendiren çok az çalışma bulunduğu görülmektedir. Hayvanlarda yapılan bir çalışmada RYGB sonrasında su alımında ve üriner sodyum atılımında artış olduğu görülmüş ve operasyon sonrasında sodyum dengesinde iyileşme olduğu sonucuna varılmıştır (247).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Populasyonu

Çalışmamıza Mart 2013-Mayıs 2014 tarihleri arasında İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı Morbid Obezite Polikliniği ve Genel Cerrahi Anabilim Dalı polikliniklerine, bariyatrik cerrahi girişim talebiyle başvuran ve değerlendirme sonrasında uygun bulunan morbid obez (n=32) hastalar dahil edildi. Bir gruba (n=16) prebiyotik ürün (inülin+oligofruktoz) ve probiyotik (yoğurt) verilerek, diğer gruba (n=16) sadece probiyotik (yoğurt) verilerek 6 ay süresince takip edildi. Çalışmaya dahil olma veya hariç tutulma kriterleri aşağıda belirtildiği şekildedir:

A. Dahil edilme kriterleri;

- a. BKİ >40 kg/m² olanlar
- b. Yaşı 18-65 y arası olanlar
- c. Gastrik Bypass operasyonu uygulananlar
- d. Yazılı onam alınanlar.

B. Dahil edilmeme kriterleri;

- a. Bireyin tercihi
- b. Yaşı <18 y; >65 y olanlar
- c. Cerrahi profilaksi dışında herhangi bir nedenle uzun süre antibiyotik tedavisi uygulananlar
- d. Obeziteye sebep olabilecek Cushing Sendromu gibi hormonal bozukluğu ya da ailevi genetik patolojisi bulunan, malabsorbsiyon, kronik sindirim sistemi hastalığı, kronik karaciğer hastalığı ve kronik böbrek hastalığı gibi sistemik hastalıkları ya da malignitesi bulunanlar.

Randomizasyon, operasyondan sonraki 15. günde yapıldı ve hangi hastalara prebiyotik ürün verileceği, hastaların başvuru sırasına göre belirlendi.

Prebiyotik grubu içine almayı planladığımız 2 hasta, ürünü kullanmak istemediklerini ifade ederek çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Etik beyanı

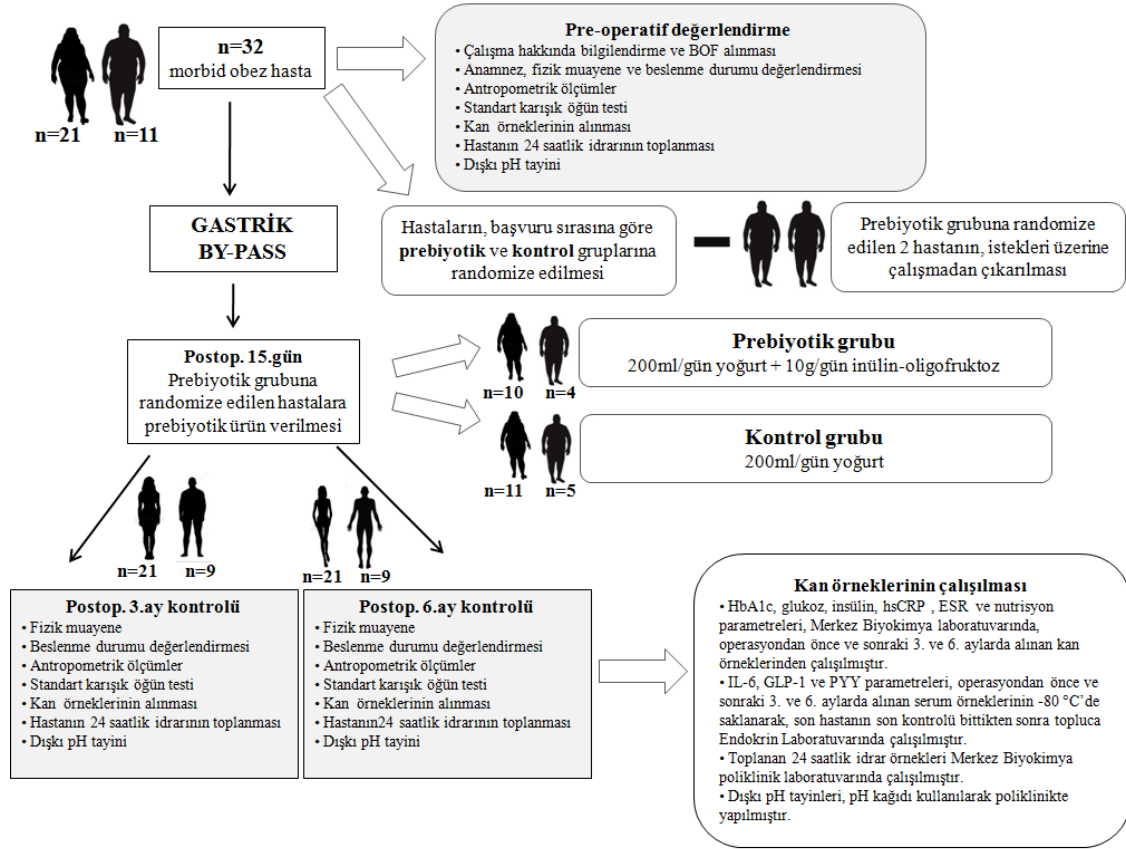
Tez çalışmamıza başlamadan önce İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurulu'ndan (15.02.2013, sayı:204) onay alınmıştır. Bu proje (no:31806) İ.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi tarafından desteklenmiştir.

3.3. Çalışma dizaynı ve protokolü

Polikliniklere operasyon istemiyle başvuran tüm hastalar, rutin olarak Endokrinoloji BD, Göğüs Hastalıkları ABD, Kardiyoloji ABD ve Psikiyatri ABD tarafından değerlendirilip, her bölümden operasyon olmalarına engel bir durum bulunmadığının onayı alındıktan sonra, haftada 1 kez Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD ve Genel Cerrahi ABD hoca, uzman ve asistanlarının katılımıyla gerçekleşen "endokrin-cerrahi konseyi"nde vaka bazında değerlendirildi. Konsey sonunda, gastrik bypass operasyonu uygulanmasına karar verilen hastalardan dahil etme kriterini karşılayanlara çalışma esasları anlatılarak gönüllü olur formu (FORM 1) alındı.

Hasta seçimi tamamlandıktan sonra, operasyona alınacak hastaların protokol ve kimlik numaraları kaydedilerek, iletişim bilgileri, yaş, cinsiyet, beslenme durumu, özgeçmiş, soygeçmiş, obezite öyküsü, hastalık ve ilaç kullanımı bilgileri, fizik muayene bulguları ile değerlendirildikleri bölümlerin konsültasyon ve onay notlarını içeren bir hasta dosyası oluşturuldu.

Çalışmaya alınan tüm hastalar operasyondan önce ve sonra 3. ve 6. aylarda yapılan vizitlerle değerlendirildi. Çalışma dizaynı özet olarak Şekil 3-1'de gösterilmiştir.



Şekil 3-1: Çalışmamızın hasta alımı ve takip dönemleri ile yapılan vizit prosedürleri

Anamnez ve fizik muayenesi tamamlanan tüm hastalara, operasyondan önce standart karışık öğün testi, dışkı pH incelemesi ve idrar kalsiyum atılımı değerlendirmesi için, vizit gününün bir gece öncesinden itibaren aç kalmaları ve tüm gün idrar toplamaları istenerek randevu verildi. Test günü aç gelen hastalardan, hem Fakültemiz Biyokimya Anabilim Dalında bakılacak tetkikler hem de çalışma sonunda Bilim Dalımız Endokrinoloji Laboratuvarında değerlendirilecek parametreler için kan alındı.

Hem operasyondan önce hem de sonra tüm hastalar için verilen replasman tedavileri Tablo 3-1'de sunulmuştur (184).

Tablo 3-1: Hastalara operasyondan sonra verilen replasman tedavilerinin doz ve içerikleri¹⁸⁴

	DOZ	İÇERİK
Vitamin B12	Ayda 1 tane i.m. enjeksiyon	1000 mcg/ml siyanokobalamin
Demir	Günde 1 tane oral çiğneme tableti	100 mg Demir III Hidroksit Polimaltoz Kompleksi
Vitamin D	Günde 1 tane Kalsiyum+D vitamini oral çiğneme tableti ve 1 tane oral multivitamin tablet içinde	400 IU+200 IU Vitamin D3 (Kolekalsiferol)
Folik asit	Günde 1 tane demir oral çiğneme tableti ve 1 tane oral multivitamin tablet içinde	0.35 mg+0.20 mg folik asit
Kalsiyum	Günde 1 tane Kalsiyum+D vitamini oral çiğneme tableti içinde	1500 mg kalsiyum karbonat
Magnezyum	Günde 1 tane oral multivitamin tablet içinde	45 mg magnezyum
Fosfor	Günde 1 tane oral multivitamin tablet içinde	126.3 mg fosfor
Protein	İlk 3 ay günde 2 paket, son 3 ay günde 1 paket protein replasman ürünü	15 g/paket L-arginin+L-glutamin

Prebiyotik ve kontrol grubundaki hastaların operasyondan sonraki beslenmeleri AACE/TOS/ASMBS (American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery) tarafından hazırlanan rehberlerdeki beslenme önerileri (184) doğrultusunda düzenlendi. Üçüncü ve altıncı aylarda yapılan vizitlerde tüm hastaların beslenme durumları değerlendirilerek, yediklerinden ve protein replasman ürününden, 1 günde aldıkları toplam protein miktarı hesaplanarak, serum albumin ve total protein düzeyleri de göz önünde bulundurularak karşılaştırıldı.

3.4. Cerrahi prosedür

Her iki grupta da hastaların hiç birine, profilaktik olarak operasyondan 1 saat önce verilen 1000 mg ampicilin sulbaktam dışında antibiyoterapi uygulanmadı.

Hastalara malabsorptif özellikteki gastrik bypass operasyonu, iki farklı teknikle uygulandı: Roux en-Y (RYGB) (n=13) ve Mini Gastrik Bypass (MGB) (n=17). RYGB’da teknik olarak mide girişinde, yemek borusuyla bağlantılı olan 20-30 cc’lik bir mide poşu hazırlanmaktadır. Takiben Treitz ligamanından itibaren 70. cm’de ince bağırsak kesilmekte (jejunum) ve hazırlanan mide poşuna anastomoze edilmektedir.

Bu ans, beslenme ansı (alimenter trakt) olarak adlandırılmaktadır. Mideye anastomoze edilen ansın 150. cm'sine ise başta ayrılmış olan Treitz'den itibaren 70. cm'deki jejunum ansı yan yana anastomoze edilmektedir (jejuno-ileal anastamoz). Böylelikle safra ve pankreas sindirim enzimleri besinlerle 1.5 metrelik beslenme traktının sonunda buluşmaktadır.

MGB tekniğinde ise mide, yemek borusunun devamında küçük kurvaturaya paralel olarak, yaklaşık 2 cm kalınlıkta, 50-60 cc'lik bir tüp haline getirilerek geri kalan mideden ayrılır. Yeni küçük ve dar mide tüpünün devamlılığı için de, Treitz'den itibaren 200. cm deki ince barsağa anastomoze edilir. Bu tekniğin RYGB'tan en büyük farkı tek anastomoz olması ve besinlerin mideden sonra hemen ileuma yakın bir bölgeye iletilmesidir.

3.5. Örneklerin alınması ve laboratuvar analizi

Hastalara operasyondan önce uygulanan standart karışık öğün testinde, 100 gr yağlı beyaz peynir, 50 gr beyaz ekmek, 250 ml tam yağlı süt, 2 tatlı kaşığı reçel ve 4 tane kesme şeker'den oluşan bir kahvaltı verildi (öğünün besin öğeleri 70 g KH; 47.5 g yağ; 24 g protein). ve 10 dakika içinde bitirmeleri istendi. Operasyondan sonra 3. ve 6. aydalarada standart karışık öğün testi tekrar yapıldı, ancak hem mide hacimin küçülmesi hem de öğünün yüksek karbonhidrat içeriğinin dumping sendromuna neden olabileceği düşüncesiyle öğün miktarı %50 azaltıldı. Öğüne başlanmadan önce hsCRP, sedimentasyon, IL-6, A1c, glukoz, insülin, GLP-1 ve PYY için, başlandıktan sonraki 1. saatte GLP-1, PYY, glukoz ve insülin için, 2. ve 3. saatlerde ise sadece glukoz ve insülin için kan örneği alındı. kan ve dışkı örnekleri alındı.

Kan örnekleri vacutainer ile antecubital venden alındı ve hemen bakılacak tetkikler için 30 dakika içinde Merkez Biyokimya laboratuvarına teslim edildi. Eş zamanlı olarak, çalışma tamamlandıktan sonra bakılacak parametreler için de kan örnekleri alındı. Bunlardan biri olan GLP-1 için kan alınmadan önce 4 ml'lik EDTA'lı mor tüplere, 0.1 cc Aprotinin ilave edildi (Aprotinin bir kompetitif serin preteaz inhibitörüdür ve enzimlerin aktif bölgelerini bloke ederek, eklendiğinde kan örneklerindeki GLP-1'in stabilizasyonu sağlanmış olur (178). (Aprotinin From Bovine Lung, A6279-50 ml solution, Sigma-Aldrich ®). PYY değerlendirmesi için 10 ml'lik EDTA'lı mor tüp, IL-6 değerlendirmesi için ise 10 ml'lik jelli sarı tüp kullanıldı. Tüpler, kan alımından hemen sonra soğuk santrifüj yapılana kadar +20 °C'de saklandı

ve maksimum 1 saat içinde +4 °C soğuk santrifüj'de 3000 pmr'de 12 dk santrifüj edilerek plazma ve serum örnekleri ayrılıp, eppendorf tüplere aktarılarak -80 °C'ye kaldırıldı.

Merkez biyokimya laboratuvarında yapılan HbA1c analizi için, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (ion-exchange High Performance Liquid Chromatography (HPLC) yöntemi kullanıldı (The Bio-Rad VARIANT IITURBO HbA1c Kit-2.0®). Glukoz analizleri hekzokinaz yöntemi ile (enzimatik UV testi) (GLUC3 Cobas® Roche Diagnostics), insülin değerlendirmesi, Elektrokemilüminesans immünolojik testi (The Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) Insulin Cobas® Roche Diagnostics) kullanılarak immünolojik test analizöründe yapıldı. İnflamatuvar parametrelerden hsCRP analizi immünotürbidimetrik yöntemle (CRPL3 Cobas® Roche Diagnostics). ESR ise sedimentasyon analiz cihazı ile değerlendirildi (THERMA NE, Linear Chemicals S.L, Spain).

Merkez biyokimya laboratuvarında PTH, folat, ferritin ve vitamin B12'nin in vitro kantitatif tayinleri, Elektrokemilüminesans immünolojik bağlanma testi (The Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) PTH Stat®, Folate III®, Ferritin®, Vitamin B12 II®, Roche Diagnostics) kullanılarak immünolojik test analizöründe yapıldı. Albumin, total protein, ALP, kalsiyum ve fosfor tayinleri fotometrik olarak, demir, TDBK ve magnezyum analizleri ise kalorimetrik sonlanım noktası yöntemi ile analizörlerde yapıldı (IRON2, MG2, CA2, PHOS2, TP2, ALP2, UIBC Hitachi cobas c 701® Roche Diagnostics). Endokrin laboratuvarında yapılan Vitamin D analizi için yüksek performanslı sıvı kromatografisi (High Performance Liquid Chromatography, HPLC) yöntemi kullanıldı.

Çalışma tamamlandıktan sonra bakılan GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Total ELISA KIT, Cat. # EZGLP1T-36K Millipore®, Missouri, USA), PYY (Human PYY (TOTAL) ELISA KIT, Cat. # EZHPYYT66K; Millipore®, Missouri, USA) ve IL-6 (Human IL-6HS ELISA KIT, Cat. 950.035.192; Diaclone®, Besancon Cedex, France) analizleri serum örneklerinden ELİSA yöntemiyle yapıldı. Dışkı pH tayini, taze dışkı örneklerinden direk yöntemle, pH kağıdı (MERCK Neutralit® pH-indicator paper pH 5.5 - 9.0. 6 replacement rolls) kullanılarak yapıldı.

Hastaların antropometrik ölçümlerinden kilo ve vücut kompozisyonu değerlendirmesi biyoimpedans cihazı ile yapıldı (Bodystat - QuadScan 4000® / Multi-frequency Bioelectrical Impedance Analyser, MFBIA). Beslenme durumu değerlendirmesi için Beslenme Bilgi Sistemi, BeBiS® 7.1 Programı kullanıldı.

3.6. İstatistiksel analiz

Verilerin analizinde IBM SPSS 21.0 paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler median, ortalama ve standart sapma ile değerlendirildi. İki grup ortalamalarının karşılaştırması $n \geq 30$ gruplandırmaları için Independent Samples t testi, $n < 30$ gruplandırmaları için Mann Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Grup içindeki karşılaştırmalar için Wilcoxon Signed Rank test kullanıldı. Parametrelerin birbirleriyle korelasyonu Spearman's Korelasyon Analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık, %95 güven düzeyinde, $p < 0.05$ olan sonuçlar için kabul edildi.

Verilerden bazılarına ulaşmak için kullanılan formüller;

- BKİ: Kilo (kg) / [Boy uzunluğu (m)]²
- %EWL: {[Operasyondan önceki kilo (kg) - vizitte ölçülen kilo (kg)] / ideal kilo (kg)} x 100
- İdeal kilo: [Boy uzunluğu (m)]² x 25
- HOMA-IR: (AKŞ x Açlık İnsülin) / 405
- HOMA-β: (360 x Açlık İnsülin) / (AKŞ-63)
- QUICKI: 1 / [log (Açlık İnsülin) + log (AKŞ)] şeklindedir (206)

Standart karışık öğün testinde, glukoz ve insülin konsantrasyonlarının zamana karşı değişimi grafiğindeki, eğri altında kalan alanın (Area Under the Curve, AUC) yüz ölçümü hesaplaması, trapezoidal metod kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Hasta popülasyonu

Genel olarak yaş ortalaması prebiyotik grubunda 36.6 ± 8.1 yıl (yaş aralığı 25-51 yıl), kontrol grubunda 38.9 ± 14.5 yıl (yaş aralığı 18-63 yıl) olarak tespit edilmiştir. Grupların erkek/kadın oranları prebiyotik grubu için 4/10, kontrol grubu için 5/11 şeklindeydi. Hem prebiyotik hem de kontrol grubunda okur-yazar oranı sırası ile %100 bulunmuştur.

4.2. Antropometrik ölçümler

4.2.1. Başlangıç

Operasyon öncesinde kilo, BKİ, yağ yüzdesi ve ağırlığı, Yağsız doku kütlesi (Free Fat Mass, FFM), bel ve kalça çevresi ölçümleri iki grup arasında fark göstermemiştir. Operasyondan önceki (başlangıç) antropometrik ölçümler Tablo 4.1’de özetlenmiştir. Prebiyotik kullanımına bakılmaksızın tüm hastalar BKİ 40-50 kg/m^2 olan “morbid obez” ve $>50 \text{ kg/m}^2$ olan “süper obez” olarak gruplandırıldıklarında, operasyondan önceki antropometrik değerleri Tablo 4.2’de özetlenmiştir.

Tablo 4-1: Prebiyotik ve kontrol grubunun preoperatif antropometrik ölçümleri

	Prebiyotik grubu (n=14)		Kontrol grubu (n=16)		p değeri*
	Ortalama± SD	Değer aralığı	Ortalama± SD	Değer aralığı	
Kilo (kg)	139.9±20.3	109-178	147.5±32.6	91-218	AD
BKİ (kg/m²)	49.90±5.49	41.40-59.00	51.32 ± 7.94	38.20-65.80	AD
Yağ kütlesi					
%	49.4±7.9	34.2-60.3	49.4 ± 5.9	36.9-60.2	AD
kg	68.7±14.5	45.9-96.4	72.6 ± 18.5	43.2-107.0	AD
FFM (kg)	70.7±16.9	54.6-111.4	74.2 ± 17.8	46.7-110.8	AD
Bel (cm)	137.9±12.6	114-163	137.0 ± 20.2	105-170	AD
Kalça (cm)	137.8±12.2	123-161	136.4 ± 10.2	115-249	AD

BKİ: Beden Kitle İndeksi, FFM: Free Fat Mass(yağsız doku kütlesi), AD: Anlamlı Değil ($p > 0.050$),

(*) Prebiyotik ve kontrol gruplarının preoperatif parametreleri için karşılaştırma p değeri

Tablo 4-2: Morbid obez ve süper obez gruplarının preoperatif antropometrik ölçümleri

	Morbid Obez (n=16)		Süper Obez (n=14)		p değeri*
	Ortalama± SD	Değer aralığı	Ortalama± SD	Değer aralığı	
Kilo (kg)	127.19±19.4	91-159	163.06±22.1	136-218	0.000
BKİ (kg/m²)	45.59±3.9	38.2-49.8	56.45±4.3	51.5-65.80	0.000
Yağ kütlesi					
%	47.61±5.96	36.9-55.2	49.4 ± 5.9	34.2-60.3	AD
kg	60.42±11.4	43.2-85.4	82.65±13.4	57.9-107.0	0.000
FFM (kg)	66.26±13.7	46.7-96.4	79.72±18.3	54.6-111.4	0.030

BKİ: Beden Kitle İndeksi, FFM: Free Fat Mass (yağsız doku kütlesi), AD: Anlamlı Değil (p >0.050),
SD: Standart Deviasyon

(*) Morbid obez ve süper obez gruplarının preoperatif parametreleri için karşılaştırma p değeri

4.2.2. Operasyondan sonraki dönem:

Prebiyotik ve kontrol gruplarının kilo, BKİ ve yağ ağırlığı (kg) değerleri 0-3 ve 0-6 aylık dönemlerde benzeri oranlarda azalma göstermiştir ve gruplar arasında anlamlı fark yoktur. FFM ise 0-3 aylık dönemde prebiyotik grubunda, kontrol grubundan daha az düşme göstermiş, ancak 0-6 aylık dönemdeki total değişimde, iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Operasyondan önce ve sonra yapılan antropometrik ölçümlerde, prebiyotik kullanan ve kullanmayan hastaların değişimleri Tablo 4.3’de, prebiyotik kullanımına bakılmaksızın “morbid obez” ve “süper obez” olarak gruplandırılan hastaların değişimleri Tablo 4.4’de özetlenmiştir.

Tablo 4-3: Prebiyotik ve kontrol gruplarının operasyondan önce ve sonra 3. ve 6. aylardaki antropometrik ölçümleri

Parametre	Prebiyotik grubu (n=14)			Kontrol grubu (n=16)			p değeri
	Pre operatif	3.ay	6.ay	Pre operatif	3.ay	6.ay	
Kilo (kg)	139.9 ± 20.3	111.7 ± 17.4	99.0 ± 18.8	147.5 ± 32.5	118.1 ± 24.2	104.4 ± 21.9	AD* AD** AD***
BKİ (kg/m²)	49.9 ± 5.5	39.9 ± 5.5	35.5 ± 6.2	51.3 ± 7.9	41.6 ± 6.5	36.4 ± 6.0	AD* AD** AD***
Yağ (%)	49.4 ± 7.9	39.7 ± 8.5	36.1 ± 9.5	49.4 ± 5.9	41.4 ± 6.8	35.9 ± 8.4	AD* AD** AD***
Yağ (kg)	68.7 ± 14.5	44.5 ± 11.8	36.4 ± 13.1	72.6 ± 18.5	49.8 ± 16.0	38.1 ± 14.6	AD* AD** AD***
FFM (kg)	70.7 ± 16.9	67.2 ± 13.7	62.8 ± 12.8	74.2 ± 17.8	68.3 ± 11.8	66.2 ± 13.0	AD* AD** AD***

Preoperatif: Operasyondan önce, BKİ: Beden Kitle İndeksi, FFM: Free Fat Mass (yağsız doku kütlesi), AD: Anlamlı Değil ($p > 0.050$)

(*) : Prebiyotik ve kontrol grubunun preoperatif parametreleri için karşılaştırma p değeri

(**) : Prebiyotik ve kontrol grubunun postop. 3. ay parametreleri için karşılaştırma p değeri

(***) : Prebiyotik ve kontrol grubunun postop. 6. ay parametreleri için karşılaştırma p değeri

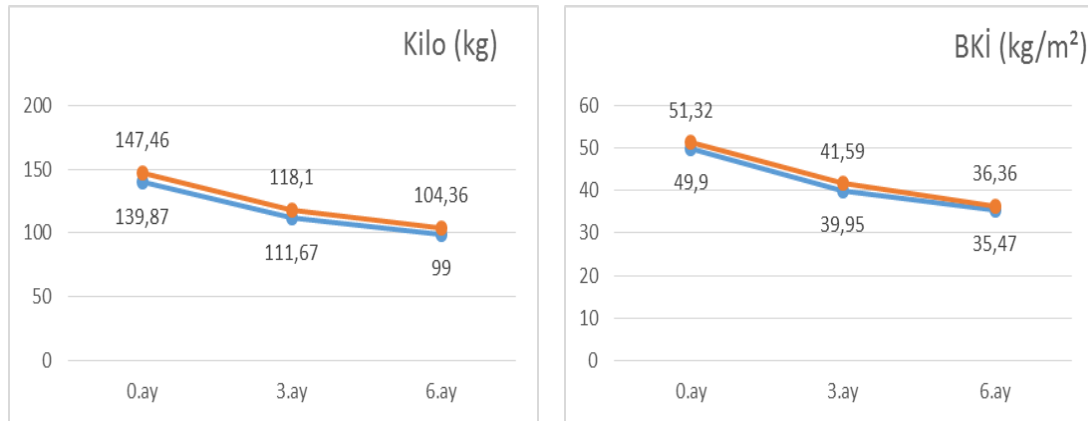
Operasyondan önce ve sonra yapılan grup içi karşılaştırmalarda, hem prebiyotik hem de kontrol grubunun kilo, yağ ağırlığı ve BKİ için p ve z değerleri 0-3 ve 0-6 aylık dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, FFM değerleri prebiyotik grubunda 0-3 aylık dönemde anlamsız, prebiyotik grubu 0-6 aylık dönem ve kontrol grubunun 0-3 ve 0-6 aylık dönem değişimleri anlamlı bulunmuştur. Bu değişiklikler Şekil 4.1 ve 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4-4: Morbid obez ve süper obez gruplarının operasyondan önce ve sonra 3. ve 6. aylardaki antropometrik ölçümleri

Parametre	Morbid obez grubu (n=16)			Süper obez grubu (n=14)			p değeri
	Pre operatif	3.ay	6.ay	Pre operatif	3.ay	6.ay	
Kilo (kg)	127.19 ±19.4	101.4 ± 15.9	88.1 ± 13.2	163.06 ±22.1	130.6 ± 14.8	117.5 ± 14.9	0.000 0.000 0.000
BKİ (kg/m²)	45.5 ±3.9	36.5 ± 3.9	31.6 ± 3.6	56.4 ±4.3	45.7 ± 3.7	40.9 ± 3.8	0.000 0.000 0.000
Yağ (%)	47.61 ±5.96	37.2 ± 6.8	36.1 ± 9.5	49.4 ± 5.9	44.5 ± 6.5	35.9 ± 8.4	AD* 0.006 0.013
Yağ (kg)	60.42 ±11.4	44.5 ± 11.8	32.3 ± 7.2	82.65 ±13.4	49.8 ± 16.0	40.1 ± 8.7	0.000 0.000 0.000
FFM (kg)	66.26 ±13.7	63.5 ± 11.3	59.4 ± 10.5	79.72 ±18.3	72.5 ± 12.2	70.4 ± 12.9	0.030 0.047 0.016

Preoperatif:Operasyondan önce, BKİ:Bedensel Kitle İndeksi, FFM:Free Fat Mass (yağsız doku kütlesi), AD: Anlamlı Değil (p > 0.050)

(*) : Morbid obez ve süper obez gruplarının preoperatif parametreleri için karşılaştırma p değeri



Şekil 4-1: Prebiyotik ve kontrol gruplarındaki hastaların operasyondan önce ve sonra gözlenen kilo, ve BKİ değişimlerinin Wilcoxon signed rank test ile yapılan değerlendirilmesi

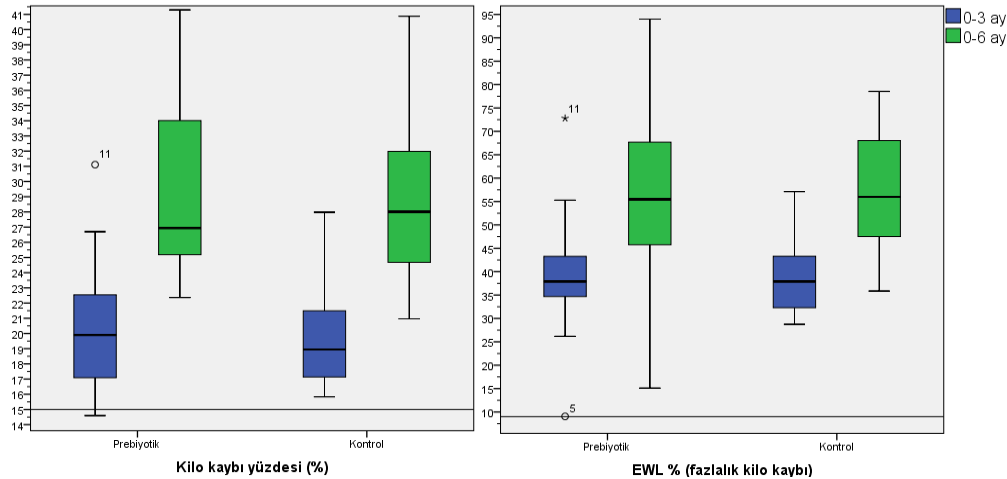
Kilo için prebiyotik grubu 0-3 aylık dönem p= 0.001, Z: -3.296; 0-6 aylık dönem p= 0.001, Z: -3,296 bulunmuştur. Kontrol grubu için 0-3 aylık dönem p= 0.000, Z: -3.517; 0-6 aylık dönem p= 0.000, Z: -3,516 bulunmuştur. BKİ için prebiyotik grubu 0-3 aylık dönem p= 0.001, Z: -3.297; 0-6 aylık dönem p= 0.001, Z: -3,297 bulunmuştur. Kontrol grubu için 0-3 aylık dönem p= 0.000, Z: -3.517; 0-6 aylık dönem p= 0.000, Z: -3,517 bulunmuştur.



Şekil 4-2: Prebiyotik ve kontrol gruplarındaki hastaların operasyondan önce ve sonra gözlenen FFM ve yağ değişimlerinin Wilcoxon signed rank test ile yapılan değerlendirilmesi

FFM için prebiyotik grubu 0-3 aylık dönem $p=0.124$, $Z: -1.538$; 0-6 aylık dönem $p=0.006$, $Z: -2.794$ 'tür. Kontrol grubu için 0-3 aylık dönem $p=0.044$, $Z: -2.017$; 0-6 aylık dönem $p=0.002$, $Z: -3.052$ 'dir. Yağ kütlesinin ağırlığı için prebiyotik grubu 0-3 aylık dönem $p=0.001$, $Z: -3.296$; 0-6 aylık dönem $p=0.001$, $Z: -3.296$ 'dır. Kontrol grubu için 0-3 aylık dönem $p=0.000$, $Z: -3.516$; 0-6 aylık dönem $p=0.000$, $Z: -3.517$ 'dir.

Grup içinde 0-3 aylık dönem ve 0-6 aylık dönemdeki kilo kaybı yüzdesi ve fazlalık yağ kaybı (Excess Weight Loss, EWL) değerleri karşılaştırıldığında, her iki grup içinde de azalma olduğu, ancak gruplar arası karşılaştırmada fark bulunmadığı gözlenmiştir. Saptanan değişim Şekil 4.3'de gösterilmiştir.



Şekil 4-3: Prebiyotik ve kontrol grubundaki hastaların ilk 3 aylık ve 6 aylık dönemlerde kaybettikleri total kilo kaybı ve EBW yüzdeleri

Hastaların total kilo kaybı yüzdeleri prebiyotik grubunda 0-3 aylık dönemde %20.1, 0-6 aylık dönemde %29.4'tür. Kontrol grubunda 0-3 aylık dönemde %19.6, 0-6 aylık dönemde %28.8'dir. Independent Samples t test ile yapılan gruplararası karşılaştırmada 3. aydaki $p=0.714$, 6. aydaki $p=0.787$ 'dir. Hastaların fazlalık kilo kaybı yüzdeleri prebiyotik ve kontrol gruplarının her ikisinde de 0-3 aylık dönemde %12, 0-6 aylık dönemde %17'dir. Independent Samples t test ile yapılan gruplararası karşılaştırmada 3. aydaki $p=0.938$, 6. aydaki $p=0.972$ 'dir.

4.3. Dışkı pH değişimi

Prebiyotik kullanan ve kullanmayan grubun operasyondan sonraki dışkı pH değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Dışkı pH karşılaştırması Tablo 4.5 ve Şekil 4.4’de sunulmuştur.

Tablo 4-5: Prebiyotik ve kontrol grubularının operasyon öncesi ve sonrasındaki dışkı pH değerleri

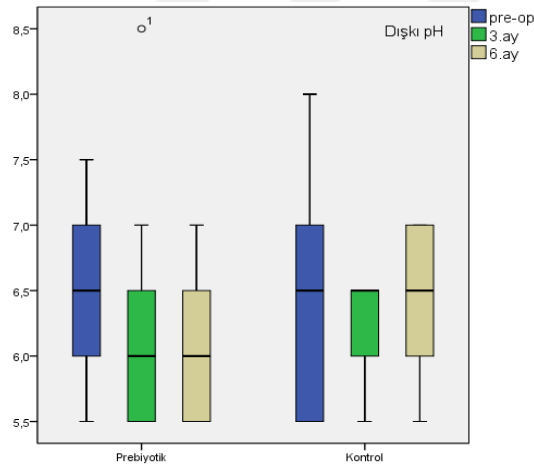
Parametre	Prebiyotik grubu			Kontrol grubu			p değeri
	Pre operatif (n=13)	3.ay (n=12)	6.ay (n=12)	Pre operatif (n=10)	3.ay (n=16)	6.ay (n=15)	
Dışkı pH	6.38 ± 0.65	6.20 ± 0.89	6.08 ± 0.51	6.45 ± 1.01	6.25 ± 0.44	6.33 ± 0.55	AD* AD** AD***

Preoperatif: Operasyondan önce, AD: Anlamlı Değil ($p > 0.050$)

(*) : Prebiyotik ve kontrol grubunun preoperatif parametreleri için karşılaştırma p değeri

(**) : Prebiyotik ve kontrol grubunun postop. 3. ay parametreleri için karşılaştırma p değeri

(***) : Prebiyotik ve kontrol grubunun postop. 6. ay parametreleri için karşılaştırma p değeri



Şekil 4-4: Prebiyotik ve kontrol grubundaki hastaların operasyondan önce ve sonra ölçülen dışkı pH değerleri

Wilcoxon signed rank test ile operasyon öncesi ve sonrası grup içi karşılaştırmalarında, hem prebiyotik, hem de kontrol grubunun p ve z değerleri istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Prebiyotik grubundaki hastaların dışkı pH değerleri ile korelasyon gösteren parametreler Tablo 4.6 ve Tablo 4.7’de sunulmuştur.

Tablo 4-6: Prebiyotik grubu hastalarının 3. aydaki dışkı pH değerlerinin, tabloda belirtilen parametrelerle korelasyonu

3. AY	HOMA-IR	QUICKI	EWL (0-3 ay)	Açlık İnsülin	Açlık Glukoz
p değeri	0.067*	0.067*	0.091*	0.083*	0.072*
r değeri	0.545	0.545	0.509	0.520	0.537

Tablo 4-7: Prebiyotik grubu hastalarının 6. aydaki dışkı pH değerlerinin, tabloda belirtilen parametrelerle korelasyonu

6. AY	HOMA-IR	QUICKI	BKİ	Yağ ağırlığı (%)	ESR
p değeri	0.053*	0.053*	0.061*	0.031	0.043
r değeri	0.570	0.570	0.555	0.621	0.592

HOMA-IR: The homeostatic model assessment-insulin resistance, QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index, EWL: Excess Weight Loss (Fazlalık kilo kaybı)

(*)p >0.050 ve istatistiksel olarak anlamsızdır. Ancak anlamlılık sınırına yakın olmaları ve numerik olarak eğilim saptanması nedeniyle sunulmuştur.

4.4. Glukoz metabolizmasındaki değişim

Başlangıçtaki tip 2 diyabet sıklığı prebiyotik grubunda %14.3 (n=2), kontrol grubunda %25 (n=4) olarak saptanmıştır. Her iki grubun HbA1c değerleri takip süresince düşüş göstermiş ancak aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır. Kontrol grubundaki düşüş oranı ise prebiyotik grubundan daha yüksek olup, anlamlı değildir. Grupların operasyondan önce ve sonraki HbA1c değişimleri Tablo 4.8’de özetlenmiştir.

Tablo 4-8: Prebiyotik ve kontrol gruplarının operasyon öncesi ve sonrasındaki HbA1c düzeyleri

Parametre	Prebiyotik grubu			Kontrol grubu			p değeri
	Pre operatif (n=13)	3.ay (n=11)	6.ay (n=12)	Pre operatif (n=14)	3.ay (n=15)	6.ay (n=14)	
HbA1c (%)	5.77 ± 1.06	5.33± 0.52	4.96 ± 0.33	6.15 ± 0.65	5.18 ± 0.49	5.07± 0.40	AD* AD** AD***

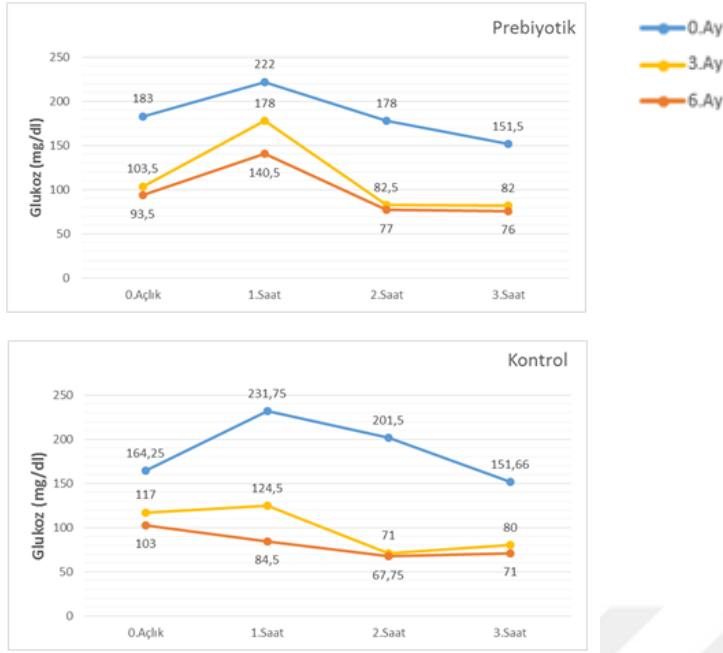
Preoperatif: Operasyondan önce, HbA1c: Glycated hemoglobin (Glikozillenmiş hemoglobin), AD: Anlamli Değil (p > 0.050)

(*) : Prebiyotik ve kontrol grubunun preoperatif parametreleri için karşılaştırma p değeri

(**) : Prebiyotik ve kontrol grubunun postop. 3. ay parametreleri için karşılaştırma p değeri

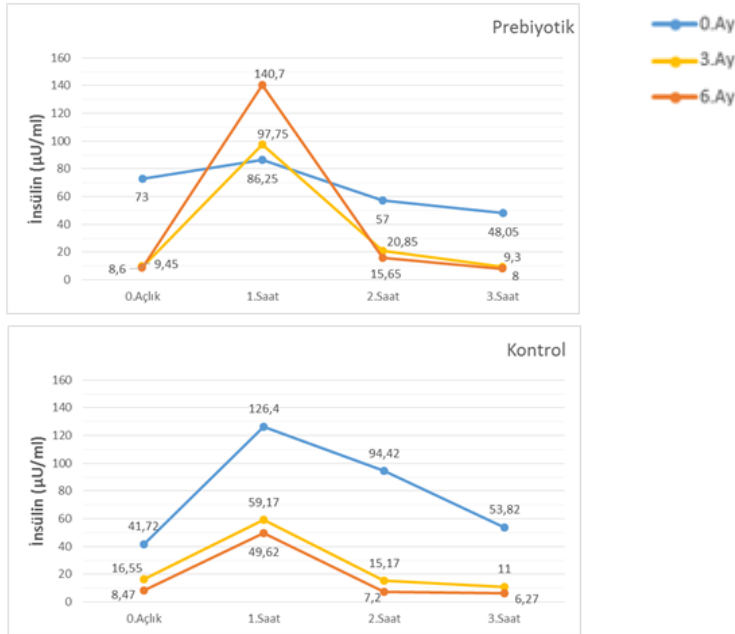
(***) : Prebiyotik ve kontrol grubunun postop. 6. ay parametreleri için karşılaştırma p değeri

Çalışma katılımcılarına başlangıçta ve operasyondan 6 ay sonra 3 saatlik mikst meal (karışık öğün testi) uygulanmıştır. Prebiyotik ve kontrol gruplarının açlık, 1, 2 ve 3. saat glukoz ve insülin değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. Başlangıç ve operasyondan sonraki 3 ve 6. ay glukoz ve insülin değerleri Şekil 4.5 ve Şekil 4.6’da gösterilmiştir. Morbid ve süper obez gruplarının operasyondan önce ve sonra açlık, 1, 2 ve 3. saat glukoz değerleri arasında fark bulunmazken, süper obez grubunun operasyondan önce ve 3. aydaki açlık insülin değerleri morbid obez grubundan yaklaşık 1.5 kat yüksek bulunmuştur. Grupların glukoz ve insülin değişimleri Şekil 4.7 ve Şekil 4.8’de gösterilmiştir.



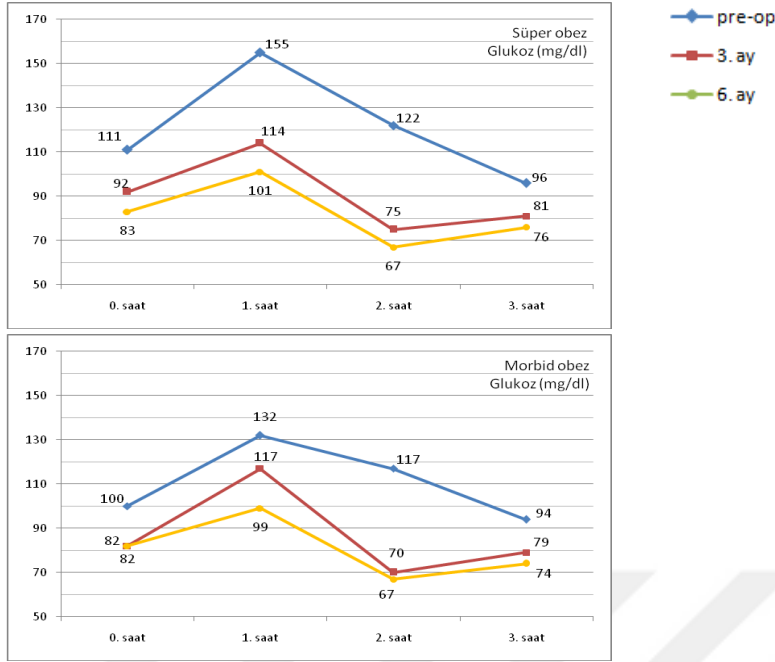
Şekil 4-5: Prebiyotik ve kontrol gruplarının, operasyondan önce ve sonra yapılan 3 saatlik karışık öğün testindeki glukoz değişimleri

Prebiyotik ve kontrol gruplarının operasyondan önce ve sonraki **açlık ve 3 saatlik tokluk glukoz** değerleri Mann Whitney U test ile karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadığı görülürken; grup içi değişimlerin Wilcoxon signed rank test ile değerlendirmesinde, her iki grupta da başlangıca göre istatistiksel açıdan anlamlı azalma olduğu gözlenmiştir.



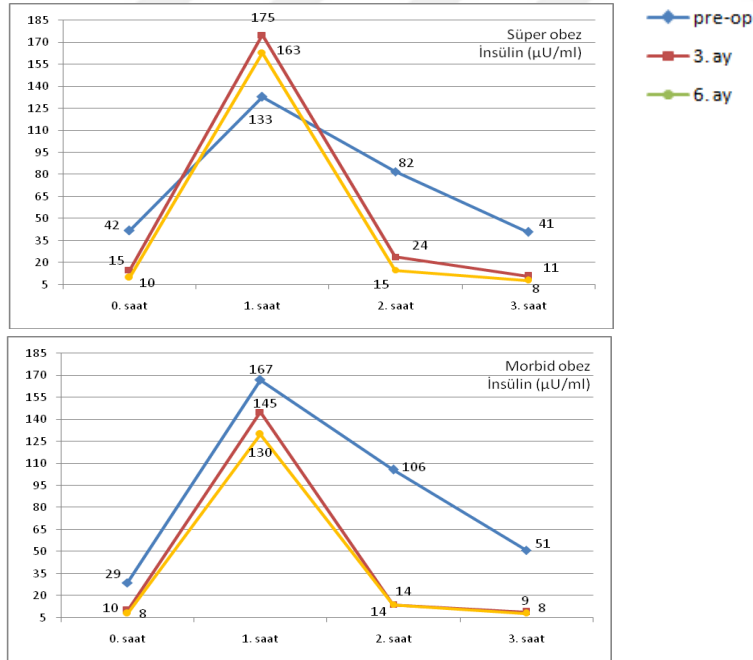
Şekil 4-6: Prebiyotik ve kontrol gruplarının operasyon öncesi ve sonrası yapılan 3 saatlik karışık öğün testindeki insülin değişimleri

Prebiyotik ve kontrol gruplarının operasyondan önce ve sonraki **açlık ve 3 saatlik tokluk insülin** değerleri Mann Whitney U test ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadığı görülürken; grup içi değişimlerin Wilcoxon signed rank test ile değerlendirmesinde 0-3 aylık ve 0-6 aylık dönemlerde 1.saat tokluk insulin düzeylerinde prebiyotik grubunda artış olurken, kontrol grubunda azalma olduğu gözlenmiştir.



Şekil 4-7: Morbid ve süper obez gruplarının operasyon öncesi ve sonrası yapılan 3 saatlik karışık öğün testindeki glukoz değişimleri

Morbid ve süper obez gruplarının operasyondan önce ve sonraki **açlık ve 3 saatlik tokluk glukoz düzeyleri** Mann Whitney U test ile karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür.



Şekil 4-8: Morbid ve süper obez gruplarının operasyon öncesi ve sonrası yapılan 3 saatlik karışık öğün testindeki insülin değişimleri

Morbid ve süper obez gruplarının operasyondan önce ve sonraki **açlık ve 3 saatlik tokluk insülin** değerleri Mann Whitney U test ile karşılaştırıldığında, operasyondan önceki ve 3. aydaki açlık insülin değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunduğu ve süper obez grubunda yaklaşık 1.5 kat daha yüksek olduğu gözlenmiştir (sırasıyla preoperatif ve 3. ay açlık insülin için fark $p=0.028$ ve $p=0.025$).

Glukoz ve insülin için 0-3 aylık ve 0-6 aylık dönemlerde hesaplanan eğri altında kalan alanlar (Area Under Curve, AUC) düşüş eğiliminde olup, kontrol grubundaki düşüş oranı prebiyotik grubundan daha yüksek bulunmuştur. Grupların operasyondan önce ve sonra glukoz ve insülin için hesaplanan AUC değişimleri Tablo 4.9 ve Şekil 4.9’da sunulmuştur.

Tablo 4-9: Prebiyotik ve kontrol gruplarının operasyon öncesi ve sonrası glukoz ve insülin için hesaplanan AUC değerleri

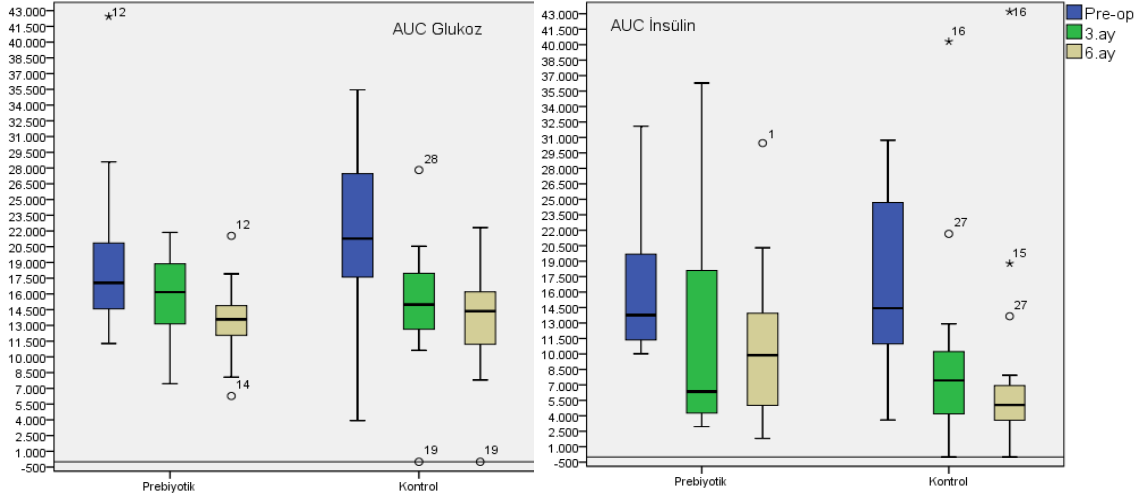
Parametre	Prebiyotik grubu			Kontrol grubu			p değeri
	Pre operatif (n=9)	3.ay (n=9)	6.ay (n=9)	Pre operatif (n=9)	3.ay (n=8)	6.ay (n=8)	
AUC Glukoz	19437.85 ± 8253.7	15657.85 ± 4063.9	13506.42 ± 3792.3	21671.25 ± 8001.1	15015.00 ± 5796.7	13535.62± 4872.2	AD* AD** AD***
AUC İnsülin	16607.57 ± 7115.9	12216.85 ±11007.5	10820.78 ± 7675.9	16366.50 ± 8041.1	9446.62 ± 9687.8	8136.75 ±10422.	AD* AD** AD***

Preoperatif: Operasyondan önce, AUC: Area Under Curve (Eğri altında kalan alan), AD: Anlamlı Değil (p> 0.050)

(*) : Prebiyotik ve kontrol grubunun preoperatif parametreleri için karşılaştırma p değeri

(**) : Prebiyotik ve kontrol grubunun postop. 3. ay parametreleri için karşılaştırma p değeri

(***) : Prebiyotik ve kontrol grubunun postop. 6. ay parametreleri için karşılaştırma p değeri



Şekil 4-9: Prebiyotik ve kontrol gruplarının operasyon öncesi ve sonrası glukoz ve insülin için hesaplanan AUC değerleri

AUC glukoz değerlerinin Wilcoxon signed rank test ile operasyon öncesi ve sonrası karşılaştırmasında Prebiyotik grubunun 0-6 aylık dönemdeki $p=0.002$ ve $Z: -3.107$; kontrol grubunun $p=0.003$ ve $Z: -2.947$ bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmasa da kontrol grubunda 0-6 aylık dönemdeki azalma, prebiyotik grubundan %7 daha fazladır.

AUC insülin değerlerinin Wilcoxon signed rank test ile operasyon öncesi ve sonrası karşılaştırmasında prebiyotik grubunun 0-6 aylık dönemdeki $p=0.019$ ve $Z: -2.354$; kontrol grubunun $p=0.007$ ve $Z: -2.689$ bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmasa da kontrol grubunda 0-6 aylık dönemdeki azalma, prebiyotik grubundan %15 daha fazladır.

AUC: Area Under Curve (Eğri altında kalan alan)

İnsülin rezistansını değerlendirmek için hesapladığımız HOMA-IR değerleri her iki grupta da düşme eğiliminde olmuştur ancak aralarında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. HOMA- β değerleri her iki grupta da düşme eğilimindedir. 0-6 ay döneminde prebiyotik grubundaki düşüş, kontrol grubundan yaklaşık 9 kat daha fazladır ancak istatistiksel anlamlılığı bulunmamaktadır. QUICKI değerleri her iki grupta da yükselme eğiliminde olup aralarında anlamlı fark bulunmamaktadır. Grupların operasyondan önce ve sonraki verilerine göre hesaplanan HOMA-IR, HOMA- β ve QUICKI sonuçları ve gruplar arası fark p değerleri Tablo 4.10'da özetlenmiştir.

Tablo 4-10: Prebiyotik ve kontrol gruplarının operasyondan önce ve sonra HOMA-IR, HOMA- β ve QUICKI sonuçları

Parametre	Prebiyotik grubu			Kontrol grubu			p değeri
	Pre operatif (n=14)	3.ay (n=14)	6.ay (n=14)	Pre operatif (n=16)	3.ay (n=16)	6.ay (n=16)	
HOMA-IR	9.70 $\pm$ 10.04	2.24 $\pm$ 1.25	1.93 $\pm$ 1.20	9.58 $\pm$ 5.28	3.15 $\pm$ 2.49	1.83 $\pm$ 1.10	AD* AD** AD***
HOMA-β	531.05 $\pm$ 394.89	117.52 $\pm$ 373.59	194.74 $\pm$ 95.75	409.09 $\pm$ 278.63	105.27 $\pm$ 543.51	377.15 $\pm$ 593.39	AD* AD** AD***
QUICKI	0.29020 $\pm$ 0.02	0.34888 $\pm$ 0.03	0.35772 $\pm$ 0.02	0.28365 $\pm$ 0.01	0.33797 $\pm$ 0.03	0.35811 $\pm$ 0.02	AD* AD** AD***

Preoperatif: Operasyondan önce, HOMA-IR: The homeostatic model assessment- insulin resistance, HOMA- β : The Homeostasis Model Assessment-beta cell function, QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index, AD: Anlamlı Değil (p >0.050)

(*) : Prebiyotik ve kontrol grubunun preoperatif parametreleri için karşılaştırma p değeri

(**) : Prebiyotik ve kontrol grubunun postop. 3. ay parametreleri için karşılaştırma p değeri

(***) : Prebiyotik ve kontrol grubunun postop. 6. ay parametreleri için karşılaştırma p değeri

4.5. İnkretin hormonlardaki değişim

Grupların operasyondan önce ve sonra yapılan öğün testlerinde açlık ve 1. saat tokluk PYY ve GLP-1 düzeylerindeki değişimler Prebiyotik ve kontrol grupları için Tablo 4.11 ve 4.12’de, Morbid ve süper obez grupları için Tablo 4.13 ve 4.14’de özetlenmiştir.

Prebiyotik ve kontrol gruplarının açlık GLP-1 değerlerinin hem 0-3 aylık, hem de 0-6 aylık dönemlerinde azaldığı gözlenmiştir. İki grubun 3. ve 6. aylarda ölçülen değerleri arasındaki fark anlamlıdır. 0-6 ay arası toplam azalma oranı ise kontrol grubunda daha yüksek olup fark anlamlı değildir.

Tablo 4-11: Prebiyotik ve kontrol gruplarının operasyondan önce ve sonra açlık ve 1. saat tokluk PYY değerleri

	Prebiyotik grubu			Kontrol grubu			p değeri
Parametre	Pre operatif	3.ay	6.ay	Pre operatif	3.ay	6.ay	
Açlık	(n=14)	(n=14)	(n=14)	(n=14)	(n=16)	(n=16)	AD* AD** AD***
PYY	96.34	220.89	246.87	84.13	241.09	233.76	
(pg/ml)	±120.1	±296.2	±526.1	±108.8	±639.2	±516.6	
1.saat	(n=10)	(n=12)	(n=14)	(n=10)	(n=14)	(n=16)	AD* AD** 6.ay p=0.070°
tokluk	107.21	645.73	527.44	78.97	485.41	287.39	
PYY	±135.2	±439.2	±450.7	±68.7	±397.2	±223.5	
(pg/ml)							

Tablo 4-12: Prebiyotik ve kontrol grublarının operasyondan önce ve sonra açlık ve 1. saat tokluk GLP-1 değerleri

	Prebiyotik grubu			Kontrol grubu			p değeri
Parametre	Pre operatif	3.ay	6.ay	Pre operatif	3.ay	6.ay	
Açlık	(n=14)	(n=14)	(n=14)	(n=14)	(n=16)	(n=16)	AD* 3.ay p=0.033 6.ay p=0.027
GLP-1	69.04	43.47	38.31	55.10	30.00	21.40	
(pM)	±32.9	±20.1	±27.4	±23.2	±12.3	±8.9	
1.saat	(n=10)	(n=12)	(n=14)	(n=10)	(n=14)	(n=16)	AD* AD** 6.ay p=0.005
tokluk	80.92	121.00	113.19	73.57	96.63 ±	77.14	
GLP-1	±19.9	±44.7	±37.5	±23.7	29.5	±28.0	
(pM)							

Preoperatif: Operasyondan önce, PYY: Polypeptid Y, GLP-1: Glucagone Like Peptid-1, AD: Anlamlı Değil (p > 0.050)

(*) : Prebiyotik ve kontrol gruplarının preoperatif parametreleri için karşılaştırma p değeri

(**) : Prebiyotik ve kontrol gruplarının postop. 3. ay parametreleri için karşılaştırma p değeri

(***) : Prebiyotik ve kontrol gruplarının postop. 6. ay parametreleri için karşılaştırma p değeri

Tablo 4-13: Morbid obez ve süper obez gruplarının operasyondan önce ve sonra açlık ve 1. saat tokluk PYY değerleri

Parametre	Morbid obez grubu			Süper obez grubu			p değeri
	Pre operatif	3.ay	6.ay	Pre operatif	3.ay	6.ay	
Açlık PYY (pg/ml)	(n=14) 45.79 ±54.0	(n=16) 86.35 ±112.3	(n=16) 80.64 ±58.8	(n=14) 134.68 ±138.5	(n=14) 397.74 ±699.4	(n=14) 421.87 ±716.9	Preop p=0.002 AD** AD***
1.saat tokluk PYY (pg/ml)	(n=12) 56.39 ±36.1	(n=14) 415.67 ±285.9	(n=16) 310.36 ±173.2	(n=8) 148.14 ±149.4	(n=12) 727.10 ±490.7	(n=14) 501.19 ±488.2	Preop p=0.039 AD** AD***

Tablo 4-14: Morbid obez ve süper obez gruplarının operasyondan önce ve sonra açlık ve 1. saat tokluk GLP-1 değerlerinin karşılaştırması

Parametre	Prebiyotik grubu			Kontrol grubu			p değeri
	Pre operatif	3.ay	6.ay	Pre operatif	3.ay	6.ay	
Açlık GLP-1 (pM)	(n=14) 64.95 ±31.8	(n=16) 38.17 ±19.4	(n=16) 27.56 ±14.1	(n=14) 59.18 ±26.4	(n=14) 34.13 ±15.4	(n=14) 31.27 ±27.7	AD* AD** AD***
1.saat tokluk GLP-1 (pM)	(n=12) 78.99 ±20.0	(n=14) 114.54 ±43.4	(n=16) 94.83 ±34.1	(n=8) 74.61 ± 25.0	(n=12) 100.11 ±32.1	(n=14) 92.97 ±41.3	AD* AD** AD***

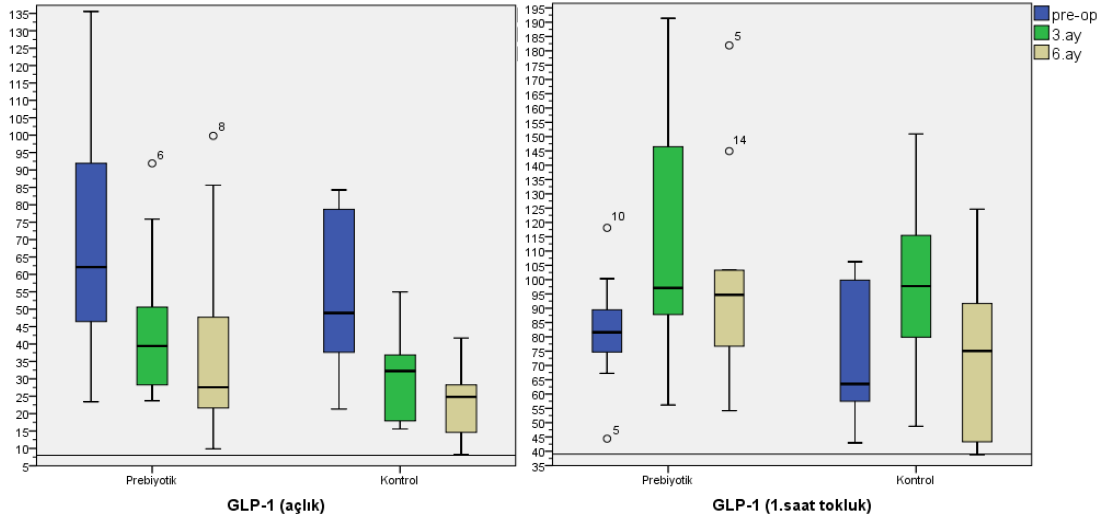
Preoperatif: Operasyondan önce, PYY: Polypeptid Y, GLP-1: Glucagone Like Peptid-1, AD: Anlamlı Değil (p > 0.050)

(*) : Morbid ve süper obez gruplarının preoperatif parametreleri için karşılaştırma p değeri

(**) : Morbid ve süper obez gruplarının postop. 3. ay parametreleri için karşılaştırma p değeri

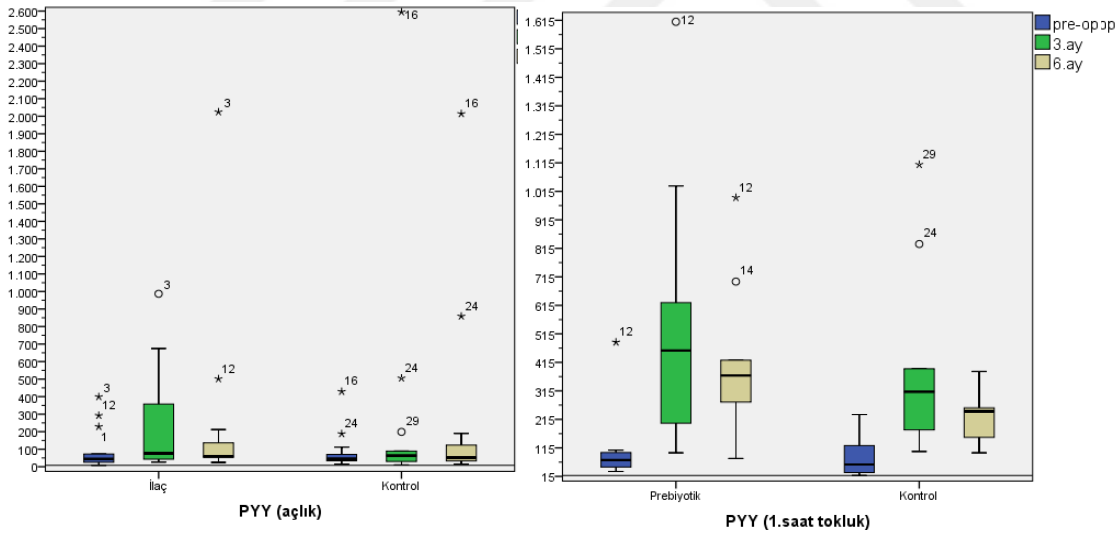
(***) : Morbid ve süper obez gruplarının postop. 6. ay parametreleri için karşılaştırma p değeri

Her grubun açlık ve 1. saat tokluk GLP-1 ve PYY düzeylerinin grup içinde 3. ve 6. aydaki değişimi karşılaştırıldığında, prebiyotik grubunun açlık PYY düzeylerinin hem 3. hem de 6. ayda anlamlı değişiklik gösterdiği, kontrol grubundaki değişimin anlamlı olmadığı gözlenmiştir. Bu karşılaştırmalar Şekil 4.10 ve 4.11’de gösterilmiştir.



Şekil 4-10: Prebiyotik ve kontrol gruplarında operasyondan önce ve sonra GLP-1 düzeyleri

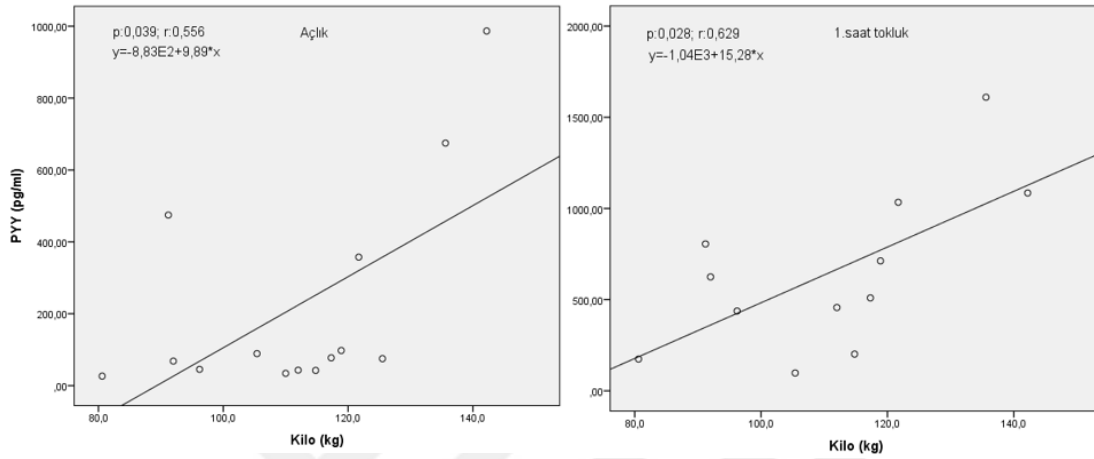
0-3 aylık ve 0-6 aylık dönemlerde grup içi açlık GLP-1 değişiminin Wilcoxon signed rank test ile karşılaştırmasında; Prebiyotik grubunun 0-3 ay $p=0.006$ ve $Z: -2.731$; 0-6 ay $p=0.005$ ve $Z: -2.794$; Kontrol grubunun 0-3ay $p=0.001$ ve $Z: -3.296$; 0-6 ay $p=0.001$ ve $Z: -3.233$ bulunmuştur. 0-3 aylık ve 0-6 aylık dönemlerde grup içi 1.saat tokluk GLP-1 değişiminin Wilcoxon signed rank test ile karşılaştırmasında; Prebiyotik grubunun 0-3 ay $p=0.214$ ve $Z: -1.244$; 0-6 ay $p=0.139$ ve $Z: -1.478$; Kontrol grubunun 0-3 ay $p=0.037$ ve $Z: -2.090$; 0-6 ay $p=0.878$ ve $Z: -0.153$ bulunmuştur.



Şekil 4-11: Prebiyotik ve kontrol gruplarında operasyondan önce ve sonra PYY düzeyleri

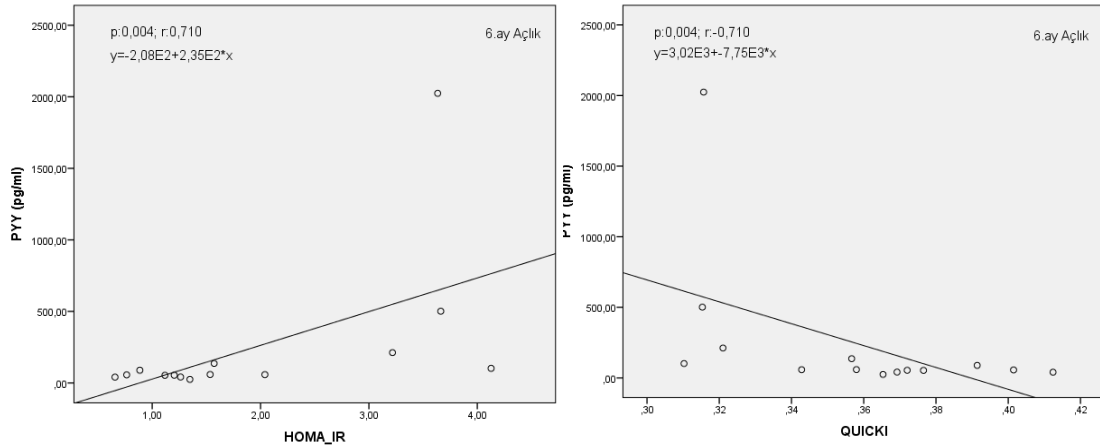
0-3 aylık ve 0-6 aylık dönemlerde grup içi açlık PYY değişiminin Wilcoxon signed rank test ile karşılaştırmasında; Prebiyotik grubunun 0-3 ay $p=0.002$ ve $Z: -3.040$; 0-6 ay $p=0.011$ ve $Z: -2.542$; Kontrol grubunun 0-3ay $p=0.300$ ve $Z: -1.036$; 0-6 ay $p=0.326$ ve $Z: -0.982$ bulunmuştur. 0-3 aylık ve 0-6 aylık dönemlerde grup içi 1.saat tokluk PYY değişiminin Wilcoxon signed rank test ile karşılaştırmasında; Prebiyotik grubunun 0-3 ay $p=0.011$ ve $Z: -2.547$; 0-6 ay $p=0.007$ ve $Z: -2.701$; Kontrol grubunun 0-3 ay $p=0.005$ ve $Z: -2.803$; 0-6 ay $p=0.009$ ve $Z: -2.599$ bulunmuştur.

Prebiyotik grubundaki hastaların 3. aydaki kilo değerleri, PYY'nin 3. aydaki açlık ve 1. saat tokluk değerleriyle pozitif korelasyon göstermektedir. Benzer korelasyona kontrol grubunda rastlanmamıştır. Prebiyotik grubunda 3. ayda gözlenen bu korelasyon Şekil 4.12'de gösterilmiştir.



Şekil 4-12: Prebiyotik grubunun 3. ay açlık ve tokluk PYY ile 3. ay kilo değerleri arasındaki korelasyon

Prebiyotik grubunda 6. ayda ölçülen açlık PYY'nin, 6. aydaki verilerle hesaplanan HOMA-IR ile pozitif ($p = 0.004$), 6. ayda hesaplanan QUICKI değeri ile negatif ($p = 0.004$) korelasyon gösterdiği tespit edilmiş ve bu korelasyon kontrol grubunda gözlenmemiştir. Prebiyotik grubunda 6. ayda gözlenen bu korelasyonlar Şekil 4.13'de gösterilmiştir.



Şekil 4-13: Prebiyotik grubunun 6. ay açlık PYY ile HOMA-IR ve QUICKI değerleri arasındaki korelasyon

Her iki grupta da PYY ve GLP-1'in açlıktan 1. saat tokluk düzeylerine yükselme oranlarının (%) (açlıktan→1. saatteki tokluk değerlerine yükselme oranları: ΔPYY_{0_1sa} ve $\Delta GLP-1_{0_1sa}$), operasyondan sonra başlangıca göre anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir. Artışların 0-3 aylık dönemde hızlı olduğu, 3-6. aylık dönemde ise gerileyerek, 3. aydaki değerlerinden daha az, ancak başlangıçtan daha yüksek olacak şekilde gerçekleştiği görülmüştür.

Prebiyotik grubunda $\Delta GLP-1_{0_1sa}$ için gözlenen artış, kontrol grubuna göre hem 3. ay hem de 6. ayda daha fazla olsa da, aradaki fark anlamsız bulunmuştur. Benzer şekilde prebiyotik grubundaki ΔPYY_{0_1sa} için gözlenen artış kontrol grubundan daha fazla olmakla birlikte, gruplar arasında 6. aydaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür. Gözlenen değişiklikler Tablo 4-15'de özetlenmiştir.

Tablo 4-15: Uyarılmış GLP-1 ve PYY cevaplarının karşılaştırılması

	Prebiyotik grubu			Kontrol grubu			p değeri
Parametre	Pre operatif	3.ay	6.ay	Pre operatif	3.ay	6.ay	
$\Delta\text{GLP-1}_{0_1\text{sa}}$	(n=14)	(n=14)	(n=14)	(n=14)	(n=16)	(n=16)	AD*
(%)	18	81	75	17	67	56	AD**
	± 16	± 41	± 49	± 21	± 28	± 28	AD***
$\Delta\text{PYY}_{0_1\text{sa}}$	(n=10)	(n=12)	(n=14)	(n=10)	(n=14)	(n=16)	AD*
(%)	45	379	281	24	213	54	AD**
	± 59	± 270	± 233	± 44	± 446	± 326	6.ay p=0.039

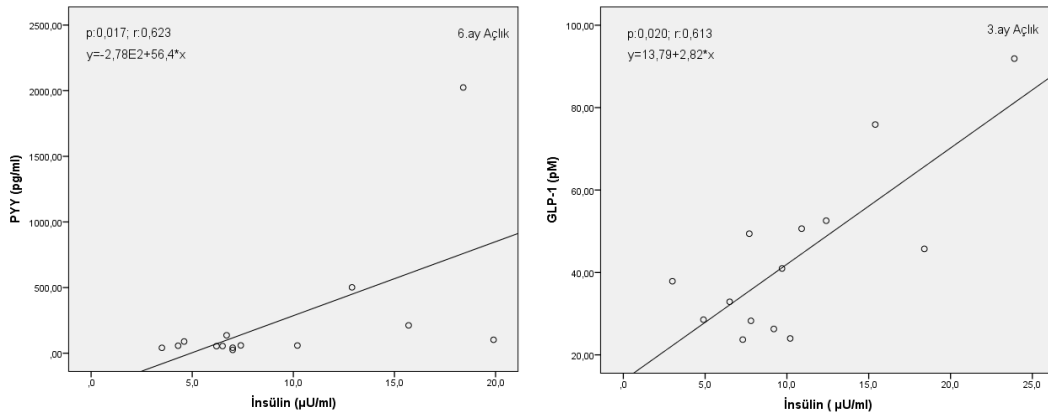
Preoperatif: Operasyondan önce, PYY: Polipeptid Y, GLP-1: Glucagone Like Peptid-1, AD: Anlamlı Değil (p > 0.050)

(*) : Prebiyotik ve kontrol grubunun preoperatif parametreleri için karşılaştırma p değeri

(**) : Prebiyotik ve kontrol grubunun postop. 3. ay parametreleri için karşılaştırma p değeri

(***) : Prebiyotik ve kontrol grubunun postop. 6. ay parametreleri için karşılaştırma p değeri

Prebiyotik grubunun 3. aydaki açlık GLP-1 konsantrasyonu ile 3. aydaki açlık insülini arasında ve 6. aydaki açlık PYY konsantrasyonu ile 6. aydaki açlık insülin düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunduğu gözlenmiştir. Bu korelasyonların grafikleri Şekil 4.14’de gösterilmiştir.

**Şekil 4-14: Prebiyotik grubunun 3. ay açlık GLP-1 ile 3. ay açlık insülini ve 6. ay açlık PYY ile 6. ay açlık insülini arasındaki korelasyonlar**

4.6. İnflamatuvar belirtiçerlerdeki değışim

Hastaların hsCRP düzeylerindeki değışim iki grup arasında özellikle ilk 3 ayda farklılıklar göstermektedir; prebiyotik grubunda azalma olurken, kontrol grubunda %3.65’lik bir artış gözlenmiştir. Grupların 3. ay değeri arasındaki fark anlamlılık sınırına yakındır ($p= 0.065$). 6. ayda bu farkın ortadan kalktığı ve prebiyotik grubundaki hsCRP değeri kontrol grubundan daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Her iki grupta da hastaların sedimantasyon (ESR) düzeyleri 0-3 aylık ve 0-6 aylık dönemlerde azalmıştır. Prebiyotik grubunda gözlenen azalma oranı kontrol grubundan daha yüksektir ancak fark anlamlı değildir (sırasıyla prebiyotik ve kontrol gruplarında 0-3 aylık ve 0-6 aylık dönemlerde %27 ve %29’a karşın %5 ve %19).

IL-6 düzeyleri 0-3 aylık dönemde prebiyotik grubunda artmış, kontrol grubunda azalmıştır. Her iki grubun da 3. ve 6. ayda ulaştığı değeri arasında anlamlı fark bulunmamaktadır. İnflamatuvar belirtiçerlerde gözlenen değışimlerin karşılaştırması Tablo 4.16 ve Şekil 4.15’de sunulmuştur.

Tablo 4-16: Prebiyotik ve kontrol grubunun inflamatuvar belirtiçerlerinin operasyondan önce ve sonra karşılaştırması

Parametre	Prebiyotik grubu			Kontrol grubu			p değeri
	Pre operatif	3.ay	6.ay	Pre operatif	3.ay	6.ay	
hsCRP	(n=14)	(n=14)	(n=13)	(n=15)	(n=16)	(n=15)	AD*
	8.15 ± 5.5	3.87 ± 3.1	2.97 ± 3.4	12.6 ± 8.3	13.06 ± 18.2	4.1 ± 2.2	3.ay p=0.065 AD***
ESR	(n=14)	(n=14)	(n=14)	(n=16)	(n=16)	(n=15)	AD*
	30.78 ± 18.1	22.42 ± 13.9	21.92 ± 12.4	28.31 ± 12.3	26.93 ± 18.0	22.93 ± 14.1	AD** AD***
IL-6	(n=14)	(n=14)	(n=14)	(n=15)	(n=16)	(n=16)	AD*
	3.97 ± 5.0	4.24 ± 6.2	2.87 ± 5.5	6.30 ± 7.1	5.18 ± 4.5	3.82 ± 4.6	AD** AD***

Preoperatif: Operasyondan önce, hsCRP: High sensitivity C-reactive protein, ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, IL-6: İnterlökün 6, AD: Anlamlı Değil ($p > 0.050$)

(*) : Prebiyotik ve kontrol grubunun preoperatif parametreleri için karşılaştırma p değeri

(**) : Prebiyotik ve kontrol grubunun postop. 3. ay parametreleri için karşılaştırma p değeri

(***) : Prebiyotik ve kontrol grubunun postop. 6. ay parametreleri için karşılaştırma p değeri

Morbid ve süper obez gruplarının inflamatuvar belirteçlerde gözlenen değişimlerin karşılaştırması Tablo 4.17'de sunulmuştur.

Tablo 4-17: Morbid ve süper obez gruplarının inflamatuvar belirteçlerinin operasyondan önce ve sonra karşılaştırması

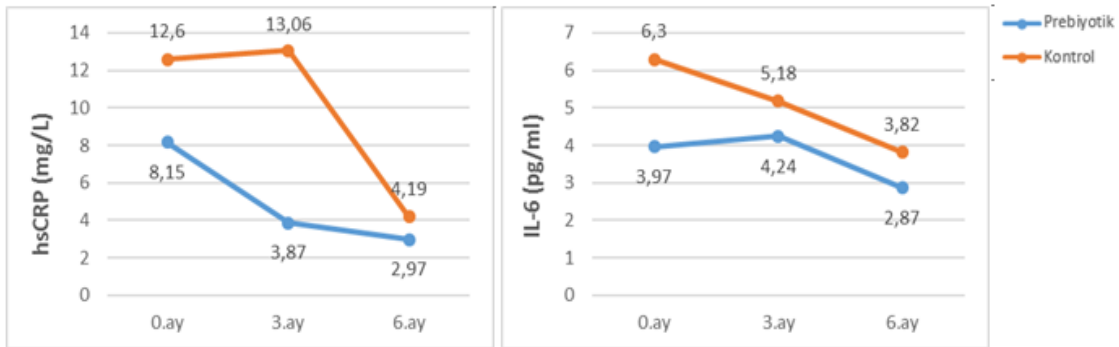
Paramtre	Morbid obez grubu			Süper obez grubu			p değeri
	Pre operatif	3.ay	6.ay	Pre operatif	3.ay	6.ay	
hsCRP	(n=15)	(n=16)	(n=14)	(n=14)	(n=14)	(n=14)	0.085
	8.35	10.09	2.55	12.72	7.26	4.70	AD**
	± 6.5	± 18.9	± 2.6	± 7.6	± 5.0	± 2.8	0.019
ESR	(n=16)	(n=16)	(n=15)	(n=14)	(n=14)	(n=14)	0.009
	22.75	20.75	17.53	37.14	29.50	27.71	0.043
	± 11.6	± 15.2	± 10.8	± 15.1	± 16.3	± 13.7	0.033
IL-6	(n=15)	(n=16)	(n=16)	(n=14)	(n=14)	(n=14)	AD*
	5.63	5.82	4.25	4.68	3.50	2.38	AD**
	± 8.4	± 7.1	± 6.8	± 2.6	± 1.2	± 0.9	0.058

Preoperatif: Operasyondan önce, hsCRP: High sensitivity C-reactive protein, ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, IL-6: İnterlökin 6, AD: Anlamlı Değil ($p > 0.050$)

(*) : Morbid ve süper obez gruplarının preoperatif parametreleri için karşılaştırma p değeri

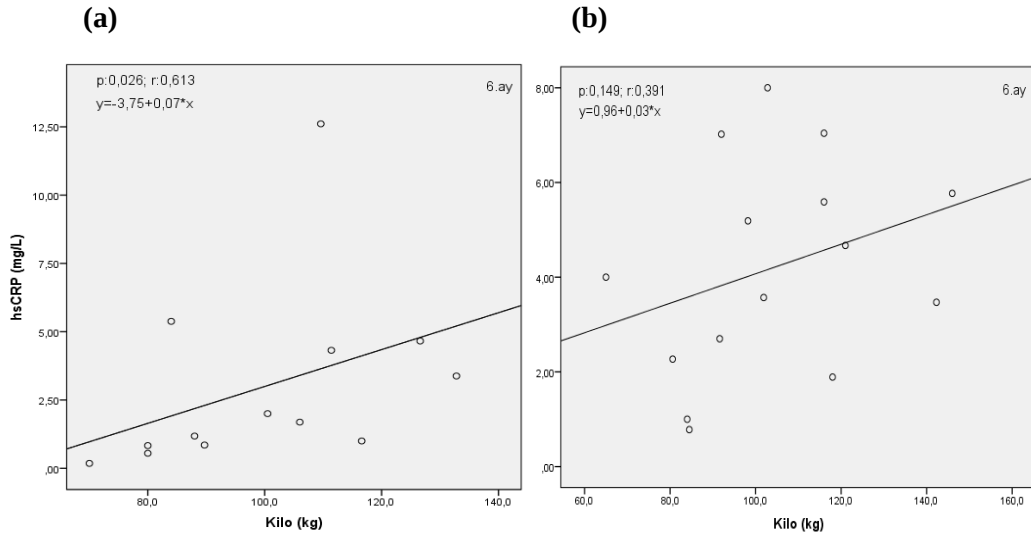
(**) : Morbid ve süper obez gruplarının postop. 3. ay parametreleri için karşılaştırma p değeri

(***) : Morbid ve süper obez gruplarının postop. 6. ay parametreleri için karşılaştırma p değeri

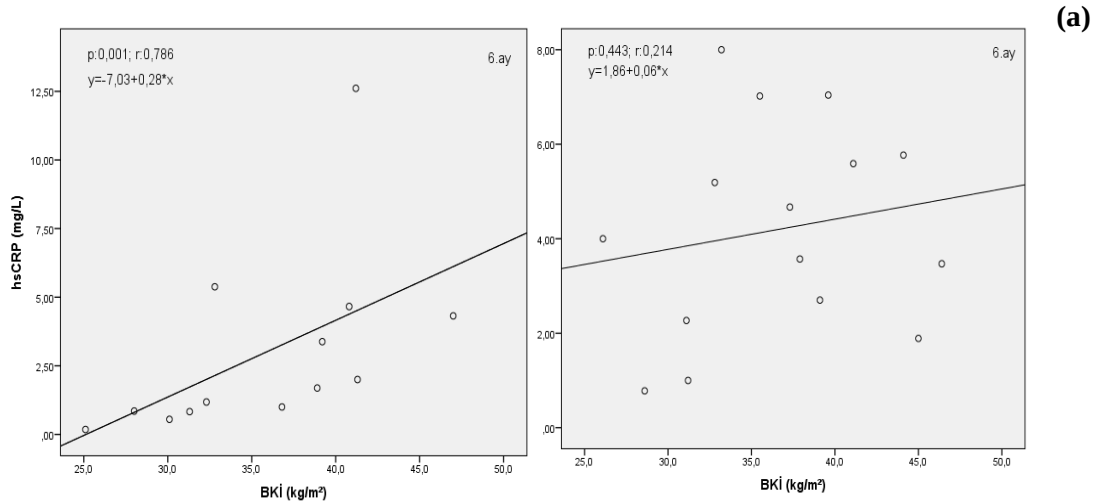


Şekil 4-15: Operasyondan sonra hsCRP ve IL-6'nın değişim grafikleri

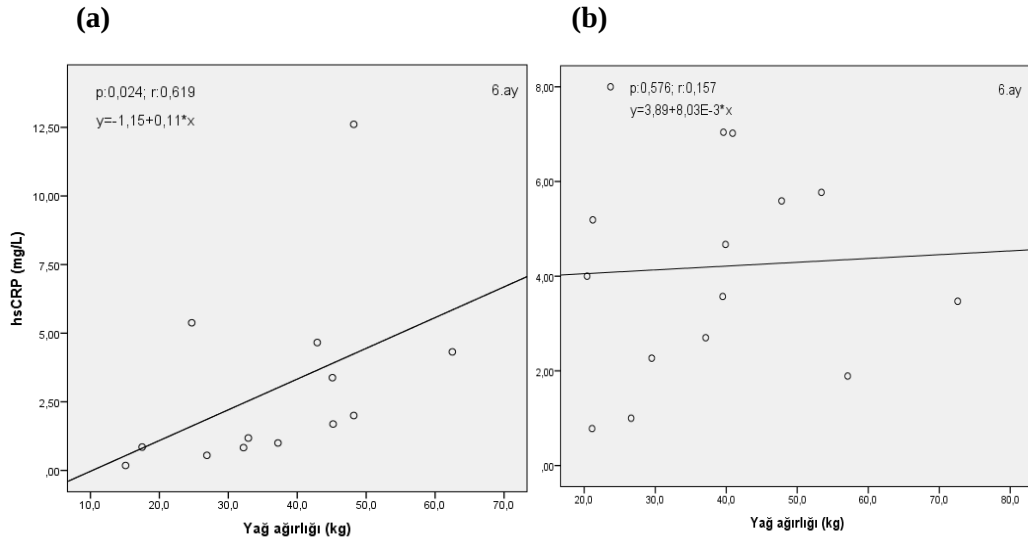
6. aydaki hsCRP düzeyleri ile prebiyotik grubunun 6. aydaki kilo, BKİ ve yağ ağırlığı (kg) değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu, kontrol grubunda ise bu orantının bulunmadığı gözlenmiştir. Korelasyon grafikleri Şekil 4.16, 4.17 ve 4.18’de gösterilmiştir.



Şekil 4-16: Prebiyotik (a) ve kontrol (b) gruplarında 6. aydaki hsCRP’nin, hastaların 6. aydaki kiloları ile korelasyonu



Şekil 4-17: Prebiyotik (a) ve kontrol (b) gruplarında 6. aydaki hsCRP’nin, hastaların 6. ay BKİ değerleri ile korelasyonu



Şekil 4-18: Prebiyotik (a) ve kontrol (b) gruplarında 6. aydaki hsCRP'nin, hastaların 6. aydaki yağ ağırlıkları (kg) ile korelasyonu

4.7. Nutrisyon parametrelerindeki değişim

4.7.1. Vitamin B12 ve Folik Asit düzeylerindeki değişim

Her iki gruptan da 5'er hastanın, operasyondan sonra önerilen i.m. vitamin B12 enjeksiyonunu uygulamadığı tespit edildi. Bu nedenle iki grup arasındaki ve grup içi karşılaştırmaları, enjeksiyon uygulamayan hastalar değerlendirme dışı bırakılarak yapıldı. Operasyondan sonra verilen folik asit replasmanını uygulamayan hasta olmadı. Hastaların operasyondan önce sonraki 3. ve 6. aylardaki vitamin B12 ve folik asit düzeyleri Tablo 4.18'de ve grup karşılaştırması Şekil 4.19'da gösterilmiştir.

Tablo 4-18: Prebiyotik ve kontrol grubunun vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin operasyondan önce ve sonra karşılaştırması

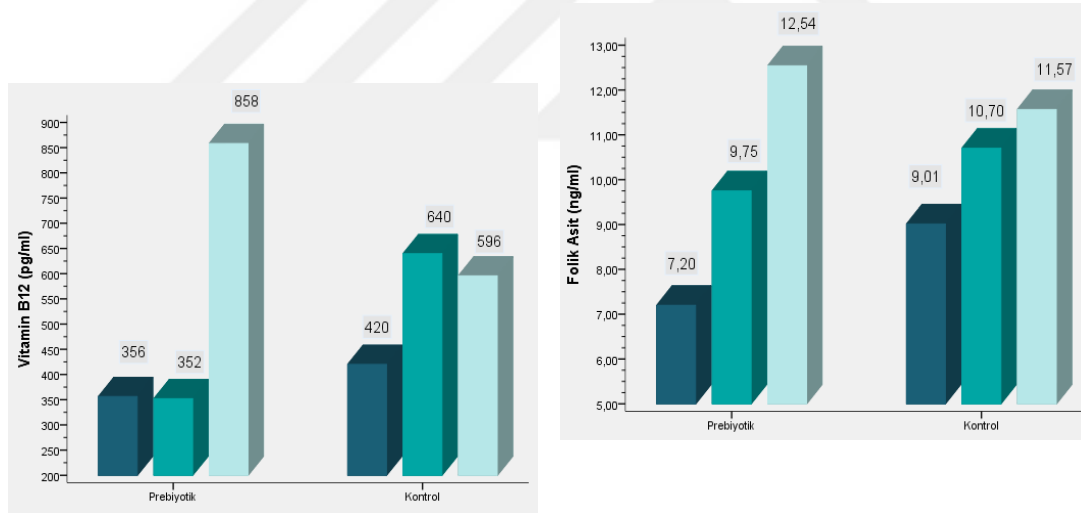
Parametre	Prebiyotik grubu			Kontrol grubu			p değeri
	Pre operatif	3.ay	6.ay	Pre operatif	3.ay	6.ay	
Vitamin B12	(n=9)	(n=9)	(n=9)	(n=11)	(n=11)	(n=11)	AD*
	356.21	352.0	858.30	420.15	639.65	595.70	3.ay
	±110.1	±82.1	±628.09	±171.5	±354.8	±427.0	p=0.014 AD***
Folik asit	(n=14)	(n=14)	(n=14)	(n=16)	(n=16)	(n=16)	AD*
	7.19	9.74	12.54	9.01	10.70	11.56	AD**
	±1.9	±4.8	±5.5	±3.9	±5.5	±6.3	AD***

Preoperatif: Operasyondan önce, AD: Anlamlı Değil ($p > 0.050$)

(*) : Prebiyotik ve kontrol grubunun preoperatif parametreleri için karşılaştırma p değeri

(**) : Prebiyotik ve kontrol grubunun postop. 3. ay parametreleri için karşılaştırma p değeri

(***) : Prebiyotik ve kontrol grubunun postop. 6. ay parametreleri için karşılaştırma p değeri



Şekil 4-19: Operasyondan önce ve sonraki 3. ve 6. aylarda prebiyotik ve kontrol gruplarının Vitamin B12 ve Folik asit değişimleri

Vitamin B12'nin 0-3 aylık ve 0-6 aylık dönemlerde grup içi değişiminin Wilcoxon signed rank test ile karşılaştırmasında; Prebiyotik grubunun 0-3 ay $p = 0.953$ ve $Z = -0.059$; 0-6 ay $p = 0.051$ ve $Z = -1.955$; Kontrol grubunun 0-3 ay $p = 0.075$ ve $Z = -1.788$; 0-6 ay $p = 0.929$ ve $Z = -0.089$ bulunmuştur

Folik asit'in 0-3 aylık ve 0-6 aylık dönemlerde grup içi değişiminin Wilcoxon signed rank test ile karşılaştırmasında; Prebiyotik grubunun 0-3 ay $p = 0.074$ ve $Z = -1.789$; 0-6 ay $p = 0.005$ ve $Z = -2.794$; Kontrol grubunun 0-3 ay $p = 0.093$ ve $Z = -1.681$; 0-6 ay $p = 0.109$ ve $Z = -1.603$ bulunmuştur.

4.7.2. Demir ve Ferritin düzeylerindeki değişim

Çalışmamızda prebiyotik grubundaki 5 hastanın ve kontrol grubundaki 7 hastanın, operasyondan sonra verilen oral demir tabletlerini kullanmadıkları görüldü. Bu nedenle iki grup arasındaki ve grup içi karşılaştırmalar, oral demir tableti almayan hastalar değerlendirme dışı bırakılarak yapıldı. Hastaların operasyondan önce sonraki 3. ve 6. aylardaki demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve ferritin düzeyleri Tablo 4.19'da ve grup karşılaştırması Şekil 4.20'de gösterilmiştir.

Tablo 4-19: Prebiyotik ve kontrol grubunun demir, TDBK ve ferritin düzeylerinin operasyondan önce ve sonra karşılaştırması

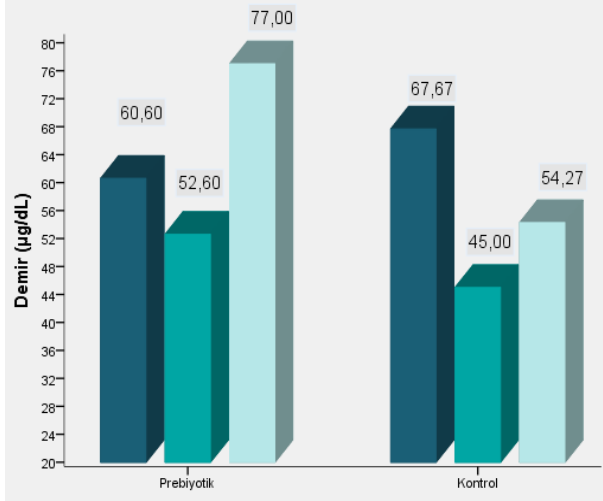
Parametre	Prebiyotik grubu			Kontrol grubu			p değeri
	Pre operatif	3.ay	6.ay	Pre operatif	3.ay	6.ay	
Demir	(n=9)	(n=9)	(n=9)	(n=9)	(n=9)	(n=9)	AD*
	65 ±24	50 ±12	67 ±30	68 ±26	45 ±12	54 ±19	AD** 6.ay p=0.079
TDBK							Preop. p=0.018
	367 ±56	334 ±60	330 ±46	333 ±52	314 ±66	307 ±26	AD** 6.ay p=0.047
Ferritin							Preop. p=0.060
	67 ±54	50 ±48	47 ±46	86 ±55	53 ±41	51 ±40	AD** AD***

Preoperatif: Operasyondan önce, TDBK: Total demir bağlama kapasitesi, AD: Anlamlı Değil (p >0.050)

(*) : Prebiyotik ve kontrol grubunun preoperatif parametreleri için karşılaştırma p değeri

(**) : Prebiyotik ve kontrol grubunun postop. 3. ay parametreleri için karşılaştırma p değeri

(***) : Prebiyotik ve kontrol grubunun postop 6. ay parametreleri için karşılaştırma p değeri



Şekil 4-20: Operasyondan önce ve sonraki 3. ve 6. aylarda prebiyotik ve kontrol gruplarının demir değişimleri

Demirin 0-3 aylık ve 0-6 aylık dönemlerde grup içi değişiminin Wilcoxon signed rank test ile karşılaştırmasında; Prebiyotik grubunun 0-3 ay $p=0.286$ ve $Z:-1.067$; 0-6 ay $p=0.444$ ve $Z:-0.765$; Kontrol grubunun 0-3 ay $p=0.008$ ve $Z:-2.668$; 0-6 ay $p=0.066$ ve $Z:-1.838$ bulunmuştur.

4.7.3. Vitamin D, kalsiyum ve kemik parametrelerindeki değişim

Çalışmamızda prebiyotik grubundaki 1 hastanın ve kontrol grubundaki 2 hastanın, operasyondan sonra verilen oral kalsiyum karbonat+Vitamin D tabletlerini kullanmadıkları görüldü. Bu nedenle iki grup arasındaki ve grup içi karşılaştırmalar, oral kalsiyum karbonat ve Vitamin D tabletlerini almayan hastalar değerlendirme dışı bırakılarak yapıldı. Hastaların operasyondan önce sonraki 3. ve 6. aylardaki vitamin D, kalsiyum, parathormon (PTH), Alkalen fosfataz (ALP) ve 24 saatlik idrar kalsiyumu düzeyleri Tablo 4.20'de ve grup karşılaştırmaları Şekil 4.21, 4.22 ve 4.23'de gösterilmiştir.

Tablo 4-20: Prebiyotik ve kontrol grubunun vitamin D, kalsiyum, PTH, ALP ve 24 saat idrar kalsiyumu düzeylerinin operasyondan önce ve sonra karşılaştırması

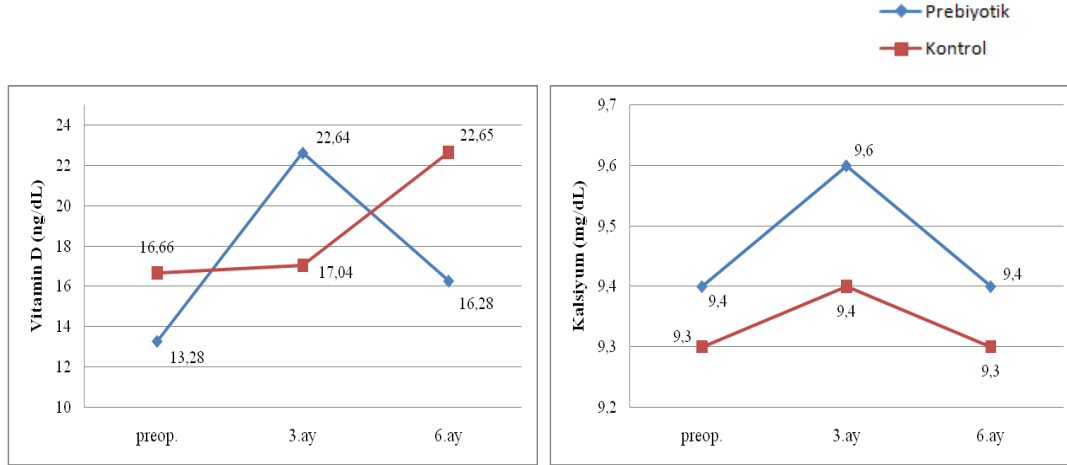
Parametre	Prebiyotik grubu			Kontrol grubu			p değeri
	Pre operatif	3.ay	6.ay	Pre operatif	3.ay	6.ay	
Vitamin D	(n=13)	(n=13)	(n=13)	(n=14)	(n=14)	(n=13)	AD*
	13.28	22.64	16.28	16.66	17.04	22.65	AD**
	±6.98	±9.62	±5.26	±9.75	±8.94	±12.08	AD***
Kalsiyum	(n=13)	(n=13)	(n=13)	(n=14)	(n=14)	(n=14)	AD*
	9.4	9.6	9.4	9.3	9.4	9.3	AD**
	±0.5	±0.4	±0.6	±0.3	±0.4	±0.4	AD***
PTH	(n=13)	(n=13)	(n=13)	(n=14)	(n=14)	(n=14)	AD*
	51	52	49	54	59	58	AD**
	±24	±22	±22	±23	±17	±21	AD***
ALP	(n=13)	(n=13)	(n=13)	(n=14)	(n=14)	(n=14)	AD*
	85	83	84	75	84	90	AD**
	±22	±16	±23	±23	±28	±32	AD***
24saat idrar Ca	(n=12)	(n=11)	(n=13)	(n=11)	(n=13)	(n=13)	AD*
	141	134	133	182	128	128	AD**
	±54	±97	±77	±146	±66	±89	AD***

Preoperatif: Operasyondan önce, , PTH: Parathormon, ALP: Alkalen fosfataz, Ca: Kalsiyum, AD: Anlamlı Değil (p > 0.050)

(*) : Prebiyotik ve kontrol grubunun preoperatif parametreleri için karşılaştırma p değeri

(**) : Prebiyotik ve kontrol grubunun postop. 3. ay parametreleri için karşılaştırma p değeri

(***) : Prebiyotik ve kontrol grubunun postop. 6. ay parametreleri için karşılaştırma p değeri

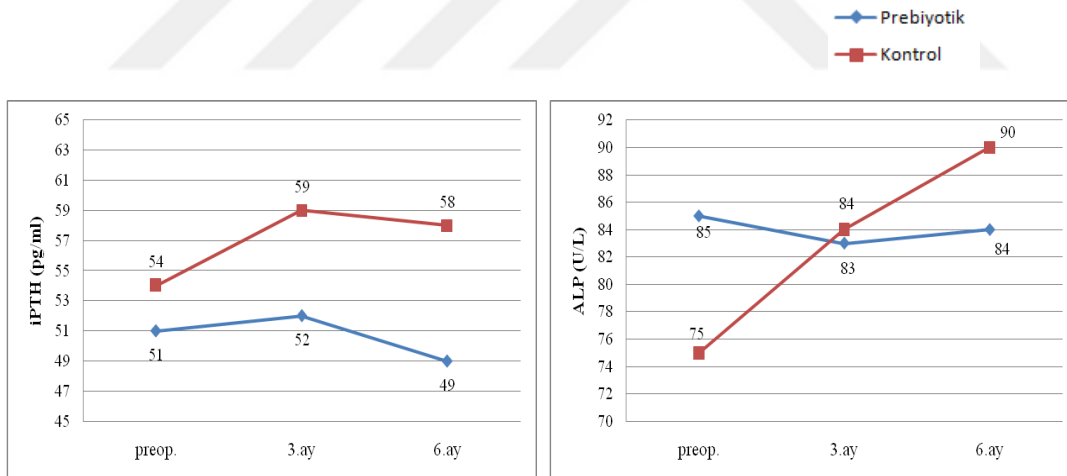


Şekil 4-21: Operasyondan önce ve sonraki 3. ve 6. aylarda prebiyotik ve kontrol gruplarının vitamin D ve kalsiyum düzeylerindeki değişim grafikleri

Grupların 0-3 aylık ve 0-6 aylık dönemlerde kendi içindeki değişimlerini Wilcoxon signed rank test ile karşılaştırdığımızda

Vitamin D için Prebiyotik grubunun 0-3 ay $p = 0.028$ ve $Z = -2.197$; 0-6 ay $p = 0.279$ ve $Z = -1.083$; 3-6. ay $p = 0.064$ ve $Z = -1.852$; Kontrol grubunun 0-3 ay $p = 0.975$ ve $Z = -0.031$; 0-6 ay $p = 0.279$ ve $Z = -1.083$; 3-6. ay $p = 0.308$ ve $Z = -1.020$ bulunmuştur.

Kalsiyum için Prebiyotik grubunun 0-3 ay $p = 0.116$ ve $Z = -1.573$; 0-6 ay $p = 1.000$ ve $Z = 0.000$; 3-6. ay $p = 0.032$ ve $Z = -2.139$ Kontrol grubunun 0-3 ay $p = 0.306$ ve $Z = -1.025$; 0-6 ay $p = 0.574$ ve $Z = -0.562$; 3-6. ay $p = 0.126$ ve $Z = -1.531$ bulunmuştur.

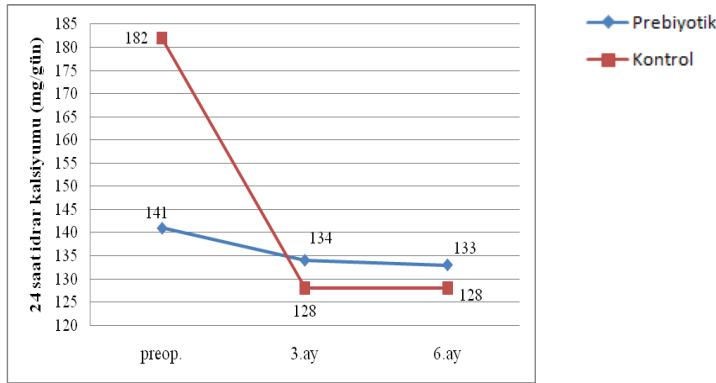


Şekil 4-22: Operasyondan önce ve sonraki 3. ve 6. aylarda prebiyotik ve kontrol gruplarının vitamin D ve kalsiyum düzeylerindeki değişim grafikleri

Grupların 0-3 aylık ve 0-6 aylık dönemlerde kendi içindeki değişimlerini Wilcoxon signed rank test ile karşılaştırdığımızda;

PTH için Prebiyotik grubunun 0-3 ay $p = 0.814$ ve $Z = -0.236$; 0-6 ay $p = 0.883$ ve $Z = -0.210$; 3-6. ay $p = 0.183$ ve $Z = -1.332$; Kontrol grubunun 0-3 ay $p = 0.084$ ve $Z = -1.727$; 0-6 ay $p = 0.432$ ve $Z = -0.785$; 3-6. ay $p = 0.600$ ve $Z = -0.525$ bulunmuştur.

ALP için Prebiyotik grubunun 0-3 ay $p = 0.834$ ve $Z = -0.210$; 0-6 ay $p = 0.610$ ve $Z = -0.510$; 3-6. ay $p = 0.432$ ve $Z = -0.786$ Kontrol grubunun 0-3 ay $p = 0.069$ ve $Z = -1.821$; 0-6 ay $p = 0.016$ ve $Z = -2.417$; 3-6. ay $p = 0.033$ ve $Z = -2.135$ bulunmuştur.



Şekil 4-23: Operasyondan önce ve sonraki 3. ve 6. aylarda prebiyotik ve kontrol gruplarının 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeylerindeki değişim grafikleri

Grupların 0-3 aylık ve 0-6 aylık dönemlerde kendi içindeki değişimlerini Wilcoxon signed rank test ile karşılaştırdığımızda;

24 saatlik idrar Ca için Prebiyotik grubunun 0-3 ay $p=0.185$ ve $Z:-1.327$; 0-6 ay $p=0.754$ ve $Z:-0.314$; 3-6. ay $p=0.646$ ve $Z:-0.459$; Kontrol grubunun 0-3 ay $p=0.169$ ve $Z:-1.376$; 0-6 ay $p=0.203$ ve $Z:-1.274$; 3-6. ay $p=0.875$ ve $Z:-0.157$ bulunmuştur.

4.7.4. Magnezyum ve fosfor düzeylerindeki değişim

Magnezyum ve fosfor replasmanları, tüm hastalar için rehberlerde önerildiği şekilde, operasyondan sonra verilen oral multivitamin tabletler ile yapıldı ve prebiyotik grubundan 3 hasta, kontrol grubundan ise 4 hasta verilen tabletleri kullanmadı. Bu nedenle iki grup arasındaki ve grup içi karşılaştırmalar, oral multivitamin tabletlerini almayan hastalar değerlendirme dışı bırakılarak yapıldı. Hastaların operasyondan önce sonraki 3. ve 6. aylardaki magnezyum ve fosfor düzeyleri Tablo 4.21'de ve grup karşılaştırmaları Şekil 4.24'de gösterilmiştir.

Tablo 4-21: Prebiyotik ve kontrol grubunun magnezyum ve fosfor düzeylerinin operasyondan önce ve sonra karşılaştırması

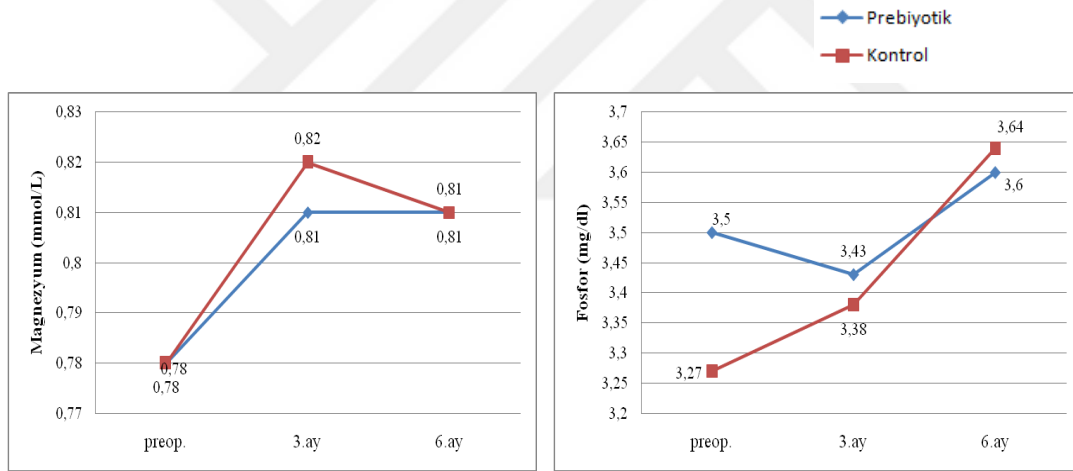
Paramtre	Prebiyotik grubu			Kontrol grubu			P değeri
	Pre operatif	3.ay	6.ay	Pre operatif	3.ay	6.ay	
Mg	(n=11)	(n=11)	(n=11)	(n=12)	(n=12)	(n=12)	AD*
	0.78	0.81	0.81	0.78	0.82	0.81	AD**
	± 0.06	± 0.04	± 0.40	± 0.05	± 0.06	± 0.06	AD***
P	(n=11)	(n=11)	(n=11)	(n=12)	(n=12)	(n=12)	AD*
	3.50	3.43	3.60	3.27	3.38	3.64	AD**
	± 0.68	± 0.52	± 0.53	± 0.59	± 0.61	± 0.39	AD***

Preoperatif: Operasyondan önce, Mg: Magnezyum, P: Fosfor, AD: Anlamlı Değil ($p > 0.050$)

(*) : Prebiyotik ve kontrol grubunun preoperatif parametreleri için karşılaştırma p değeri

(**) : Prebiyotik ve kontrol grubunun postop. 3. ay parametreleri için karşılaştırma p değeri

(***) : Prebiyotik ve kontrol grubunun postop. 6. ay parametreleri için karşılaştırma p değeri



Şekil 4-24: Operasyondan önce ve sonraki 3. ve 6. aylarda prebiyotik ve kontrol gruplarının magnezyum ve fosfor düzeylerindeki değişim grafikleri

Grupların 0-3 aylık ve 0-6 aylık dönemlerde kendi içindeki değişimlerini Wilcoxon signed rank test ile karşılaştırdığımızda;

Magnezyum için Prebiyotik grubunun 0-3 ay $p=0.167$ ve $Z: -1.381$; **0-6 ay $p=0.049$** ve $Z:-1.965$; 3-6. ay $p=0.959$ ve $Z: -0.051$; Kontrol grubunun **0-3 ay $p=0.045$** ve $Z: -2.002$; 0-6 ay $p=0.114$ ve $Z: -1.582$; 3-6. ay $p=0.285$ ve $Z: -1.070$ bulunmuştur.

Fosfor için Prebiyotik grubunun 0-3 ay $p=0.592$ ve $Z: -0.535$; 0-6 ay $p=0.528$ ve $Z:-0.631$; 3-6. ay $p=0.138$ ve $Z: -1.484$; Kontrol grubunun 0-3 ay $p=0.365$ ve $Z: -0.907$; 0-6 ay $p=0.157$ ve $Z: -1.415$; 3-6. ay $p=0.108$ ve $Z: -1.605$ bulunmuştur.

4.7.5. Günlük protein tüketimindeki farklılıklar, albumin ve total protein değişimleri

Operasyondan sonra her iki grupta da günlük protein alımının zaman içinde benzer oranlarda arttığı ve bariyatrik beslenme rehberlerinde önerilen günlük minimum tüketim miktarının üzerinde seyrettiği, ancak gruplar arası anlamlı fark olmadığı gözlemlendi. Her iki grubun 3. ve 6. aylarda tükettikleri protein miktarı Tablo 4.22'de, serum albumin ve total proteinlerinin preoperatif, 3 ve 6. ay dönemlerindeki düzeyleri ve değişimleri Tablo 4.23 ve Şekil 4.25'de gösterilmiştir.

Tablo 4-22: Prebiyotik ve kontrol grubu hastalarının operasyondan sonra 3. ve 6. aylarda tükettikleri günlük total protein miktarlarının karşılaştırması

Parametre	Prebiyotik grubu		Kontrol grubu		p değeri
	3.ay	6.ay	3.ay	6.ay	
Protein tüketimi (g/gün)	(n=14)	(n=14)	(n=16)	(n=16)	AD* AD**
	65 ± 20	72 ± 21	70 ± 24	76 ± 26	

AD: Anlamlı Değil ($p > 0.050$)

(*) : Prebiyotik ve kontrol grubunun 3. ay için karşılaştırma p değeri

(**) : Prebiyotik ve kontrol grubunun 6. ay için karşılaştırma p değeri

Tablo 4-23: Prebiyotik ve kontrol grubunun albumin ve total protein düzeylerinin operasyondan önce ve sonra karşılaştırması

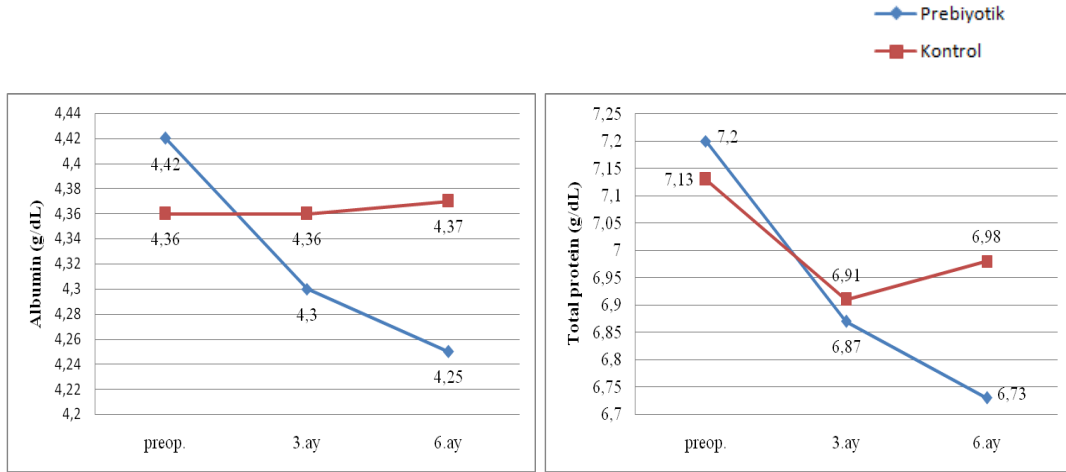
Parametre	Prebiyotik grubu			Kontrol grubu			p değeri
	Pre operatif	3.ay	6.ay	Pre operatif	3.ay	6.ay	
Albumin	(n=14)	(n=14)	(n=14)	(n=16)	(n=16)	(n=16)	AD*
	4.42	4.30	4.25	4.36	4.36	4.37	AD**
	± 0.25	± 0.28	± 0.30	± 0.23	± 0.24	± 0.23	AD***
Total protein	(n=14)	(n=14)	(n=14)	(n=16)	(n=16)	(n=16)	AD*
	7.20	6.87	6.73	7.13	6.91	6.98	AD**
	± 0.29	± 0.40	± 0.49	± 0.46	± 0.48	± 0.36	AD***

Preoperatif: Operasyondan önce, AD: Anlamlı Değil ($p > 0.050$)

(*) : Prebiyotik ve kontrol grubunun preoperatif parametreleri için karşılaştırma p değeri

(**) : Prebiyotik ve kontrol grubunun postop. 3. ay parametreleri için karşılaştırma p değeri

(***) : Prebiyotik ve kontrol grubunun postop. 6. ay parametreleri için karşılaştırma p değeri



Şekil 4-25: Operasyondan önce ve sonraki 3. ve 6. aylarda prebiyotik ve kontrol gruplarının albumin ve total protein değişimleri

Grupların 0-3 aylık ve 0-6 aylık dönemlerde kendi içindeki değişimlerini Wilcoxon signed rank test ile karşılaştırdığımızda;

Albumin için Prebiyotik grubunun 0-3 ay $p = 0.181$ ve $Z = -1.338$; **0-6 ay $p = 0.020$** ve $Z = -2.329$; 3-6. ay $p = 0.499$ ve $Z = -0.676$; Kontrol grubunun 0-3 ay $p = 0.958$ ve $Z = -0.052$; 0-6 ay $p = 0.977$ ve $Z = -0.029$; 3-6. ay $p = 0.819$ ve $Z = -0.229$ bulunmuştur.

Total protein için Prebiyotik grubunun **0-3 ay $p = 0.009$** ve $Z = -2.589$; **0-6 ay $p = 0.005$** ve $Z = -2.805$; 3-6. ay $p = 0.140$ ve $Z = -1.476$; Kontrol grubunun 0-3 ay $p = 0.057$ ve $Z = -1.907$; 0-6 ay $p = 0.209$ ve $Z = -1.256$; 3-6. ay $p = 0.392$ ve $Z = -0.855$ bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Bariyatrik cerrahi uygulanan hastaların, operasyon sonrası beslenmelerine prebiyotik eklenmesinin glukoz metabolizması, inkretin hormonlar, inflamatuvar parametreler ve makro ve mikro besin öğelerinin Emilimi üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladığımız çalışmamıza, morbid obezite nedeniyle gastrik bypass uygulanan toplam 32 hasta aldık. Hastaları, geliş sıralarına göre iki gruba ayırarak bir gruba prebiyotik vererek, diğer gruba ise hiç bir şey vermeden izledik. Randomizasyondan sonra prebiyotik grubundaki 2 hasta, verdiğimiz ürünü kullanamayacaklarını ifade ettiklerinden çalışma dışı bırakıldı. Kalan ve çalışmayı tamamlayan hastaların başlangıca göre 3. ve 6. ay değerlerini grup içinde ve gruplar arasında karşılaştırdık.

5.1. Glukoz metabolizması

Çalışmamızın her iki grubunda da 3. ve 6. aylarda HbA1c, HOMA-IR, açlık ve tokluk glukoz ve insülin değerlerinin, literatürdeki bariyatrik cerrahi çalışmalarının bulgularına benzer şekilde (201-203) başlangıca göre anlamlı derecede azaldığını, ancak grupların arasındaki farkın anlamlı olmadığını gördük.

Bariyatrik cerrahi uygulamalarından sonra glukoz metabolizması ve tip 2 diyabette gözlenen regülasyon ve remisyon mekanizmalarına dair pek çok farklı görüş ileri sürülse de, kilo kaybının mı yoksa farklı mekanizmaların mı en büyük rolü oynadığı hala tartışılmaktadır. Farklı çalışmalarda, bariyatrik cerrahiden birkaç hafta sonra, hatta günler içinde, hasta henüz çok fazla kilo kaybetmediği halde insülin direncinin kırılıp, glukoz regülasyonunun sağlandığı ve bu etkinin uzun süre devam ettiği gösterilmiştir (248,251-254). Hatta bu çalışmalar doğrultusunda BKİ 30-35 kg/m² olan tip 2 diyabetlilerin tedavisi için bariyatrik cerrahi uygulanması gündeme gelmiş ve tartışmalar yeni bir boyut kazanmıştır. Bizim çalışmamızda da bilinen diyabeti olup, OAD veya insülin kullanan hastalarda operasyondan sonra, henüz belirgin bir kilo kaybı olmadığı halde ilaç kullanımına ihtiyaç kalmamıştır. Glukoz metabolizmasındaki bu iyileşmenin sadece kilo kaybına bağlı olmadığı, teknik olarak proksimal bağırsak bölümünün bypass edilmesiyle besinlerin distal bağırsaklara gidişinin hızlanması ve bununla birlikte başta GLP-1 ve PYY olmak üzere peptid

hormonlarına daha çok ve daha erken maruz kalınması sonucu oluşan anti-diyabetik etkiden kaynaklandığı düşünülmektedir (253,255).

Obez ve diyabetli hayvanlarda ve insanlarda yapılan pek çok çalışmada, tek başına prebiyotik kullanımının da kilo kaybı sağladığı, açlık glukoz ve insülin düzeylerini düşürdüğü, insülin duyarlılığı ve β -hücre fonksiyonuyla ilgili parametrelerde düzeltilmeler sağladığı gösterilmiştir (116,256,258). Tip 2 diyabetli, sinbiyotik (prebiyotik+probiyotik) kullanan ve kullanmayan 62 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, 6. hafta sonunda kullanan hastaların açlık glukoz ve insülin düzeylerinin, kullanmayanlardan, başlangıca göre daha fazla düştüğü ve aradaki farkın insülin için anlamlı olduğu ($p= 0.03$) gösterilmiştir (259). Benzer şekilde 8 g/gün prebiyotik (FOS) kullanan 18 diyabetli hastanın açlık plazma glukozunun, 2 hafta sonra başlangıca göre 15 mg/dl azaldığı gösterilmiştir (260). Bu bulguların aksine 20 g/gün FOS veya plasebo kullanan tip 2 diyabetli 10 hastanın 4 hafta sonraki açlık glukoz ve insülin konsantrasyonları ile hepatik glukoz üretimleri arasında herhangi bir fark bulunmadığı (261), benzer şekilde 15 g/gün FOS verilen diyabetli 20 hastanın 20 gün sonundaki açlık glukoz konsantrasyonlarının başlangıca göre değişmediği gözlenmiştir (262). Sağlıklı gönüllülerde de, diyabetlilerdekine benzer şekilde prebiyotik kullanımının, açlık glukozu ve insülin düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir (120).

Bizim çalışmamızda ise hem açlık ve tokluk glukoz ve insülin değerleri, hem de glukoz ve insülin eğrisi altında kalan alanların her iki grupta da başlangıca göre 3. ve 6. aylarda azaldığını, insülin direnci ve β -hücre fonksiyonu parametrelerinin de düzeldiğini, ancak gruplar arasında anlamlı fark bulunmadığını tespit ettik. Prebiyotik kullanan hastaların, kullanmayanlardan farklı olarak 3. aydaki glukoz ve insülin eğrileri altında kalan alanları küçüldükçe, son 3 ayda (takibin 3-6. ay arası) kaybettikleri toplam ve fazlalık kilo yüzdelerinin arttığını gördük (sırasıyla % toplam kilo kaybı ve % fazlalık kilo kaybı AUCglukoz için $p= 0.051$ ve $p= 0.021$; AUCinsülin için $p= 0.002$ ve $p= 0.016$).

5.2. Peptid hormonlar

Yapılan çalışmalar doğrultusunda açlık ve tokluk GLP-1 düzeylerinin obezlerde ve tip 2 diyabetlilerde, normal kilolu ve diyabeti olmayanlara göre daha düşük olduğu; tedavi olarak GLP-1 verildiğinde ise, diyabetlilerin cevabının daha

düşük olduğu bilinmektedir (146,263-266). Nitekim, BKİ değeri $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ve tip 2 diyabeti olan ya da olmayan 6411 gönüllünün değerlendirildiği 25 çalışmalık bir meta-analizde, en az 20 hafta maksimum dozda GLP-1 agonisti kullanan ve kullanmayan (agonist yerine plasebo, OAD ya da insülin kullanan) hastalar karşılaştırılmış ve kullanan grupta gözlenen kilo kaybının, kullanmayanlardan yaklaşık 2.9 kg daha fazla olduğu; diyabetlilerdeki HbA1c düşüşünün ise kullananlarda, % 0.63 daha fazla olduğu görülmüştür. Bunun yanında GLP-1 agonisti kullananlar arasında yapılan sub-grup analizinde ise, diyabeti olmayan gönüllülerin başlangıca göre kilo kaybının, diyabetlilerden daha fazla olduğu görülmüştür (diyabeti olan ve olmayanlardaki kilo kaybı sırasıyla 2.8 ve 3.2 kg) (267). Çalışmamızdaki BKİ 40-50 kg/m^2 olan morbid obez ve $> 50 \text{ kg/m}^2$ olan süper obez hastaların operasyondan önceki hem açlık ve 1. saat tokluk GLP-1 düzeylerini, hem de GLP-1'in tokluğa yanıt hızlarını karşılaştırdığımızda, morbid obezlerin değerlerinin, istatistiksel anlamlılığı olmamakla birlikte süper obezlerden daha yüksek olduğunu gördük. Durum operasyondan 3 ve 6 ay sonra da operasyon öncesiyle benzer şekildeydi.

Obezlerde ve tip 2 diyabetlilerde GLP-1 düzeylerindeki bu farklılığın bariyatrik cerrahiden sonra da benzer şekilde olduğu, yapılmış çalışmalarda gösterilmiştir. Örneğin bir çalışmada, gastrik bypass'tan 6 hafta sonra GLP-1 eğrisi altında kalan alanın normal ve bozulmuş glukoz toleranslı hastalarda arttığı, tip 2 diyabetli hastalarda ise değişmediği görülmüştür (249). Operasyondan 6 ay sonra diyabeti olan ve olmayanların tokluk GLP-1 düzeyleri karşılaştırıldığında ise, her iki grupta da artış olduğu, ancak diyabetli olmayan grubun ulaştığı değerler ve artış oranının, diyabetli gruptan daha baskın olduğu gözlenmiştir (268). Bunun aksine tip 2 diyabetli hastaların açlık GLP-1 düzeylerinin, gastrik bypass'tan 12 hafta sonra istatistiksel anlamlılığı bulunmasa da başlangıca göre daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (250).

Bizim çalışmamızda ise tüm diyabetli hastaların operasyondan önceki açlık ve tokluk GLP-1 düzeylerinin, diyabetli olmayanlardan daha düşük seyrettiğini gördük. Operasyondan sonraki 3. ve 6. aylarda ise başlangıca göre açlık düzeylerinde azalma, tokluk düzeylerinde artış olmasına rağmen, ulaşılan değerlerin diyabetli olmayan gruptan yine daha düşük olduğunu gördük.

Bir diğer inkretin hormon olan PYY'nin de GLP-1 gibi bağırsaklardaki L hücrelerinden salgılandığı, tokluk hissi yaratmada etkili olduğu ve normal kilolu bireylerdeki kan düzeylerinin obezlerden daha yüksek olduğu bilinmektedir (135,136). Ancak bizim çalışmamızda, prebiyotik kullanımına bakılmaksızın, morbid ve süper obez tüm hastaların operasyondan önceki açlık ve 1. saat tokluk PYY değerlerini karşılaştırdığımızda, süper obez hastaların değerlerinin, morbid obez hastalardan anlamlı derecede yüksek olduğunu (yaklaşık 3 kat) gördük. Operasyondan 3 ve 6 ay sonraki durum da, operasyon öncesine benzer şekildeydi. Fakat açlıktan 1.saat tokluk değerlerine yükselme hızları için durum, hem operasyondan önce, hem de operasyondan 3 ve 6 ay sonra tam tersi şekilde olup, morbid obez hastalarda daha fazlaydı. Yani BKİ değerleri yükseldikçe hem açlık hem de tokluk PYY düzeyleri artmakta, ancak daha yavaş ve az miktarda yükseliş göstermekteydi.

Kilo kaybettikten sonra kan düzeylerinin artıp artmadığını değerlendiren bir çalışmada, 8 normal kilolu gönüllü, 1 yıldan önce gastrik bypass uygulanmış 12 takip hastası ve takip hastalarıyla eşdeğer BKİ ve yaşa sahip 12 gönüllü kadının açlık PYY düzeylerine bakılmış ve aralarında fark bulunmadığı, ama normal kilolu gönüllülerde yükselme eğilimi olduğu görülmüştür (50). Morbid obez 9 hastayla yapılmış bir başka çalışmada ise, hastaların operasyondan önce toklukta GLP-1 ve PYY yanıtlarının olmadığı gözlenirken, operasyondan 6 hafta sonra her ikisinde de ciddi artış olduğu tespit edilmiştir (54).

Çalışmamızda her iki grupta da açlık PYY düzeylerinin, operasyondan sonra arttığını ve ilk 3 ayda prebiyotik kullananlardaki artışın kullanmayanlardan daha yüksek olduğunu, ancak farkın anlamlı olmadığını gözledik. Tokluk PYY düzeylerinde ise başlangıca göre %260 ile %500 arasında değişen artışlar olduğunu gördük. İlk 3 ayda her iki gruptaki değişim benzer olsa da, 6 aydaki total değişimin prebiyotik kullananlarda, kullanmayanlara göre artış eğiliminde olduğunu gözledik (başlangıca göre 6. aydaki tokluk değerlerinin artışı prebiyotik ve kontrol gruplarında sırasıyla %392 ve %264 ve fark $p= 0.070$). Yapılmış çalışmalar doğrultusunda, hastalarımızın toklukta GLP-1 ve PYY yanıtlarının operasyondan sonra, öncesine göre daha hızlı ve daha fazla miktarlarda olmasını bekliyorduk. Nitekim operasyondan önce GLP-1 ve PYY 'nin açlıktan→1. saatteki tokluk değerlerine yükselme oranları ($\Delta\text{GLP-1}_{0_1\text{sa}}$ ve $\Delta\text{PYY}_{0_1\text{sa}}$) her iki grupta da birbirine yakınken, operasyondan 3 ve 6 ay sonra

bu yanıtın her iki grupta da güçlenerek arttığını gözledik. Bu artış prebiyotik grubunda kontrol grubundan daha fazla olmakla birlikte, fark 6. ayda anlamlılık göstermekteydi ($p=0.039$).

Aynı değerlendirmeyi diyabeti olan ve olmayan hastalar arasında yaptığımızda ise benzer şekilde tüm hastaların toklukla GLP-1 yanıtının operasyon öncesine göre daha fazla olduğunu görürken; 6. ayda diyabetlilerdeki yükselişin, diyabeti olmayanlardan çok daha baskın olduğunu gözledik (diyabetli grupta $\Delta\text{GLP-1}_{0-1\text{sa}} = \%70 \rightarrow \%395$; diyabetli olmayan grupta $\Delta\text{GLP-1}_{0-1\text{sa}} = \%18 \rightarrow \%196$).

Çeşitli hayvan ve insan çalışmalarında, bariyatrik cerrahi uygulanmaksızın, günlük diyetle prebiyotik eklenmesiyle de benzeri hormonal değişikliklerin gözlemlendiği ve bu sayede glukoz metabolizması regülasyonunun ve kilo kaybının sağlanabildiği gösterilmiştir (269). Hatta prebiyotik kullanımıyla, diyetle alınan karbonhidratların emilimini yavaşlatan ve bu sayede HbA1c ve tokluk kan glukozunda düşüş sağlayan akarbozun, bağırsaklardaki L hücrelerinden GLP-1 üretiminde artış sağlamasına benzer etkilerin olduğu gösterilmiştir (257).

Buna karşın literatürde, cerrahi uygulandıktan sonra prebiyotik kullanımının etkilerini değerlendiren çalışma bulamadığımız için, çalışmamızın kontrol grubu sonuçlarını bariyatrik cerrahi ile ilgili çalışmaları referans alarak, prebiyotik grubu sonuçlarını ise prebiyotik verilerek yapılan çalışmaları referans alarak tartıştık.

Sağlıklı ve $\text{BKİ} > 25 \text{ kg/m}^2$ olan 45 gönüllünün 21 g oligofruktoz veya plasebo kullandığı bir çalışmada, 12 hafta sonraki tokluk GLP-1 ve PYY düzeylerinin, çalışmamızdakine benzer şekilde prebiyotik kullananlarda, kullanmayanlardan başlangıca göre daha yüksek olduğu görülmüştür (108). Sağlıklı ve normal kilolu 5'er gönüllünün 16 g/gün prebiyotik (çalışmamızda kullandığımız Beneo-Orafti Sinergy®) veya plasebo kullandığı bir başka çalışmada ise, 2 hafta sonraki açlık PYY düzeyleri arasında prebiyotik kullanımına bağlı anlamlı bir fark bulunamasa da, prebiyotik grubunun değerlerinin plasebo grubundan daha yüksek olduğu gözlenmiştir (120).

Bu bulguların aksine gastro-özofageyal reflü (GÖR) tanısı almış 9 hasta önce 1 hafta 20 g/gün frukto-oligo sakkarid (FOS) kullanıp kısa bir aradan sonra yine 1 hafta plasebo (dekstrin maltoz) kullanmış ve bu süreçte bakılan açlık/tokluk PYY ve GLP-1 düzeylerinin, her iki dönemde de açlığa göre arttığı, ancak aradaki farkın anlamlı olmadığı görülmüştür (271).

Bizim çalışmamızda ise tüm hastaların açlık GLP-1 düzeylerinin, operasyondan 3 ve 6 ay sonra, başlangıca göre tedrici olarak azaldığını (sırasıyla 3. ve 6. aylardaki azalma prebiyotik grubunda %37 ve %45; kontrol grubunda %46 ve %61), ancak GLP-1 düzeylerinin her iki dönemde de prebiyotik kullananlarda daha yüksek olduğunu gözledik (sırasıyla 3. ve 6. aylardaki gruplar arası fark $p= 0.033$ ve $p= 0.027$). Tokluk GLP-1 düzeylerinin ise, tüm hastalarımızda 3. ve 6. aylarda başlangıca göre arttığını, ama prebiyotik kullananlardaki artışın kullanmayanlardan daha yüksek olduğunu tespit ettik (6. aydaki gruplar arası fark $p= 0.005$).

Özellikle malabsorptif cerrahi girişimlerin glukoz metabolizması ve inkretin hormonlar üzerindeki etkilerinin, kilo ve yağ kütlesi kaybından bağımsız olduğu, literatürdeki pek çok çalışmada gösterilmiş olsa da, çalışmalardaki genel eğilime baktığımızda, operasyondan sonra kilo kaybedildikçe açlık ve tokluk PYY düzeyleri ile tokluk GLP-1 düzeylerinin arttığını, açlık GLP-1 düzeylerinin ise azaldığını görmekteyiz. Bizim çalışmamızda ise bu bulguların aksine, prebiyotik kullananların ilk 6 ayda kaybettikleri toplam kilo yüzdesi ne kadar fazlaysa, 3. aydaki açlık ve tokluk PYY (sırasıyla açlık ve tokluk $p= 0.023$ ve $p= 0.009$) düzeyleri ile 6. aydaki tokluk GLP-1 ($p= 0.023$) düzeylerinin o kadar düşük olduğunu gördük. Benzer şekilde prebiyotik grubu hastalarının ilk 6 aydaki fazlalık kilo (%Excess Weight Loss; EWL) ve yağ kaybı yüzdeleri ile kaybedilen yağ ağırlıkları ne kadar fazlaysa, 6. aydaki tokluk GLP-1 düzeylerinin o kadar düşük olduğunu gördük (%EWL, yağ kaybı yüzdesi ve kaybedilen yağ ağırlığı sırasıyla $p= 0.037$; $p= 0.012$ ve $p= 0.017$). Prebiyotik kullanmayanlarda ise böyle bir ilişki bulamadık.

Mevcut yayınlar doğrultusunda, bariyatrik cerrahiden sonra prebiyotik verildiğinde ek yarar sağlanabileceğini ve prebiyotik kullanımıyla cerrahinin inkretin hormonlar üzerindeki etkilerinin potansiyalize edilebileceğini düşünsek de, prebiyotik etkilerinin genellenebilmesi için daha fazla vakanın dahil edildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

5.3. İnflamatuvar parametreler

Obezitenin, bir tür düşük dereceli kronik inflamasyon durumu olduğu ve adipositlerin inflamasyon belirteçlerini üreten ya da bunlara tepki veren immün ve ayrıca endokrin etkileşimleri sağlayan, immuno-endokrin regülatuvar hücreler olduğu çeşitli araştırmacılarca ortaya konmuştur (272-274).

Yapılan çalışmalarda obezitede, adipoz dokudaki makrofaj infiltrasyonu ile birlikte proinflamatuvar belirteçlerin sunumunda artış olduğu (166) ve bu süreçte paralel olarak adipoz dokudan TNF- α ve IL-6 gibi inflamatuvar belirteçlerin salınımının arttığı gösterilmiştir (156).

Çalışmamızda, inflamasyonun dolaylı belirteci olan ESR değerlerini, istatistiksel anlamlı olmasa da prebiyotik grubunda daha yüksek bulduk ve her iki grupta da, beklediğimiz gibi başlangıca göre 3. ve 6. aylarda tedrici olarak düştüğünü gördük. Bu düşüş prebiyotik grubunda anlamlıyken (sırasıyla 3. ve 6. ay $p=0.046$ ve $p=0.012$), kontrol grubunda anlamlı değildi (sırasıyla 3. ve 6. ay $p=0.572$ ve $p=0.060$). Bu bulgu bize, prebiyotik kullanımının ek anti-inflamatuvar etki sağlayabileceğini düşündürdü.

Yapılan pek çok çalışmada BKİ, insülin direnci ve metabolik sendrom ile hsCRP arasında güçlü ve pozitif yönde ilişki bulunduğu; ek olarak IL-6'nın hepatik hsCRP sentezini tetiklediği gösterilmiştir (275). Diyabetli 34 morbid obez hasta ve normal kilodaki 22 sağlıklı gönüllünün karşılaştırıldığı bir çalışmada, operasyon öncesinden, 1 ay sonrasına kadar obez hastaların hsCRP düzeylerinin sağlıklılardan yaklaşık 3 kat kadar daha yüksek seyrettiği, bu değerlerin postop. 6. ayda yaklaşık %50 azaldığı, 1. yılda ise sağlıklı gönüllülerdeki düzeye ulaştığı gösterilmiştir (274). Bizim çalışmamızda ise her iki grubun hsCRP düzeylerinin başlangıca göre 3. ve 6. aylarda anlamlı oranda düştüğü (sırasıyla 3. ve 6. ay prebiyotik grubu $p=0.001$ ve $p=0.004$; kontrol grubu $p=0.027$ ve $p=0.001$) ve bu azalmanın özellikle 3. ayda prebiyotik grubunda daha belirgin olduğu gözlemlendi.

Literatür çalışmalarında hem subkütan, hem de visseral adipoz dokudaki IL-6 ekspresyonunun obezlerde, normal kilolulara göre ciddi oranda daha yüksek olduğu ve bariyatrik cerrahiden sonra kilo veren hastalarda doku IL-6 düzeyinin düştüğü gösterilmiştir (275). Başka bir çalışmada RYGB ve Sleeve gastrektomi uygulanmış 24'er hastanın, postop. 1. yıldaki serum IL-6 düzeylerinin, uygulanan cerrahinin türüne bağlı olmaksızın kilo kaybıyla orantılı olarak azaldığı gösterilmiştir (276). Bizim çalışmamızda ilk 3 ayında her iki grupta da anlamlı bir değişiklik olmazken, altıncı ayda literatürdeki diğer çalışmalar gibi, her iki grupta da belirgin ve benzer bir azalma olduğunu gördük. Bunun, IL-6'nın hsCRP gibi hızlı değişen bir parametre olmamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Altıncı aydaki azalmanın ise, kilo

kaybının sebep olduğu metabolik iyileşmeden mi, yoksa operasyonun kendisinin neden olduğu inflamatuvar etkinin ortadan kalkmasından mı kaynaklandığı konusu net değildir. Literatürdeki çalışmalar da bu soruya çelişkili yanıtlar sunmaktadır.

Örneğin bir çalışmada, cerrahiden sonra yapılan değerlendirmede hsCRP ile insülin ve HOMA-IR arasında korelasyon bulunduğu gösterilmiş, hatta obezlerin karaciğer dokusunda hsCRP düzeyinin cerrahiden önce zayıfların yaklaşık 23 katı kadarken, operasyondan 1 yıl sonra normal kilolu gönüllülerle aynı düzeye ulaştığı ve subkütan dokudaki IL-6 ekspresyonun, BKİ ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (275). Başka bir çalışmada ise, morbid obez 19 hastanın, gastrik bypass geçirdikten 12 ay sonra, ciddi derecede azalan plazma IL-6 ve hsCRP düzeylerinin, kaybedilen vücut yağı ile korelasyon gösterdiği, buna karşılık HOMA-IR ve açlık insülin düzeyleriyle inflamasyon parametreleri arasında ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (277). Biz de çalışmamızda, inflamatuvar belirteçler ve glukoz metabolizması parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Ancak 0-6. aylık dönemde prebiyotik kullananların hsCRP düzeyleri ne kadar azaldıysa, açlık GLP-1 düzeylerinin de paralel bir azalma gösterdiğini saptadık ($p= 0.046$), halbuki prebiyotik kullanmayan hastalarda bu ilişkiye rastlamadık.

Tek başına prebiyotik kullanımının inflamasyon üzerindeki etkisini değerlendiren insan çalışmalarının sayısı oldukça kısıtlıdır. Tip 2 diyabetli 49 hasta üzerinde yapılmış prospektif bir çalışmada, 10 g/gün prebiyotik (inülin) ya da plasebo (maltodekstrin) kullanımından 8 hafta sonra, inülin kullanan hastaların açlık glukozu %9; açlık insülini %34; HOMA-IR değeri %40 ve hsCRP düzeyi %36 oranında azalmış ve plasebo grubuyla aralarındaki farkın anlamlı olduğu gösterilmiştir. (278). Benzer dizaynlı bir başka çalışmada, tip 2 diyabetli 27 hasta 10 g/gün prebiyotik (bizim de çalışmamızda kullandığımız oligo-fruktoz ile zenginleştirilmiş inülin, Beneo Orafiti Sinergy-1) verilerek, 25 hasta ise plasebo verilerek takip edilmiş ve 8 hafta sonra, önceki çalışmada raporlandığı gibi prebiyotik verilen hastalarda benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Ek olarak, plasebo grubunun IL-6 düzeylerinde başlangıca göre yükselme olduğu gözlenirken, prebiyotik grubunda düşüş saptanmıştır (279). Obez erkek gönüllüler üzerinde yapılan bir başka çalışmada da, bir gruba prebiyotik içeren kurabiye, diğer gruba ise plasebo verilmiştir. Bir ay sonra yapılan değerlendirmede gönüllülerin antropometrik ölçümlerinde gruplar arası fark bulunmazken, prebiyotik

kullanan gönüllülerin günlük enerji alımı, açlık insülini ve hsCRP değerlerinin, plasebo grubuna kıyasla çok daha fazla düşüş gösterdiği tespit edilmiştir (270).

Çalışmamızda prebiyotik kullanan hastaların operasyondan hem 3 ay hem de 6 ay sonra ölçtüğümüz hsCRP düzeyleri ne kadar düşükse, eş zamanlı ölçülen vücut ve yağ ağırlığı ile BKİ değerlerinin de o kadar düşük olduğunu gördük (sırasıyla 3. aydaki vücut ağırlığı ve BKİ ile hsCRP arasındaki korelasyon $p= 0.049$ ve $p= 0.091$; sırasıyla 6. ayda vücut ağırlığı, yağ ağırlığı ve BKİ ile hsCRP arasındaki korelasyon $p= 0.026$, $p= 0.024$ ve $p= 0.003$) yine anlamlı bulduk; bu ilişkiye kontrol grubunda rastlamadık. Yine prebiyotik kullananların 6. aydaki IL-6 düzeyleri ne kadar düşükse, aynı dönemdeki BKİ'nin de o kadar düşük olduğunu gözledik.

5.4. Makro-mikro besin öğeleri

Son yıllarda yapılmış çalışmalarda, bariyatrik cerrahiden sonra hem anatominin değişmesi, hem de anastomoz ülseri profilaksisi için kullanılan proton pompa inhibitörlerinin etkisiyle bağırsak lümen pH'sının alkalileştiği (63), prebiyotik kullandıktan sonra ise bağırsak bakterilerinin fermentasyon ürünlerinin etkisiyle asidikleştiği gösterilmiştir. Her iki durumda da bağırsak epitelinde histolojik ve morfolojik değişikliklerle birlikte (66-70), bağırsak flora bakterilerinin türü, kompozisyonu, sayısı ve sıklığı da değişmektedir (41-45). Ancak çalışmalarla bu değişiklikleri ortaya koymak, hem maliyet hem de iş yükü açısından oldukça zor olduğu için çalışmamızda söz konusu değişiklikleri, dışkı pH tayini yaparak gözlemledik. Beklentimiz, cerrahiden sonra alkalileşen bağırsak ortamını, prebiyotik kullanımıyla asidik hale getirerek asidik pH'da daha iyi emildiği bilinen vitamin ve minerallerin emilimini arttırmaktı. Bu doğrultuda prebiyotik kullananların dışkı pH'larının başlangıca göre düşmesini (asidikleşmesini) ya da değişmemesini, kullanmayanların ise başlangıca göre yükselmesini (alkalileşmesini) bekliyorduk. Çalışma sonunda, her iki grupta da pH'nın anlamlı olmamakla birlikte, 3. ve 6. aylarda başlangıca göre tedrici olarak düştüğünü ve prebiyotik kullananlardaki pH azalmasının daha belirgin olduğunu gözledik. Ayrıca prebiyotik kullananların 6. aydaki pH'ları düştükçe, ilk 6 aydaki tokluk GLP-1 değişimlerinin de orantılı olarak azaldığını gördük. Sürpriz şekilde kontrol grubu hastalarının 6. aydaki dışkı pH'ları arttıkça, ilk 6 aydaki kilo ve yağ ağırlığı kayıpları ile BKİ değerlerinin de azaldığını, 6. aydaki açlık kan glukoz seviyelerinin ise daha yüksek olduğunu gözledik.

5.4.1. Vitamin B12

Yapılan çalışmalarla gastrik bypass uygulanan hastalara operasyondan sonra tek başına multivitamin replasmanı yapmanın, sadece folat eksikliğine karşı koruyucu olduğu; buna karşın demir ve vitamin B12 eksikliklerine karşı koruyucu olmadığı gösterilmiştir.(280,281) Bir çalışmada gastrik bypass sonrasında oral multivitamin tablet verilmesine rağmen, vitamin B12 eksikliği oranlarının operasyondan 2 yıl sonra %33, 3 yıl sonra ise %27 olduğu gösterilmiş (282) ve serum B12 seviyelerinin ancak günde >100 mcg oral vitamin B12 vererek artırılabilirdiği bildirilmiştir (283,284). Bu şekilde oral multivitamin tablete ek olarak oral demir ve vitamin B12 replasmanı yapıldığında eksikliklerin sırasıyla %43 ve %81 hastada giderilebildiği gösterilmiştir (285). Diğer yandan, hem cerrahi ile yaratılan malabsorbsiyon nedeniyle verilen replasmanların tamamının emilemediği, hem de sentetik vitamin-mineral tabletlerinin, gıdayla alınan vitaminlerden daha az emildiği de bilinmektedir. Yapılan farklı çalışmalarda sentetik form yerine, doğal yiyecek kompleksi olarak verilen vitamin B12'nin 2.56 kat, folatın 1.07 kat, vitamin A'nın 1.54 kat, vitamin B1'in 1.27 kat ve vitamin E'nin 2.7 kat daha fazla emilerek kana karıştığı gösterilmiştir (286-288).

Çalışmamızda, verdiğimiz replasman almayan hastaları değerlendirme dışı bıraktığımızda, prebiyotik kullananların 3. aydaki vitamin B12 düzeylerinin, kullanmayanlardan anlamlı oranda daha düşük ($p= 0.014$), 6. aydaki düzeylerinin ise başlangıca göre %141 artarak kullanmayanlardan yaklaşık 1.5 kat daha yüksek düzeye ulaştığını gördük ($p= 0.119$). Operasyondan önce replasman başlanan hastaları da ekarte ederek tekrar değerlendirme yaptığımızda da benzer sonuçlara ulaştık.

Literatürdeki bir çalışmada fermente edilmiş bir süt ürününe prebiyotik eklendiğinde, vitamin B12 düzeylerinin azaldığı gözlenmiş ve bu durum, prebiyotiklerin sütteki bifidobakter üretimini uyarmaları ve çoğalma sırasında da bakterilerin vitamin B12'yi kullanmalarına bağlanmıştır (234).

Biz de, prebiyotik kullanan hastalarımızın operasyondan sonraki ilk 3 aylarında gözlediğimiz vitamin B12 düşüşünün, benzer sebeplere bağlı olabileceğini düşündük.

5.4.2. Folik asid

Folik asit düzeylerini, verdiğimiz replasmanı kullanan tüm hastaların 3. ve 6. ay kontrollerinde başlangıca göre artmış olarak bulduk, ancak prebiyotik kullanan hastalardaki 6 aylık artış hem anlamlı ($p= 0.005$), hem de kullanmayanların artışından

yaklaşık iki kat daha fazlaydı. Ayrıca her iki grupta da folik asit ve vitamin B12 düzeylerinin hastaların bağırsak pH'larından etkilenmediği görüldü.

5.4.3. Demir ve ferritin

Demir, malabsorptif cerrahi girişimlerden sonra eksikliği %12-47 oranıyla en sık ve en erken gözlenen mikro besin ögesidir (291) Yapılan çalışmalarda operasyondan önce de hastaların yaklaşık %44'ünde eksiklik bulunduğu gösterilmiş olup (292), bu oranı, kendi çalışmamızda %30 bulduk. Ek olarak replasman almayan hastalar dışındaki tüm hastalarda demir düzeylerinin ilk 3 ayda tedrici olarak düştüğünü, son 3 ayda ise yükselmeye başladığını saptadık. Gözlediğimiz düşüşün, perioperatif dönemdeki kan kaybına, yükselişin ise uygulanan replasman tedavilerine bağlı olabileceğini düşündük. Ayrıca prebiyotik kullananlarda, son 3 aydaki yükselmenin, kullanmayanlardan yaklaşık iki kat fazla olduğunu ve istatistiksel anlamlılığının da bulunduğunu tespit ettik (sırasıyla prebiyotik ve kontrol grubunda %46'ya karşın %21, $p= 0.013$ ve $p= 0.314$). Nitekim kullanan hastaların 6. aydaki demir ve TDBK düzeyleri, kullanmayanlardan daha yüksekti (6. ayda sırasıyla demir ve TDBK için gruplar arası fark $p= 0.079$ ve $p= 0.047$).

Ferritin düzeylerinin ise başlangıca göre 3. ve 6. aylarda düştüğü, ancak prebiyotik kullananlarda ilk 6 aylık düşüşün kullanmayanlardan daha az olduğu gözlemlendi (sırasıyla prebiyotik ve kontrol gruplarındaki azalma %29'a karşı %40).

Tek başına prebiyotik kullanımının demir emilimi üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışmalar, ağırlıklı olarak hayvanlarla yapılmış olup emilimi arttırdıkları gösterilmiştir. Teknik olarak gastrik bypass'a benzeyen Bilioth II veya plasebo operasyonları (sham) uygulanan sıçanlara 25 g/kg prebiyotik ya da plasebo verildikten 8 hafta sonra, operasyon türü fark etmeksizin dışkıda demir atılımı prebiyotik alanlarda, almayanlardan daha düşük, serum demir düzeyleri ise daha yüksek bulunmuştur (293). Benzer şekilde gastrektomi veya plasebo operasyon (sham) uygulanan sıçanlara 30 g/kg prebiyotik (FOS) ya da plasebo verildikten 4 hafta sonra, plasebo alan gastrektomili sıçanların demir ve Hgb düzeylerinin, plasebo operasyonlu sıçanlardan çok daha düşük olduğu, plasebo yerine FOS ile beslenmeye başladıklarında ise yükselerek aynı düzeylere ulaştığı gösterilmiştir. Ayrıca prebiyotik kullanan sıçanların çekal SCFA düzeyleri yüksek, çekum içeriğinde pH değerleri ise düşük yani asidik bulunmuştur (294). Bu çalışmalar doğrultusunda biz de son 3 ayda

prebiyotik kullanan hastalarımızın demir düzeylerinde gözlediğimiz artışın, benzer sebeplere bağlı olabileceğini ve operasyondan sonra diyetle prebiyotik eklenmesinin, eksiklik gelişme riskini azaltabileceğini düşündük.

5.4.4. Vitamin D ve kalsiyum

Hayvan çalışmalarında, prebiyotik kullanımıyla birlikte hem kolon epitelinin emilim alanının arttığı, hem de lümen pH'sının asidikleştiği, böylece kalsiyum ve vitamin D emiliminin arttığı gösterilmiştir (193-195). Kısıtlı sayıdaki insan çalışmalarından birinde ise, ülseratif kolit nedeniyle ileostomisi bulunan hastalara oral yolla verilen prebiyotiğin yaklaşık %90'ının ileostomi sıvısında parçalanmamış halde bulunduğu ve mineral emiliminde herhangi bir değişiklik olmadığı görülmüş, bu sonuç doğrultusunda prebiyotiklerin ileumdan hiç parçalanmadan geçip kolona geldikleri ve mineral emilimini etkileyebilmeleri için burada fermante olmaları gerektiği sonucuna varılmıştır (226). Biz de bu bulgulardan yola çıkarak uyguladığımız cerrahi teknik kapsamında kolona müdahale edilmediğinden, prebiyotik verdiğimiz hastaların kalsiyum ve vitamin D emilimlerinde artış olmasını bekliyorduk. Operasyondan sonra replasman almayan hastaları ekarte ederek yaptığımız değerlendirmede, tüm kemik metabolizması parametrelerinin, prebiyotik kullanan ve kullanmayan hastalar arasında anlamlı farklılık göstermediğini, ancak ilk 3 ayda prebiyotik kullanan hastaların serum kalsiyum düzeylerinin kontrol grubundan daha fazla ve hızlı bir şekilde arttığını, son 3 ayda ise benzer şekilde daha fazla ve hızlı şekilde azaldığını gözledik. Literatürde bu bulgumuzu destekler şekilde, 9 hafta süreyle diyetle farklı miktarlarda kalsiyum ve/veya laktoz verilen sıçanlarda yapılan bir çalışmada, ilk haftalarda kalsiyum emiliminin arttığı, ancak zaman ilerledikçe ve aktif transport mekanizması doyduktan sonra, kalsiyum bağlayıcı protein (CaBP) düzeylerinin azalalarak, kalsiyum emiliminin zayıfladığı gösterilmiştir (295). Bu bulgudan hareketle biz de ilk 3 ayda prebiyotik kullanan hastalarımızda kalsiyum düzeylerinin, kullanmayanlardan daha hızlı ve daha fazla yükselmesini, prebiyotiğin kalsiyum emilimini hızla artırmasına ve son 3 ayda aktif transport mekanizması doyduktan sonra da etkisinin azalmasına bağlı olabileceğini düşündük.

5.4.5. Magnezyum

Bariyatrik cerrahi çalışmalarında, gastrik bypasstan sonra hastaların magnezyum düzeylerinin arttığı, hatta ileri dönemde parathormon düzeyleri yükseldiği

halde hipomagnezemi gözlenmediği raporlanmıştır (296) Biz de çalışmamızda tüm hastaların magnezyum düzeylerinin, operasyondan hem 3 hem de 6 ay sonra arttığını gözlemledik.

Prebiyotik kullanımıyla kolon lümeninin asidikleşmesi, kalsiyum yanında magnezyumun da emiliminde artış sağlamaktadır. (242,297). Ancak magnezyum emiliminde, kalsiyumdaki gibi negatif feed-back mekanizması bulunmadığından, çalışmalarda da gösterildiği gibi prebiyotik kullanımı, Mg emilimini sürekli artırmakta ve kalsiyumdakinin aksine kullanım süresi uzadıkça emilim daha da artmaktadır (205). Bu bulgular bize, kendi çalışmamızda gözlediğimiz durumun (prebiyotik kullanan hastalarda, son 3 ayda magnezyum seviyelerinin değişmeyip kullanmayan hastalarda düşüş olmasının) sebebinin, prebiyotik kullanımıyla emilimin negatif feed-back olmaksızın sürekli artmasına bağlı olabileceğini düşündürdü.

5.4.6. Protein

Yapılan bir meta-analizde, gastrik bypass uygulandıktan sonra hastaların fazlalık kilolarının %56.7 ila %66.5'ini ilk 24 ay içinde verdiği ve ilk iki yıla kadar olan sürede kilo kaybı miktarının, sonraki süreçlerle karşılaştırıldığında, farklı bulunmadığı görülmüştür (299). Çalışmamızda hastalarımızın fazlalık kilolarının ilk 3 ayda %38'ini, ilk 6 ayda ise %56'nı verdiklerini ve prebiyotik kullanımının bir fark yaratmadığını gördük. Literatürde kilo veren hastaların %30'unun operasyondan 18-24 ay sonra yeniden kilo almaya başladığı (300) ve geri kilo alımının süper obezlerde daha yüksek oranda görüldüğü, operasyondan 3 yıl sonrasında morbid obezlerin %7'sinin, süper obezlerin ise %43'ünün, fazlalık kilolarının %50'sinden daha azını vermeyi başarabildikleri gösterilmiştir (304). Bizim çalışmamızda ise süper obez olan ve olmayan hastaların ilk 3 ay ve ilk 6 ayda verdikleri total ve fazlalık kilo yüzdeleri, yağsız doku ve yağ dokusu ağırlıkları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmasa da, morbid obez hastaların yağ kayıplarının süper obezlerden daha fazla, yağsız doku kayıplarının ise daha az olduğunu gördük.

Kilo kaybıyla birlikte bazal metabolizma hızı yavaşlamakta ve metabolizması yavaş olan hastaların bariyatrik cerrahiden sonra yeniden kilo alma riskleri daha yüksek olmaktadır (302). Bu nedenle hastaların metabolizma hızlarını koruyabilmek için, kilo kaybederken yağsız doku kitlesini korumak, bunun için de tüketilen günlük protein miktarının yeterli ve yüksek düzeyde olmasına dikkat etmek gereklidir (303).

Çalışmamızda hastalarımızın günlük protein tüketimlerinin, ancak replasman destekleriyle önerilen düzeylere ulaştığını, replasmanın kesilmesi halinde önerilen 60 g'lık günlük alımın (184) altına düşeceğini gördük. Üstelik yapılmış farklı çalışmalarda hem erken doymayı uyarması, hem de kas kitlesinin efektif korunmasını sağlamak için bu miktar, hastanın ideal kilosu başına 1,5 g gibi, rehberlerin önerdiği miktardan çok daha fazla düzeylerde tavsiye edilmektedir (298). Nitekim biz de, prebiyotik kullananların 6. ayda tükettikleri günlük protein miktarının artmasıyla, aynı dönemdeki yağsız doku ağırlıklarının (FFM) da arttığını ($p= 0.034$), kullanmayanların ise 3. aydaki protein tüketimlerinin artmasıyla, aynı dönemdeki kilo, BKİ ve yağ ağırlıklarının azaldığını gözledik. Her iki gruptaki hastaların total protein ve albümin düzeyleri arasında ise anlamlı bir fark bulamadık.

KAYNAKLAR

1. WHO. Media Centre: Obesity and overweight January 2015. WHO Events Fact sheets No311 (internette) 2015 January. Erişim 01.01.2015, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
2. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N ve ark. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013; 28(2): 169-80. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3604592/pdf/10654_2013_Article_9771.pdf
3. IDF. Diabetes Atlas, 2014 update, sixth edition. (internette). Erişim 01.01.2015, https://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf
4. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Diyabet Programı 2015-2020. (internette) Ankara 2014. Erişim 01.01.2015, <http://beslenme.gov.tr/content/files/diyabet/turkiyedyabetprogrami.pdf>
5. Holt RGI, Hanley NA. Essential Endocrinology and Diabetes, Includes Desktop Edition, 6th Edition. New Jersey-US: Wiley-Blackwell; January 2012. pp. 343-59.
6. Witters D, Agrawal S. Unhealthy U.S. Workers' Absenteeism Costs \$153 Billion [web page on the Internet] (October 17, 2011) Erişim tarihi 01.01.2015, Erişim site adı: <http://www.gallup.com/poll/150026/unhealthy-workers-absenteeism-costs-153-billion.aspx>
7. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. Ann Intern Med. 2004; 141: 413-20. <http://annals.org/article.aspx?articleid=717819>
8. NIH. Medical Applications of Research: Methods for voluntary weight loss and control. Techol Assess Conf Statement. (internette) 1992 Mar 30-Apr 1. Erişim: 01.01.2015, <https://consensus.nih.gov/1992/1992weightlossta010html.htm>
9. Diabetes Prevention Program (DPP) research group. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. N Engl

- J Med 2002; 346: 393-403.
<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa012512>
10. Snow V, Barry P, Fitterman N, Qaseem A, Weiss K. Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2005; 142(7): 525-531. <http://annals.org/article.aspx?articleid=718309>
 11. Royal College of Physicians of London. Anti-obesity drugs: Guidance on appropriate prescribing and management, A report of the Nutrition Committee of the Royal College of Physicians of London. (internette) 2003 April. Erişim: 01.01.2015, https://www.rcplondon.ac.uk/sites/default/files/documents/anti-obesity_reportweb.pdf
 12. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K ve ark. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004; 292(14): 1724-37. <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=199587>
 13. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H. Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects. *N Engl J Med* 2007; **357**; 741-52. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa066254>
 14. Magro DO, Geloneze B, Delfini R, Pareja BC, Callejas F, Pareja JC. Long-term weight regain after gastric bypass: a 5-year prospective study. *Obes Surg.* 2008; **18(6)**: 648-51. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11695-007-9265-1>
 15. The CDC Diabetes Cost-Effectiveness Group. Cost-effectiveness of intensive glycemic control, intensified hypertension control, and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes. *JAMA.* 2002; 287: 2542–2551. <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=194927>
 16. Hoerger TJ, Zhang P, Segel JE, Kahn SH, Barker LE ve Couper S. Cost-Effectiveness of Bariatric Surgery for Severely Obese Adults With Diabetes. *Diabetes Care.* 2010 Sep; **33(9)**: 1933-39. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2928336/>
 17. Xanthakos SA. Nutritional Deficiencies in Obesity and After Bariatric Surgery. *Pediatr Clin North Am.* 2009 Oct; **56(5)**: 1105–1121. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2784422/>

18. Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 2002; **967**: 363-378.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04292.x/pdf>
19. Raghavendra S. Bariatric surgery and central nervous system. *Obesity Surgery* 2012; **22**: 967-978. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11695-012-0649-5>
20. London Government Office for Science Foresight Programme. *Tackling obesities: future choices – modelling future trends in obesity and the impact on health (2nd edition)*. (internette) 2007 October 17. Erişim tarihi 01.01.2015.
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/287937/07-1184x-tackling-obesities-future-choices-report.pdf
21. Gonzalez AB, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ ve ark. Body-Mass Index and Mortality among 1.46 Million White Adults. *N Engl J Med*. 2010; **363(23)**: 2211–2219.
www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1000367
22. TEMD. *Hipertansiyon, Obezite ve Lipid Metabolizması Hekim İçin Tanı ve Tedavi Rehberi*. (internette) 2011. Erişim tarihi 01.01.2015.
<http://www.turkendokrin.org/files/pdf/obezite.pdf>
23. Picot J, Jones J, Colquitt JL, Gospodarevskaya E, Loveman E, Baxter L, Clegg AJ. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2009; **13(41)**: 1-190, 215-357.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0015005/>
24. Wang P, Mariman E, Renes J, Keijer J. The secretory function of adipocytes in the physiology of white adipose tissue. *J Cell Physiol* 2008; **216**: 3-13.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.21386/pdf>
25. Sell H, Deshaies Y, Richard D. The brown adipocyte: update on its metabolic role. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; **36**: 2098-2104.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357272504001554>
26. Imperial College London. Biosurgery and Surgical Technology, Metabolic Surgery. (internette). Erişim tarihi 01.01.2015.

http://www1.imperial.ac.uk/biosurgerysurgicaltechnology/translational_molecular_research/metabolic_surgery/

27. Hegele RA, Joy TR, Al-Attar SA, Rutt BK. Thematic review series: Adipocyte Biology. Lipodystrophies: windows on adipose biology and metabolism. *J Lipid Res* 2007; **48**: 1433-1444.
<http://www.jlr.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=17374881>
28. Arner P. Human fat cell lipolysis: biochemistry, regulation and clinical role. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; **19**: 471-482.
[http://www.bprcem.com/article/S1521-690X\(05\)00045-X/pdf](http://www.bprcem.com/article/S1521-690X(05)00045-X/pdf)
29. Evans RM, Barish GD, Wang YX. PPARs and the complex journey to obesity. *Nat Med*. 2004; **10**: 355-361.
<http://www.nature.com/nm/journal/v10/n4/pdf/nm1025.pdf>
30. Hutley L, Prins JB. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci*. 2005; **330**: 280-289.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16355012>
31. Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM: Genetic and clinical implications. *Diabetes*. 1995; **44**: 863-870.
<http://diabetes.diabetesjournals.org/content/44/8/863.full.pdf+html>
32. Pan DA, Lillioja S, Kriketos AD, Milner MR, Baur LA, et al. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes*. 1997; **46**: 983-988. <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/46/6/983.full.pdf+html>
33. Boden G, Chen X, Ruiz J, White JV, Rossetti L. Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest*. 1994; **93**: 438-2446.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC294452/pdf/jcinvest00035-0146.pdf>
34. Jensen K. Human Physiology bio 23. Chapter 22 (internette)
<https://www.studyblue.com/#flashcard/flip/11106202>
35. Ferrannini E, Mingrone G. Impact of different bariatric surgical procedures on insulin action and beta-cell function in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; **32**: 514-520. <http://care.diabetesjournals.org/content/32/3/514.full>
36. Spiller RC, Trotman IF, Higgins BE, Ghatei MA, Grimble GK, Lee YC ve ark. The ileal brake--inhibition of jejunal motility after ileal fat perfusion in man. *Gut*. 1984; **25**(4): 365-74. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1432347/

37. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; **104**: 979-984.
www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1764762/
38. Krajmalnik-Brown R, Ilhan ZE, Kang DW, DiBaise JK. Effects of Gut Microbes on Nutrient Absorption and Energy Regulation. *Nutr Clin Pract* 2012; **27**: 201-214. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3601187/>
39. Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, Diabetes, and Gut Microbiota, The hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care* 2010; **33(10)**: 2277-2284. Obesity, Diabetes, and Gut Microbiota, The hygiene hypothesis expanded? <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2945175/>
40. Wisniewsky JA, Dore J, Clement K. The Importance of the Gut Microbiota After Bariatric Surgery. *Nature Rev. Gastroenterol Hepatol* 2012; **9**: 590-598. <http://www.nature.com/nrgastro/journal/v9/n10/full/nrgastro.2012.161.html>
41. Di Gioia D; Introduction to Intestinal Microbiota [web page on the Internet] (28.06.2011) Erişim tarihi: 01.12.2014, Erişim site adı: www.mf.unimb.si/mf/instituti/IPweb/html/DiGioiaD%20Introduction%20to%20intestinal%20microbiota.pdf
42. Wells AL, Saulnier DMA, Gibson GR *Handbook of Prebiotics-Gastrointestinal Microflora and Interactions with Gut Mucosa; Chapter 2*. USA: CRC Press; 2008 January 29. pp.13-38.
43. Duncan SH. Effects of rumen and gut microorganisms and their metabolites on the growth and survival of Escherichia coli O157. PhD Thesis. [web page on the Internet] (2001) Erişim tarihi: 01.12.2014, Erişim site adı: <http://ethos.bl.uk/OrderDetails.do?uin=uk.bl.ethos.394648>
44. Walker AW, Duncan SH, McWilliam Leitch EC, Child MW, Flint HJ. pH and peptide supply can radically alter bacterial populations and short-chain fatty acid ratios within microbial communities from the human colon. *Appl Environ Microbiol* 2005; **71**: 3692-3700. <http://aem.highwire.org/content/71/7/3692.full.pdf+html>
45. Duncan SH, Louis P, Thomson JM, Flint HJ. The role of pH in determining the species composition of the human colonic microbiota. *Environ Microbiol*.

- 2009; **11(8)**: 2112-22. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1462-2920.2009.01931.x/pdf>
46. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; **444**: 1022–1023. <http://www.nature.com/nature/journal/v444/n7122/abs/4441022a.html>
 47. Walker AW, Ince J, Duncan SH, Webster LM, Holtrop G, Ze X ve ark. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J* 2011; **5**: 220–230. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3105703/
 48. Shen Q, Zhao L, Tuohy KM. High-level dietary fibre up-regulates colonic fermentation and relative abundance of saccharolytic bacteria within the human faecal microbiota in vitro. *Eur J Nutr* 2012; **51**: 693–705. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00394-011-0248-6>
 49. Hamaker BR, Tuncil YE. A Perspective on the Complexity of Dietary Fiber Structures and Their Potential Effect on the Gut Microbiota. *J Mol Biol.* 2014; **426(23)**: 3838-3850. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022283614003957>
 50. Xu P, Li M, Zhang J, Zhang T. Correlation of intestinal microbiota with overweight and obesity in Kazakh school children. *BMC Microbiol* 2012; **12**: 283. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3543275/>
 51. Beyer PL, Flynn MA. Effects of high and low fiber diets on human feces. *J Am Diet Assoc.* 1978; **72(3)**: 271-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/632492>
 52. Wisker E, Feldheim W. Metabolizable energy of diets low or high indietary fiber from fruits and vegetables when consumed by humans. *J Nutr.* 1990; **120(11)**: 1331-7. <http://jn.nutrition.org/content/120/11/1331.long>
 53. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI, Krakoff J. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr.* 2011; **94(1)**: 58-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3127503/>
 54. Chan YK, Estaki M, Gibson DL. Clinical consequences of diet-induced dysbiosis. *Ann Nutr Metab.* 2013; **63 Suppl 2**: 28-40. <http://www.karger.com/Article/FullText/354902>

55. Cani PD, Osto M, Geurts L, Everard A. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes* 2012; **3**: 279–288.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3463487/>
56. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, Liang S, Zhang W, Guan Y, Shen D, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; **490**: 55–60.
<http://www.nature.com/nature/journal/v490/n7418/full/nature11450.html>
57. De La Cochetiere MF, Durand T, Lepage P, Bourreille A, Galmiche JP, Doré J. Resilience of the dominant human fecal microbiota upon short-course antibiotic challenge. *J Clin Microbiol* 2005; **43**: 5588–5592.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1287787/>
58. Sjölund M, Wreiber K, Andersson DI, Blaser MJ, Engstrand L. Long-term persistence of resistant *Enterococcus* species after antibiotics to eradicate *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 2003; **139**: 483–487.
<http://annals.org/article.aspx?articleid=716783>
59. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*. 2007 May; **1(1)**: 56–66.
<http://www.nature.com/ismej/journal/v1/n1/full/ismej20073a.html>
60. Membrez M, Blancher F, Jaquet M, Bibiloni R, Cani PD, Burcelin RG ve ark. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. *FASEB J*. 2008 Jul; **22(7)**: 2416–26.
<http://www.fasebj.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=18326786>
61. Salazar N, Arbolea S, Valdés L, Stanton C, Ross P, Ruiz L ve ark. The human intestinal microbiome at extreme ages of life. Dietary intervention as a way to counteract alterations. *Front Genet*. 2014 Nov 21; **5**: 406.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4240173/>
62. Salazar N, López P, Valdés L, Margolles A, Suarez A, Patterson A.M ve ark. Microbial targets for the development of functional foods accordingly with nutritional and immune parameters altered in the elderly. *J Am Coll Nutr*. 2013; **32**: 399–406.
http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07315724.2013.827047?url_ver=

[Z39.88-](#)

[2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&](#)

63. Behrns KE, Smith CD, Sarr MG. Prospective evaluation of gastric acid secretion and cobalamin absorption following gastric bypass for clinically severe obesity. *Dig Dis Sci.* 1994 Feb; **39(2)**: 315-20.
<http://link.springer.com/article/10.1007/BF02090203>
64. Palou A, Bonet LM, Picó C. On the role and fate of sugars in human nutrition and health. Introduction. *Obesity reviews* 2009; **10 (Suppl. 1)**: 1–8.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1467-789X.2008.00560.x/pdf>
65. Cani DP, Neyrinck AM, Maton N, Delzenne NM Oligofructose Promotes Satiety in Rats Fed a High-Fat Diet: Involvement of Glucagon-Like Peptide-1. *Obesity Research.* 2005; **13(6)**: 1000–1007.
66. Scheppach W. Effects of short chain fatty acids on gut morphology and function. *Gut.* 1994; **35(1 Suppl)**: S35–S38.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1378144/>
67. Preter VD, Hamer HM, Windey K, Verbeke K. The impact of pre- and/or probiotics on human colonic metabolism: does it affect human health? *Mol Nutr Food Res.* 2011; **55(1)**: 46-57.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mnfr.201000451/pdf>
68. Clausen MR, Bonnén H, Tvede M, Mortensen PB. Colonic fermentation to short-chain fatty acids is decreased in antibiotic-associated diarrhea. *Gastroenterology.* 1991; **101(6)**: 1497-504.
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508591004080>
69. Goodlad RA, Ratcliffe B, Fordham JP, Wright NA. Does dietary fibre stimulate intestinal epithelial cell proliferation in germ free rats? *Gut.* 1989; **30(6)**: 820-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1434116/>
70. Scheppach W, Bartram P, Richter A, Richter F, Liepold H, Dusel G et al. Effect of short-chain fatty acids on the human colonic mucosa in vitro. *J Parenter Enteral Nutr.* 1992; **16(1)**: 43-8.
<http://pen.sagepub.com/content/16/1/43.full.pdf>
71. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest.

- Nature*. 2006; **444(7122)**: 1027-1031.
<http://www.nature.com/nature/journal/v444/n7122/abs/nature05414.html>
72. Schwartz A, Taras D, Schafer K. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity*. 2009; **18(1)**: 190-195.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/oby.2009.167/epdf>
73. Payne AN, Chassard C, Zimmermann M, Muller P, Stinca S, Lacroix C. The metabolic activity of gut microbiota in obese children is increased compared with normal-weight children and exhibits more exhaustive substrate utilization. *Nutr Diabetes*. 2011; **1**: e12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3302137/>
74. Xiong YM, Miyamoto N, Shibata K. Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; **101(4)**: 1045-1050.
<http://www.pnas.org/content/101/4/1045.full.pdf>
75. Samuel BS, Shaito A, Motoike T. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; **105(43)**: 16767-16772.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2569967/>
76. Gill SR, Pop M, De Boy RT. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006; **312(5778)**: 1355-1359.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16741115>
77. Ostro M, Abegg K, Bueter M, le Roux CW, Cani PD, Lutz TA. Roux-en-Y gastric bypass surgery in rats alters gut microbiota profile along the intestine. *Physiol Behav*. 2013; **119**: 92-6.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031938413001947>
78. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; **101**: 15718-15723
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC524219/>
79. Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol*. 1977; **31**: 107-33.
<http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.mi.31.100177.000543>

80. Xu J, Gordon JI. Honor thy symbionts. *Proc Natl Acad Sci USA*. Sep 2, 2003; **100(18)**: 10452–10459. <http://www.pnas.org/content/100/18/10452.abstract>
81. Carvalho BM, Saad MJA. Influence of Gut Microbiota on Subclinical Inflammation and Insulin Resistance. *Mediators of Inflammation* Volume 2013 (2013), Article ID 986734, 13 pages <http://www.hindawi.com/journals/mi/2013/986734/>
82. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM ve ark. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008; **57(6)**: 1470-81. <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/57/6/1470.long>
83. Goldszmid RS, Trinchieri G. The price of immunity. *Nat Immunol*. 2012;**13(10)**: 932-8. <http://www.nature.com/ni/journal/v13/n10/full/ni.2422.html>
84. Bermudez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llrente C, Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab*. 2012; **61(2)**: 160-74. <http://www.karger.com/Article/FullText/342079>
85. Kaur IP, Kuhad A, Garg A, Chopra K. Probiotics: delineation of prophylactic and therapeutic benefits. *J Med Food*. 2009;**12(2)**: 219-35. <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jmf.2007.0544>
86. Verna EC, Lucak S. Use of probiotics in gastrointestinal disorders: what to recommend? *Therap Adv Gastroenterol*. 2010; **3(5)**: 307-19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3002586/>
87. Andreasen AS, Larsen N, Pedersen-Skovsgaard T, Berg RM, Møller K, Svendsen KD ve ark. Effects of Lactobacillus acidophilus NCFM on insulin sensitivity and the systemic inflammatory response in human subjects. *Br J Nutr*. 2010; **104(12)**: 1831-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20815975>
88. Zhang Y, Wang L, Zhang J, Li Y, He Q, Li H ve ark. Probiotic Lactobacillus casei ameliorates high-fructose-induced impaired glucose tolerance in hyperinsulinemia rats. *Eur. J. Nutr*. 2014; **53**: 221. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00394-013-0519-5>
89. Hsieh F.C, Lee C.L, Chai C.Y, Chen W.T, Lu Y.C, Wu C.S. Oral administration of Lactobacillus reuteri GMNL-263 improves insulin resistance

- and ameliorates hepatic steatosis in high fructose-fed rats. *Nutr. Metab.* 2013; **10**: 35. <http://www.nutritionandmetabolism.com/content/pdf/1743-7075-10-35.pdf>
90. Gürsoy O, Görçe R, Gökalp HY. Yoğurt ve Yoğurt Benzeri Fermente Süt Ürünlerinden *Asidofilus Bifidus* Yoğurdunun Üretim Teknolojisi ve Sağlık Üzerine Etkileri. Gıda Mühendisleri Odası yayını Gıda Mühendisliği Dergisi 1999; **6**: 19-24. http://www.gidamo.org.tr/resimler/ekler/e65972dce68dad4_ek.pdf?dergi=6
91. Kopp-Hoolihan L. Prophylactic and therapeutic uses of probiotics: a review. *J Am Diet Assoc.* 2001; **101**(2): 229-38. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002822301000608>
92. Ejtahed H.S, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V ve ark. Effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Dairy Sci.* 2011; **94**: 3288–3294. [http://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(11\)00321-3/abstract](http://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(11)00321-3/abstract)
93. Ejtahed H.S, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition.* 2012; **28**: 539–543. [http://www.nutritionjrn.com/article/S0899-9007\(11\)00310-8/abstract](http://www.nutritionjrn.com/article/S0899-9007(11)00310-8/abstract)
94. Asemi Z, Zare Z, Shakeri H, Sabihi SS, Esmailzadeh A. Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles hs-CRP and oxidative stress in patients with type 2 diabetes. *Ann. Nutr. Metab.* 2013;**63**: 1–9. <http://www.karger.com/Article/Pdf/349922>
95. Panwar H, Calderwood D, Grant IR, Grover S, Green BD. *Lactobacillus* strains isolated from infant faeces possess potent inhibitory activity against intestinal alpha- and beta-glucosidases suggesting anti-diabetic potential. *Eur. J. Nutr.* 2014 doi: 10.1007/s00394-013-0649-9. <http://link.springer.com/article/10.1007/s00394-013-0649-9>
96. Jung SP, Lee KM, Kang JH, Yun SI, Park HO, Moon Y, Kim JY. Effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 on overweight and obese adults: A randomized double-blind clinical trial. *Korean J. Fam. Med.* 2013; **34**: 80–89. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3611107/>

97. Erejuwa OO, Sulaiman SA, Ab Wahab MS. Modulation of gut microbiota in the management of metabolic disorders: the prospects and challenges. *Int J Mol Sci.* 2014 Mar 7; **15(3)**: 4158-88. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3975390/>
98. Woodard GA, Encarnacion B, Downey JR, Peraza J, Chong K, Hernandez-Boussard T, Morton JM. Probiotics improve outcomes after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg.* 2009 Jul; **13(7)**: 1198-204. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11605-009-0891-x>
99. American Association of Cereal Chemists. The definition of dietary fiber: report of the Dietary Fiber Definition Committee to the Board of Directors of the American Association of Cereal Chemists. *Cereal Foods World.* 2001; **46**: 112–26. www.aaccnet.org/initiatives/definitions/documents/dietaryfiber/dfdef.pdf
100. Anderson JW, Baird P, Davis RH. Health benefits of dietary fiber. *Nutr Rev.* 2009; **67(4)**: 188–205. <http://nutritionreviews.oxfordjournals.org/content/67/4/188.long>
101. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *J Nutr.* 1995; **(125)**: 1401. <http://jn.nutrition.org/content/125/6/1401.full.pdf+html>
102. Evans JM, Morris LS, Marchesi JR. The gut microbiome: the role of a virtual organ in the endocrinology of the host. *Journal of Endocrinology.* 2013; **218**: R37–R47. <http://joe.endocrinology-journals.org/content/218/3/R37.full.pdf+html>
103. Shepherd SJ, Gibson PR. Fructose malabsorption and symptoms of irritable bowel syndrome: guidelines for effective dietary management. *J Am Diet Assoc.* 2006; **106**: 1631- 1639. [http://www.andjrn.org/article/S0002-8223\(06\)01704-4/abstract](http://www.andjrn.org/article/S0002-8223(06)01704-4/abstract)
104. Prosky L, Hoebregs H. Methods to determine food inulin and oligofructose. *J Nutr.* 1999; **129(Suppl)**: 1418S-1423S. <http://jn.nutrition.org/content/129/7/1418S.full>
105. Li BW. *Handbook of Prebiotics and Probiotics Ingredients Health Benefits and Food Applications; Chapter 1: Analysis of Dietary Fiber and*

- Nondigestible Carbohydrates*; New York: CRC Press; November 19, 2009. pp: 2-8.
106. Roberfroid MB. *Handbook of Prebiotics, Chapter 3: Prebiotics: Concept, Definition, Criteria, Methodologies, and Products*; New York, CRC Press: January 29, 2008. pp: 39-69.
 107. Williams CH, Witherly SA, Buddington RK. Influence of dietary Neosugar on selected bacterial groups of the human fecal microbiota *Microb. Ecol. Health Dis.* 1994; **7**: 91.
<http://www.microbecolhealthdis.net/index.php/mehd/article/viewFile/8163/9525>
 108. Buddington RK. Dietary supplement of neosugar alters the fecal flora and decreases activities of some reductive enzymes in human subjects. *Am J Clin Nutr.* 1996; **63**: 709. <http://ajcn.nutrition.org/content/63/5/709.long>
 109. Bouhnik Y. Effects of Bifidobacteriumsp fermented milk ingested with or without inulin on colonic bifidobacteria and enzymatic activities in healthy humans, *Eur. J Clin Nutr.* 1996; **(50)**: 269.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8730616>
 110. Orafi inülin ve oligofruktoz nasıl elde edilir? [web page on the Internet] Erişim tarihi: 27.02.2013, Erişim site adı: <http://www.artisangida.com/Urunler.aspx?id=2&uid=1&ad=orafi-inulin-ve-oligofruktoz-nasil-elde-edilir->
 111. Delzenne NM, Cani PD, Daubioul C, Neyrinck AM. Impact of inulin and oligofructose on gastrointestinal peptides. *Br J Nutr.* 2005; **93 Suppl 1**: S157-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15877889>
 112. Reimer RA, McBurney MI. Dietary fiber modulates intestinal proglucagon messenger ribonucleic acid and postprandial secretion of glucagon-like peptide-1 and insulin in rats. *Endocrinology* 1996; **137**: 3948–56.
http://press.endocrine.org/doi/10.1210/endo.137.9.8756571?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&
 113. Tappenden KA, Thomson AB, Wild GE, McBurney MI. Short-chain fatty acids increase proglucagon and ornithine decarboxylase messenger RNAs

- after intestinal resection in rats. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1996; **20**: 357–62. 15. <http://pen.sagepub.com/content/20/5/357.long>
114. Massimino SP, McBurney MI, Field CJ. Fermentable dietary fiber increases GLP-1 secretion and improves glucose homeostasis despite intestinal glucose transport capacity in healthy dogs. *J Nutr* 1998; **128**: 1786–93. <http://jn.nutrition.org/content/128/10/1786.full>
115. Dumoulin V, Moro F, Barcelo A, Dakka T, Cuber J-C. Peptide YY, glucagon-like peptide-1, and neurotensin responses to luminal factors in the isolated vascularly perfused rat ileum. *Endocrinology* 1998; **139**: 3780–6. http://press.endocrine.org/doi/10.1210/endo.139.9.6202?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed
116. Cani PD, Knauf C, Iglesias MA, Drucker DJ, Delzenne NM, Burcelin R. Improvement of glucose tolerance and hepatic insulin sensitivity by oligofructose requires a functional glucagon-like peptide-1 receptor. *Diabetes*. 2006; **55**: 1484–90. <http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=16644709>
117. Everard A, Lazarevic V, Derrien M, Girard M, Muccioli GG, Neyrinck AM ve ark. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes*. 2011; **60**: 2775–2786. <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/60/11/2775.full.pdf+html>
118. Parnell JA, Reimer RA. Prebiotic fibres dose-dependently increase satiety hormones and alter Bacteroidetes and Firmicutes in lean and obese JCR: LA-cp rats. *Br J Nutr*. 2012; **107**: 601–613. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3827017/>
119. Kuo SM, Merhige PM, Hagey LR. The effect of dietary prebiotics and probiotics on body weight large intestine indices and fecal bile acid profile in wild type and IL10^{-/-} mice. *PLoS One*. 2013; **8**: e60270. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0060270>
120. Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, Sohet FM, Pachikian BD, Naslain D, De Backer F ve ark. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite

- sensation and glucose response after a meal. *Am J Clin Nutr.* 2009; **90**(5): 1236-43. <http://ajcn.nutrition.org/content/90/5/1236.long>
121. Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr.* 2009; **89**: 1751-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3827013/>
 122. Sasaki M, Ogasawara N, Funaki Y, Mizuno M, Iida A, Goto C ve ark. Transglucosidase improves the gut microbiota profile of type 2 diabetes mellitus patients: A randomized double-blind placebo-controlled study. *BMC Gastroenterol.* 2013; **13**: 81. <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/13/81>
 123. Todd AP, Brody F, Pucci E. Alterations in Gastrointestinal Physiology after Roux-En-Y Gastric Bypass. *J Am Coll Surg.* 2005 Jul; **201**(1):125-31. [http://www.journalacs.org/article/S1072-7515\(05\)00336-4/abstract](http://www.journalacs.org/article/S1072-7515(05)00336-4/abstract)
 124. Prachand VN, Alverdy JC. The role of malabsorption in bariatric surgery. *World J Surg.* 2009; **33**(10): 1989-94. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00268-009-0101-8>
 125. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y ve ark. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; **106**(7): 2365-70. <http://www.pnas.org/content/early/2009/01/21/0812600106>
 126. Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL ve ark. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes.* 2010; **59**(12): 3049-57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2992765/>
 127. Kong LC, Tap J, Wisniewsky JA, Pelloux V, Basdevant A, Bouillot JL ve ark. Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes. *Am J Clin Nutr.* 2013; **98**(1): 16-24. <http://ajcn.nutrition.org/content/early/2013/05/29/ajcn.113.058743>
 128. Lepage P, Hasler R, Spehlmann ME, Rehman A, Zvirbliene A, Begun A ve ark. Twin study indicates loss of interaction between microbiota and

- mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2011; **141**: 227–36. [http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016-5085\(11\)00520-8](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016-5085(11)00520-8)
129. Million M, Angelakis E, Paul M, Armougom F, Leibovici L, Raoult D. Comparative meta-analysis of the effect of *Lactobacillus* species on weight gain in humans and animals. *Microb Pathog* 2012; **53**: 100–8. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882401012001106>
 130. Tennant B, Malm OJ, Horowitz RE, Levenson SM. Response of germfree, conventional, conventionalized and *E. coli* monocontaminated mice to starvation. *J Nutr* 1968; **94**: 151–60. <http://jn.nutrition.org/content/94/2/151.full.pdf>
 131. Alfadda AA, Fatma S, Chishti MA, Al-Naami MY, Elawad R, Mendoza CD ve ark. Orosomucoid serum concentrations and fat depot-specific mRNA and protein expression in humans. *Mol Cells* 2012; **33**: 35–41. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10059-012-2181-9>
 132. Liou AP, Paziuk M, Luevano JM Jr, Machineni S, Turnbaugh PJ, Kaplan LM. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med*. 2013; **5(178)**: 178ra41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3652229/>
 133. Ishida RK, Faintuch J, Paula AM, Risttori CA, Silva SN, Gomes ES ve ark. Microbial flora of the stomach after gastric bypass for morbid obesity. *Obes Surg*. 2007; **17(6)**: 752–8. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11695-007-9139-6>.
 134. Keire DA, Mannon P, Kobayashi M, Walsh JH, Solomon TE, Reeve JR Jr. Primary structures of PYY, [Pro (34)] PYY, and PYY-(3-36) confer different conformations and receptor selectivity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000; **279(1)**: G126–31. <http://ajpgi.physiology.org/content/ajpgi/279/1/G126.full.pdf>
 135. Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ, Fuessl HS, Polak JM, Bloom SR. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology*. 1985; **89**: 1070–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3840109>
 136. Ferri GL, Adrian TE, Allen JM, Soimero L, Cancellieri A, Yeats JC ve ark. Intramural distribution of regulatory peptides in the sigmoid-recto-anal

- region of the human gut. *Gut*. 1988; **29(6)**: 762-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1433738/>
137. Cahill F, Shea JL, Randell E, Vasdev S, Sun G. Serum peptide YY in response to short-term overfeeding in young men. *Am J Clin Nutr*. 2011; **93(4)**:741-7. <http://ajcn.nutrition.org/content/93/4/741.long>
 138. Blundell JE, Caudwell P, Gibbons C, Hopkins M, Naslund E, King N ve ark Role of resting metabolic rate and energy expenditure in hunger and appetite control: a new formulation. *Dis Model Mech*. 2012 Sep; **5(5)**: 608–613. <http://dmm.biologists.org/content/5/5/608.long>
 139. Ballantyne GH. Peptide YY (1-36) and peptide YY (3-36): Part II. Changes after gastrointestinal surgery and bariatric surgery. *Obes Surg*. 2006; **16(6)**: 795-803.
<http://link.springer.com/article/10.1381%2F096089206777346619>
 140. Savage AP, Gornacz GE, Adrian TE, Ghatei MA, Goodlad RA, Wright NA ve ark. Is raised plasma peptide YY after intestinal resection in the rat responsible for the trophic response? *Gut*. 1985; **26**: 1353-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1433118/>
 141. Armstrong DN, Ballantyne GH, Adrian TE, Bilchik AJ, McMillen MA, Modlin IM. Adaptive increase in peptide YY and enteroglucagon after proctocolectomy and pelvic ileal reservoir construction. *Dis Colon Rectum*. 1991; **34**: 119-25. <http://link.springer.com/article/10.1007/BF02049984>
 142. Näslund E, Grybäck P, Hellström PM, Jacobsson H, Holst JJ, Theodorsson E ve ark. Gastrointestinal hormones and gastric emptying 20 years after jejunioileal bypass for massive obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997; **21(5)**: 387-92.
<http://www.pubfacts.com/detail/9152741/Gastrointestinal-hormones-and-gastric-emptying-20-years-after-jejunoileal-bypass-for-massive-obesity>
 143. Ockander L ve ark. Jejunioileal Bypass Changes the Duodenal Cholecystokinin and Somatostatin Cell Density. *Obesity Surgery*. 2003; **13**: 584-590. <http://link.springer.com/article/10.1381/096089203322190781>
 144. Fulde M, Hornef M. Handle energy resources with care. *Trends in Microbiology*. 2014; **22** (1): 5-6.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0966842X1300245X>

145. Grudell AB, Camilleri M. The role of peptide YY in integrative gut physiology and potential role in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007; **14(1)**: 52-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17940420>
146. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS ve ark. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med.* 2003; **349(10)**: 941-8. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa030204>
147. Vu MK, Maljaars PWJ, Mearadji B, Biemond I, Masclee AAM. Role of Peptide YY in ileal brake induced satiety and proximal gastric function. *Gastroenterology* 2006; **130**: A68 suppl2. <file:///G:/ileal%20break%20kitap%C3%A7%C4%B1k.pdf>
148. Ranganath L R, Beety JM, Morgan LM, Wright JW, Howland R, Marks V. Attenuated GLP-1 secretion in obesity: cause or consequence? *Gut.* 1996; **38**: 916-919. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1383202/>
149. Drucker DJ. Gut adaptation and the glucagon-like peptides. *Gut.* 2002 Mar; **50(3)**: 428-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1773134/>
150. Burcelin R The incretins: a link between nutrients and well being. *Br J Nutr.* 2005 Apr; **93 Suppl 1**: S147-56. http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FBJN%2FBJN93_S1%2FS0007114505000917a.pdf&code=c0bc5b2e14fd51ec79829c68c457666d
151. Jayasena CN, Bloom SR. Role of gut hormones in obesity. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; **37**: 769-787. [http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889-8529\(08\)00037-6](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889-8529(08)00037-6)
152. Maljaars PW, Peters HP, Mela DJ, Masclee AA. Ileal Brake: A sensible food target for appetite control. A review. *Physiology&Behavior.* 2008; **95**: 271-281. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031938408002278>
153. Gigoux V, Fourmy D. Acting on Hormone Receptors with Minimal Side Effect on Cell Proliferation: A Timely Challenge Illustrated with GLP-1R and GPER. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013 Apr 29; **4**: 50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3638125/>
154. Morínigo R, Lacy AM, Casamitjana R, Delgado S, Gomis R, Vidal J. GLP-1 and changes in glucose tolerance following Gastric Bypass surgery in

- morbidly obese subjects. *Obes Surg.* 2006; **16**: 1594-1601.
<http://link.springer.com/article/10.1381%2F096089206779319338>
155. Dar MS, Chapman WH, Pender JR, Drake AJ, O'Brien K, Tanenberg RJ ve ark. GLP-1 response to a Mixed Meal: What happen 10 years after RYGB? *Obes Surg.* 2012; **22**: 1077-1083.
<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11695-012-0624-1>
156. Cartier A. The inflammatory profile associated with abdominal obesity. *CMR@journal* 2010; **3(2)**: 15-19.
<http://www.myhealthywaist.org/cmrejournal/pdf/vol3/v3i2a4.pdf>
157. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS ve ark. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; **82**: 4196.
http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jcem.82.12.4450?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
158. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc.* 2001; **60(3)**: 349-56.
http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FPNS%2FPNS60_03%2FS0029665101000386a.pdf&code=cf9d4b9fa3b3c5270efbe7a12d05dd39
159. Bastard JB, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H ve ark. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur. Cytokine Netw.* 2006; **17(1)**: 4-12.
[http://www.jle.com/download/--ecn-268297-recent advances in the relationship between obesity inflammation and insulin resistance-VfK@uH8AAQEAAH1XMfMAAAAG.pdf](http://www.jle.com/download/--ecn-268297-recent%20advances%20in%20the%20relationship%20between%20obesity%20inflammation%20and%20insulin%20resistance-VfK@uH8AAQEAAH1XMfMAAAAG.pdf)
160. Khare PD, Khare M. Cytokines. Physiology and Clinical Relevance. [web page on the Internet] Erişim tarihi: 02.09.2014 Erişim site adı: https://www.neurorelief.com/uploads/content_files/Cytokine%20Physiology%20and%20Clinical%20Relevance.pdf
161. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis.* 2000; **148**: 209-214. [http://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(99\)00463-3/abstract](http://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(99)00463-3/abstract)

162. Corwin EJ. Understanding Cytokines Part I: Physiology and Mechanism of Action. *Biol Res Nurs.* 2000; **2**: 30-40.
<http://brn.sagepub.com/content/2/1/30.long>
163. Goktas Z, Moustaid-Moussa N, Shen CL, Boylan M, Mo H, Wang S. Effects of bariatric surgery on adipokine-induced inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013; **4**: 69.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3677351/>
164. Wexler Dj, Hu FB, Manson JE. Mediating effects of inflammatory biomarkers on insulin resistance associated with obesity. *Obes Res.* 2005; **13**: 1772–83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16286525>
165. CMR (The International Chair on Cardiometabolic Risk) Short Reviews. *Documentation centre.* (internette). Sep 2010;
http://www.myhealthywaist.org/documentation-centre/index.html?no_cache=1&tx_stdoccenter_pi1%5Bmod_type%5D=5&tx_stdoccenter_pi1%5Buid%5D=140
166. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003 Dec; **112(12)**: 1796-808.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC296995/>
167. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest.* 2011; **121(6)**: 2094-2101.
<http://www.jci.org/articles/view/45887>
168. Odegaard J, Chawla A. Fat's Immune Sentinels Certain; immune cells keep adipose tissue in check by helping to define normal and abnormal physiological states. *The Scientist* (internette) Erişim tarihi: 01.01.2015. Erişim web sitesi: <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/33326/title/Fat-s-Immune-Sentinels/>
169. Asemi Z, Zare Z, Esmailzadeh A. Effect of Multispecies Probiotic Supplements on Metabolic Profiles, hs-CRP, and Oxidative Stress in Patients with Type 2 Diabetes. *Ann Nutr Metab* 2013; **63**: 1–9.
<http://www.karger.com/Article/Pdf/349922>
170. Kato I, Endo-Tanaka K, Yokokura T. Suppressive effects of the oral administration of *Lactobacillus casei* type II collagen-induced arthritis in

- DBA/1 mice. *Life Sci* 1998; **63**: 635–44.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320598003154>
171. Mehrabany EV, Alipour B, Rad AH, Sharif SK, Jafarabadi MA, Zavvari S. Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition* 2014; **30**: 430–435.
[http://www.nutritionjournal.com/article/S0899-9007\(13\)00439-5/abstract](http://www.nutritionjournal.com/article/S0899-9007(13)00439-5/abstract)
 172. Nakamura YK, Omaye ST. Metabolic diseases and pro- and prebiotics: mechanistic insights. *Nutr Metab (Lond)*. 2012; **9**: 60.
<http://www.nutritionandmetabolism.com/content/9/1/60>
 173. Hansen CHF, Frøkiær H, Christensen AG, Bergström A, Licht TR, Hansen AK ve ark. Dietary Xylooligosaccharide Downregulates IFN- γ and the Low-Grade Inflammatory Cytokine IL-1 β Systemically in Mice. *J. Nutr.* 2013; **143**: 533–540. <http://jn.nutrition.org/content/143/4/533.full>
 174. Gee JM, Johnson IT. Dietary lactitol fermentation increases circulating peptide YY and Glucagon Like Peptide-1 in rats and humans. *Nutrition*. 2005; **21(10)**: 1036–43.
 175. Wang G, Agenor K, Pizot J, Kotler DP, Harel Y, Van Der Schueren BJ ve ark. Accelerated Gastric Emptying but No Carbohydrate Malabsorption 1 Year After Gastric Bypass Surgery (GBP). *Obes Surg*. 2012; **22(8)**: 1263–1267. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3659340/>
 176. Kushner RF, Still CD editors. *Nutrition and Bariatric Surgery*. Boca Raton-Florida: CRC Press Taylor & Francis Group; 2014.
 177. John PC. Physiologic Changes in Nutrient Absorption with Bariatric Surgery [web page on the Internet]. Erişim Tarihi: 01.12.2014, Erişim site adı: <http://www.ucsfcmecme.com/2010/slides/MSU10010/9Cello.pdf>.
 178. BMJ Best Practice. *Bariatric Surgery Sequelae*. (internette) 2014. Erişim 01.01.2015. <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/1046.html>
 179. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Chapter 9: Vitamin B12*. Pp: 306–356. (internette) Washington, D.C. National Academy Press <http://www.nap.edu/catalog/6015.html>

180. Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL. *Krause's Food and the Nutrition Care Process*. 13th Edition, Chapter 1, p.17, ©2012, with permission from Elsevier
181. FAO, WHO. *Human Vitamin and Mineral Requirements. Report of a joint FAO/WHO expert consultation Bangkok, Thailand. Chapter 11: Calcium*. (internette) 2001. Erişim: 01.01.2015. <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/004/y2809e/y2809e00.pdf> -
182. McCormick CC. Passive diffusion does not play a major role in the absorption of dietary calcium in normal adults. *J. Nutr.* 2002; **132**: 3428–30. <http://jn.nutrition.org/content/132/11/3428.long>
183. Bronner F, Pansu D. Nutritional aspects of calcium absorption. *J. Nutr.* 1999; **129**: 9-12. <http://jn.nutrition.org/content/129/1/9>
184. Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, Gonzalez-Campoy MJ, Collazo-Clavell ML, Adam F. ve ark. AACE/TOS/ASMBS Guidelines, American Association Of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, And American Society For Metabolic & Bariatric Surgery Medical Guidelines For Clinical Practice For The Perioperative Nutritional, Metabolic, And Non surgical Support Of The Bariatric Surgery Patient. *Obesity* 2009; **17** (Supplement 1): S1-S72. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/oby.2009.28/pdf>
185. Christakos S, Lieben L, Masuyama R, Carmeliet G. Vitamin D endocrine system and the intestine. *Bonekey Rep.* 2014 Feb 5; **3**: 496. <http://www.nature.com/bonekeyreports/2014/140205/bonekey2013230/full/bonekey2013230.html>
186. Sencer E, Orhan Y. *Beslenme*. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005
187. Suzuki T, Hara H. Various non-digestible saccharides increase intracellular calcium ion concentration in rat small-intestinal enterocytes. *Br J Nutr.* 2004; **92**(5): 751-5. http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FBJN%2FBJN92_05%2FS0007114504002351a.pdf&code=4402964931f09dcfa69d566e33aeaf5e
188. Wolf E, Utech M, Stehle P, Büsing M, Stoffel-Wagner B, Ellinger S ve ark. Preoperative micronutrient status in morbidly obese patients before

- undergoing bariatric surgery: results of a cross-sectional study. *Sur for Ob and Rel Dis.* 2015 Apr 2. pii: S1550-7289(15)00092-1. doi: 10.1016/j.soard.2015.03.018. [Epub ahead of print].
[http://www.soard.org/article/S1550-7289\(15\)00092-1/abstract](http://www.soard.org/article/S1550-7289(15)00092-1/abstract)
189. Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010; **12(6)**:448-57.
<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11894-010-0141-0>
 190. Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Proton pump inhibitor, H2 antagonists, and risk of hip fracture: a large population-based study [abstract]. *Gastroenterology* 2009; **136**: A70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2902649/>
 191. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ ve ark. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis related fractures. *Can Med Assoc J*: 2008; **179**: 319–326. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2492962/>
 192. Kocsis I, Arato A, Bodanszky H ve ark. Short-term omeprazole treatment does not influence biochemical parameters of bone turnover in children. *Calcif Tissue Int* 2002; **71**: 129–132.
<http://link.springer.com/article/10.1007/s00223-001-2068-9>
 193. Lopez HW, Coudray C, Levrat-Verny MA, Feillet-Coudray C, Demigne C, Remesy C. Fructooligosaccharides enhance mineral apparent absorption and counteract the deleterious effects of phytic acid on mineral homeostasis in rats. *J. Nutr. Biochem.* 2000; **11**: 500–8.
[http://www.jnutbio.com/article/S0955-2863\(00\)00109-1/abstract](http://www.jnutbio.com/article/S0955-2863(00)00109-1/abstract)
 194. Remesy C, Levrat MA, Gamet L, Demigne C. Cecal fermentations in rats fed oligosaccharides (inulin) are modulated by dietary calcium level. *Am J Physiol.* 1993; **264**: G855–62.
<http://ajpgi.physiology.org/cgi/pmidlookup?view=reprint&pmid=8388642>
 195. Ohta A, Ohtsuki M, Baba S, Adachi T, Sakata T, Sakaguchi E. Calcium and magnesium absorption from the colon and rectum are increased in rats fed fructo-oligosaccharides. *J Nutr.* 1995; **125**: 2417–24.
<http://jn.nutrition.org/content/125/9/2417.full.pdf>

196. Pansu D, Bellaton C, Bronner F. Effect of lactose on duodenal calcium-binding protein and calcium absorption. *J Nutr.* 1979 Mar; **109(3)**: 508-12. <http://jn.nutrition.org/content/109/3/508.full.pdf>
197. Ohta A, Ohtsuki M, Hosono A, Adachi T, Hara H, Sakata T. Dietary fructooligosaccharides prevent osteopenia after gastrectomy in rats. *J. Nutr.* 1998; **128**: 106–10. <http://jn.nutrition.org/content/128/1/106.long>
198. Ohta A, Ohtsuki M, Uehara M, Hosono A, Hirayama M, Adachi T, Hara H. Dietary fructooligosaccharides prevent postgastrectomy anemia and osteopenia in rats. *J. Nutr.* 1998; **128**: 485–90. <http://jn.nutrition.org/content/128/3/485.full>
199. Delzenne N, Aertssens J, Verplaetse H, Rocco M, Roberfroid M. Effect of fermentable fructo-oligosaccharides on mineral, nitrogen and energy digestive balance in the rat. *Life Sci.* 1995; **57**: 1579–87. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0024320595021334>
200. Ohta A, Ohtsuki M, Takizawa T, Inaba H, Adachi T, Kimura S. Effects of fructooligosaccharides on the absorption of magnesium and calcium by cecectomized rats. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 1994; **64**: 316–23. http://www.researchgate.net/publication/15314701_Effects_of_fructooligosaccharides_on_the_absorption_of_magnesium_and_calcium_by_cecectomized_rats
201. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Recker RR. Time course of calcium absorption in humans: evidence for a colonic component. *Calcif Tissue Int.* 1989; **44**: 308–11. <http://link.springer.com/article/10.1007/BF02556309>
202. Abrams SA, Hawthorne KM, Aliu O, Hicks PD, Chen Z, Griffin IJ. An inulin-type fructan enhances calcium absorption primarily via an effect on colonic absorption in humans. *J Nutr.* 2007; **137(10)**: 2208-12. <http://jn.nutrition.org/content/137/10/2208.long>
203. Levrat MA, Remesy C, Demigne C. High propionic acid fermentations and mineral accumulation in the cecum of rats adapted to different levels of inulin. *J. Nutr.* 1991; **121**: 1730–7. <http://jn.nutrition.org/content/121/11/1730.full.pdf>
204. Coudray C, Tressol JC, Gueux E, Rayssiguier Y. Effects of inulin-type fructans of different chain length and type of branching on intestinal absorption

- and balance of calcium and magnesium in rats. *Eur. J. Nutr.* 2003; **42**: 91–8.
<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00394-003-0390-x>
205. Coudray C, Feillet-Coudray C, Tressol JC, Gueux E, Thien S, Jaffrelo L, Mazur A, Rayssiguier Y. Stimulatory effect of inulin on intestinal absorption of calcium and magnesium in rats is modulated by dietary calcium intakes short- and long-term balance studies. *Eur J Nutr.* 2005 Aug; **44**(5): 293-302. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00394-004-0526-7>
206. Heaney RP, Weaver CM, Fitzsimmons ML. Influence of calcium load on absorption fraction. *J Bone Miner Res.* 1990 Nov; **5**(11): 1135-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2270776>
207. Ames SK, Gorham BM, Abrams SA. Effects of high compared with low calcium intake on calcium absorption and incorporation of iron by red blood cells in small children. *Am J Clin Nutr.* 1999 Jul; **70**(1): 44-8.
<http://www.ajcn.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=10393137>
208. Tryfonidou MA, van den Broek J, van den Brom WE, Hazewinkel HA. Intestinal calcium absorption in growing dogs is influenced by calcium intake and age but not by growth rate. *J Nutr.* 2002 Nov; **132**(11): 3363-8.
<http://jn.nutrition.org/content/132/11/3363.long>
209. Scholz-Ahrens KE, Schrezenmeir J. Inulin, oligofructose and mineral metabolism—experimental data and mechanism. *Br J Nutr.* 2002; **87 Suppl. 2**: S179–86.
http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FBJN%2FBJN87_S2%2FS0007114502000934a.pdf&code=9556e8baf5929d036798fcc5c0bfb3b2
210. Lupton JR, Kurtz PP. Relationship of colonic luminal short-chain fatty acids and pH to *in vivo* cell proliferation in rats. *J Nutr.* 1993; **123**: 1522–30.
<http://jn.nutrition.org/content/123/9/1522.long>
211. Trinidad TP, Wolever TM, Thompson LU. Effect of acetate and propionate on calcium absorption from the rectum and distal colon of humans. *Am J Clin Nutr.* 1996; **63**: 564–78.
<http://ajcn.nutrition.org/content/63/4/574.long>
212. Coudray C, Feillet-Coudray C, Tressol JC, Gueux E, Thien S, Jaffrelo L, Mazur A, Rayssiguier Y. Stimulatory effect of inulin on intestinal absorption of calcium and magnesium in rats is modulated by dietary calcium

- intakes short- and long-term balance studies. *Eur J Nutr* 2005; **44**: 293–302.
<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00394-004-0526-7>
213. Younes H, Coudray C, Bellanger J, Demigne C, Rayssiguier Y, Remesy C. Effects of two fermentable carbohydrates (inulin and resistant starch) and their combination on calcium and magnesium balance in rats. *Br J Nutr.* 2001; **86**: 479–85.
http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FBJN%2FBJN86_04%2FS0007114501002161a.pdf&code=54b1008b3e070f55ef0a6e06d5ccf9fa
214. Ian J. Griffin IJ, Abrams SA. *Handbook of Prebiotics, Chapter 5: Effects of Prebiotics on Mineral Absorption: Mechanisms of Action*. New York, CRC Press: January 29, 2008. pp: 93-104.
215. Nzeusseu A, Dienst D, Haufroid V, Depresseux G, Devogelaer JP, Manicourt DH. Inulin and fructo-oligosaccharides differ in their ability to enhance the density of cancellous and cortical bone in the axial and peripheral skeleton of growing rats. *Bone* 2006; **38**: 394–9.
[http://www.thebonejournal.com/article/S8756-3282\(05\)00381-9/abstract](http://www.thebonejournal.com/article/S8756-3282(05)00381-9/abstract)
216. Amaral JF, Thompson WR, Caldwell MD, Martin HF, Randall HT. Prospective hematologic evaluation of gastric exclusion surgery for morbid obesity. *Ann Surg* 1985; **201**: 186-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1250639/>
217. Shimura S, Saeki Y, Ito Y, Suzuki K, Goto S. Effects of Galactooligosaccharides and Fructooligosaccharides on Mineral Utilization in Rats. *J Jpn Soc Nutr Food Sci.* 1991; **44**: 287-91. <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=JP9400314>
218. Cook JD, Brown GM, Valberg LS. The Effect of Achylia Gastrica on Iron Absorption. *J Clin Invest.* 1964; **43(6)**: 1185–1191.
<http://dm5migu4zj3pb.cloudfront.net/manuscripts/105000/105002/JCI64105002.pdf>
219. Tyssandier V, Reboul E, Dumas JF, Bouteloup-Demange C, Armand M, Marcand J ve ark. Processing of vegetable-borne carotenoids in the human stomach and duodenum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003; **284(6)**: G913-23.

- <http://ajpgi.physiology.org/content/ajpgi/early/2003/01/10/ajpgi.00410.2002.full.pdf>
220. Rhode BM, Shustik C, Christou NV, MacLean LD. Iron absorption and therapy after gastric bypass. *Obes Surg.* 1999; **9(1)**: 17-21. <http://link.springer.com/article/10.1381%2F096089299765553656>
 221. Yeung CK, Glahn RE, Welch RM, Miller DD. Prebiotics and Iron Bioavailability—Is There a Connection? *Journal of Food Science.* 2005; R88–R92. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2621.2005.tb09984.x/abstract>
 222. Ohkawara Y. The absorption of iron from the large intestine. *Gastroenterology.* 1963; **44**: 611-4.
 223. Chernelch M. Effect of phlebotomy and pH on iron absorption from the colon. *J Nucl Med.* 1970; **11**: 25-7. <http://jnm.snmjournals.org/content/11/1/25.long>
 224. Yasuda K, Roneker KR, Miller DD, Welch RM, Lei XG. Supplemental dietary inulin affects the bioavailability of iron in corn and soybean meal to young pigs. *J. Nutr.* 2006; **136**: 3033–8. <http://jn.nutrition.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=17116716>
 225. Coudray C, Bellanger J, Castiglia-Delavaud C, Rémésy C, Vermorel M, Rayssiguier Y. Effect of soluble or partly soluble dietary fibres supplementation on absorption and balance of calcium, magnesium, iron and zinc in healthy young men. *Eur J Clin Nutr.* 1997 Jun; **51(6)**: 375-80. http://www.nature.com/ejcn/journal/v51/n6/pdf/1600417a.pdf?origin=publication_detail
 226. Ellegård L, Andersson H, Bosaeus I. Inulin and oligofructose do not influence the absorption of cholesterol, or the excretion of cholesterol, Ca, Mg, Zn, Fe, or bile acids but increases energy excretion in ileostomy subjects. *Eur J Clin Nutr.* 1997 Jan; **51(1)**: 1-5. http://www.nature.com/ejcn/journal/v51/n1/pdf/1600320a.pdf?origin=publication_detail
 227. Colossi FG, Casagrande DS, Chatkin R, Moretto M, Barhouch AS, Repetto G et al. Need for multivitamin use in the postoperative period of

- gastric bypass. *Obesity Surgery* 2008; **18(2)**: 187-91.
<http://link.springer.com/article/10.1007/s11695-007-9384-8>
228. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med.* 1995 Aug 31; **333(9)**: 541-9.
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199508313330902>
229. Wulffelé MG, Kooy A, Lehert P, Bets D, Ogterop JC, Borger van der Burg B, Donker AJ, Stehouwer CD. Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B12 in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *J Intern Med.* 2003 Nov; **254(5)**: 455-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14535967>
230. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care.* 2000 Sep; **23(9)**: 1227-31.
<http://care.diabetesjournals.org/content/23/9/1227>
231. Halverson JD, Zucherman GD, Koehler RE, Gentry K, Michael HEB, DeSchryver-Kecskemeti K. Gastric bypass for morbid obesity: a medical-surgical assessment. *Ann Surg* 1998; **194**: 152-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1345233/>
232. Hugenholtz J, Smid EJ, Neutraceutical production with food-grade microorganisms. *Current Opinion in Biotechnology.* 2002; **13**: 497-507.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0958166902003671>
233. Crittenden RG, Martinez NR, Playne MJ. Synthesis and utilization of folate by yoghurt starter cultures and probiotic bacteria. *International Journal of Food Microbiology.* 2003; **80**: 217-222.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168160502001708>
234. Beitane I, Ciprovica I. The study of added prebiotics on b group vitamins concentration during milk fermentation. *AC Romanian Biotechnological Letters* 2011; **16(6)**: 92-96.
<http://www.rombio.eu/rbl6vol16Supplement/13%20Beitane.pdf>
235. Branner GR, Roth-Maier DA. Influence of pre-, pro-, and synbiotics on the intestinal availability of different B-vitamins. *Arch Anim Nutr.* 2006 Jun;

60(3): 191-204.

<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17450390600678985?journalCode=gaan20>

236. Denko CW, Grundy WE, Porter JW, Berryman GH, Friedemann RE, Youmans JB. The excretion of B-complex vitamins in the urine and feces of seven normal adults. *Arch Biochem* 1946; **10**: 33-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20983278>
237. Rong N, Selhub J, Goldin BR, Rosenberg IH. Bacterially synthesized folate in rat large intestine is incorporated into host tissue folyl polyglutamates. *J Nutr* 1991; **121**: 1955-9. <http://jn.nutrition.org/content/121/12/1955.long>
238. Zimmerman J. Folic acid transport in organ-cultured mucosa of human intestine: evidence for distinct carriers. *Gastroenterology* 1988; **99**: 964-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2394350>
239. Houghton LA, Green TJ, Donovan UM, Gibson RS, Stephen AM, O'Connor DL. Association between dietary fiber intake and the folate status of a group of female adolescents. *Am J Clin Nutr*. 1997 Dec; **66**(6): 1414-21.
<http://www.ajcn.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=9394694>
240. Aills L, Blankenship J, Buffington C, Furtado M, Parrott J ve Allied Health Sciences Section Ad Hoc Nutrition Committee. ASMBS Guidelines ASMBS Allied Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2008; **4**: S73-S108.
241. Coudray C, Rambeau M, Feillet-Coudray C, Tressol JC, Demigne C, Gueux E, Mazur A, Rayssiguier Y. Dietary inulin intake and age can significantly affect intestinal absorption of calcium and magnesium in rats: A stable isotope approach. *Nutr. J.* 2005; **4**: 29.
<http://www.nutritionj.com/content/4/1/29>
242. Heijnen AM, Brink EJ, Lemmens AG, Beynen AC. Ileal pH and apparent absorption of magnesium in rats fed on diets containing either lactose or lactulose. *Br J Nutr.* 1993; **70**: 747-56.
http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FBJN%2FBJN70_03%2FS0007114593001710a.pdf&code=8645d96950b479ac81bc6fe8a66d382c
243. Beynen AC, Baas JC, Hoekemeijer PE, Kappert HJ, Bakker MH, Koopman JP, Lemmens AG. Faecal bacterial profile, nitrogen excretion and

- mineral absorption in healthy dogs fed supplemental oligofructose. *J Anim Physiol Anim Nutr. (Berl)* 2002; **86**: 298–305.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12452971>
244. Leonard-Marek S, Gabel G, Marstens H. Effects of short chain fatty acids and carbon dioxide on magnesium transport across sheep rumen epithelium. *Exp Physiol* 1998; **83**: 155–64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9568475>
245. Mackay JD, Bladon PT. Hypomagnesaemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series. A recent report of the characteristic of 10 cases of PPI induce hypomagnesemia emphasizing the refractoriness of it, severity of its manifestations, and disappearance when the PPI is stopped. *QJM An Int J Med.* 2010; **103**: 387–395.
<http://qjmed.oxfordjournals.org/content/103/6/387.long>
246. Legette L, Lee WH, Martin BR, Story JA, Campbell JK, Weaver CM. Prebiotics Enhance Magnesium Absorption and Inulin-based Fibers Exert Chronic Effects on Calcium Utilization in a Postmenopausal Rodent Model *Journal of Food Science* 2012; **77(4)**: H88-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22394255>
247. Bueter M, Ashrafian H, Frankel AH, Tam FW, Unwin RJ ve Roux CW. Sodium and Water Handling after Gastric Bypass Surgery in a Rat Model. *Surg Obes Relat Dis* 2011; **7(1)**: 68-73. [http://www.soard.org/article/S1550-7289\(10\)00416-8/abstract](http://www.soard.org/article/S1550-7289(10)00416-8/abstract)
248. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash D, Hamad G ve ark. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2003; **238**: 467–485.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1360104/>
249. Morínigo R, Antonio ML, Casamitjana R, Delgado S, Gomis R, Vidal J. GLP-1 and Changes in Glucose Tolerance following Gastric Bypass Surgery in Morbidly Obese Subjects. *Obesity Surgery*.2006; **16**: 1594-1601.
<http://link.springer.com/article/10.1381%2F096089206779319338>
250. Clements RH, Gonzales QH, Long CI, Wittert G, Laws HL. Hormonal Changes After Roux-en Y Gastric Bypass for Morbid Obesity and the Control

- of Type-II Diabetes Mellitus. *The American Surgeon*. 2004; **70.1**: 1-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14964537>
251. Pories WJ. Diabetes: the evolution of a new paradigm. *Ann Surg* 2004; **239**: 12–13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1356186/>
252. Briatore L, Salani B, Andraghetti G, Danovaro C, Sferrazzo E, Scopinaro N, Adami GF, Maggi D, Cordera R. Restoration of acute insulin response in T2DM subjects 1 month after biliopancreatic diversion. *Obesity (Silver Spring)* 2008; **16**: 77-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18223616>
253. Rubino F, Moo TA, Rosen DJ, Dakin GF ve Pomp A. Diabetes Surgery: A New Approach to an Old Disease. *Diabetes Care*. 2009; **32(Suppl 2)**: S368–S372.
http://care.diabetesjournals.org/content/32/suppl_2/S368.full.pdf
254. Guidone C, Manco M, Valera-Mora E, Iaconelli A, Gniuli D, Mari A ve ark. Mechanisms of Recovery From Type 2 Diabetes After Malabsorptive Bariatric Surgery. *Diabetes* 2006; **55(7)**: 2025-2031.
<http://diabetes.diabetesjournals.org/content/55/7/2025.long>
255. Rubino F, Schauer PR, Kaplan LM, Cummings DE. Metabolic Surgery to Treat Type 2 Diabetes: Clinical Outcomes and Mechanisms of Action. *Annu. Rev. Med.* 2010; **61**: 393–411.
http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.med.051308.105148?url_ver=Z39.88-2003&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=med
256. Cani PD, Daubioul CA, Reusens B, Remacle C, Catillon G ve Delzenne NM. Involvement of endogenous glucagon-like peptide-1(7–36) amide on glycaemia-lowering effect of oligofructose in streptozotocin-treated rats. *Journal of Endocrinology*. 2005; **185**: 457–465. <http://joe.endocrinology-journals.org/content/185/3/457.long>
257. McCarty MF, Di Nicolantonio JJ. Acarbose, lente carbohydrate, and prebiotics promote metabolic health and longevity by stimulating intestinal production of GLP-1. *Open Heart*. 2015; **2(1)**: e000205.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4316590/pdf/openhrt-2014-000205.pdf>

258. Taghizadeh M, Asemi Z. Effects of synbiotic food consumption on glycemic status and serum hs-CRP in pregnant women: a randomized controlled clinical trial. *Hormones* 2014; **13(3)**: 398-406. <http://www.hormones.gr/8502/article/article.html>
259. Asemi Z, Khorrami-Rad A, Alizadeh SA, Shakeri H, Esmailzadeh A. Effects of synbiotic food consumption on metabolic status of diabetic patients: a double-blind randomized cross-over controlled clinical trial. *Clin Nutr*. 2014 Apr; **33(2)**: 198-203. [http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(13\)00154-4/abstract](http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(13)00154-4/abstract)
260. Yamashita, K, Kawai K, Itakura M. Effect of fructo-oligosaccharides on blood glucose and serum lipids in diabetic subjects. *Nutr. Res.* 1984; **4**: 961–966. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0271531784800755>
261. Luo J, Yperselle MV, Rizkalla SW, Rossi F, Bornet FRJ VE Slama G. Chronic Consumption of Short-Chain Fructooligosaccharides Does Not Affect Basal Hepatic Glucose Production or Insulin Resistance in Type 2 Diabetics. *J Nutr*. 2000; **130**: 1572-1577. <http://jn.nutrition.org/content/130/6/1572.long>
262. Alles MS, de Roos NM, Bakx JC, van de Lisdonk E, Zock PL, Hautvast JGAJ. Consumption of fructooligosaccharides does not favorably affect blood glucose and serum lipid concentrations in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 1999; **69**: 64–69. <http://ajcn.nutrition.org/content/69/1/64.long>
263. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, et al. Gut hormone PYY (3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature*. 2002; **418**: 650–4. <http://www.nature.com/nature/journal/v418/n6898/full/nature00887.html>
264. Ranganath LR, Beety JM, Morgan LM, Wright JW, Howland R, Marks V. Attenuated GLP-1 secretion in obesity: cause or consequence. *Gut* 1996; **38**: 916–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1383202/>
265. Legakis IN, Tzioras C, Phenekos C. Decreased glucagon-like peptide 1 fasting levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Jan; **26(1)**: 252. <http://care.diabetesjournals.org/content/26/1/252.full>

266. Calanna S, Christensen M, Holst JJ, Laferrère B, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK. Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses of clinical studies. *Diabetologia*. 2013 May; **56(5)**: 965-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3687347/>
267. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012; **344**. <http://www.bmj.com/content/344/bmj.d7771>
268. Whitson BA, Leslie DB, Kellogg TA, Maddaus MA, Buchwald H, Billington CJ et al. Entero-endocrine changes after gastric bypass in diabetic and nondiabetic patients: a preliminary study. *J Surg Res*. 2007;**141**: 31-9. [http://www.journalofsurgicalresearch.com/article/S0022-4804\(07\)00090-X/abstract](http://www.journalofsurgicalresearch.com/article/S0022-4804(07)00090-X/abstract)
269. Han JL, Lin HL. Intestinal microbiota and type 2 diabetes: From mechanism insights to therapeutic perspective. *World J Gastroenterol*. 2014; **20(47)**: 17737–17745. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4273124/>
270. Luis DA. , Fuente B, Izaola O, Conde R, Gutiérrez RS, Morillo M, Torres CT. Double blind randomized clinical trial controlled by placebo with an alpha linoleic acid and prebiotic enriched cookie on risk cardiovascular factor in obese patients. *Nutr Hosp*. 2011; **26(4)**: 827-833. http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v26n4/24_original_19.pdf
271. Piche T, des Varannes SB, Scher-Huvelin S, Holst JJ, Cuber JC, Galmiche JP. Colonic fermentation influences lower esophageal sphincter function in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2003; **124(4)**: 894-902. [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(03\)00073-8/abstract?referrer=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F12671885](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(03)00073-8/abstract?referrer=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F12671885)
272. Heilbronn LK, Campbell LV. Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity. *Curr Pharm Des*. 2008; **14(12)**: 1225-30. <http://www.eurekaselect.com/66768/article>

273. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol.* 2011; **29**: 415-45. http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-immunol-031210-101322?url_ver=Z39.88-2003&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=immunol
274. Mraz M, Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *J Endocrinol.* 2014 Sep; **222(3)**: R113-27. <http://joe.endocrinology-journals.org/content/222/3/R113.long>
275. Pardina E, Ferrer R, Baena-Fustegueras JA, Rivero J, Lecube A, Fort JM ve ark. Only C-reactive protein, but not TNF- α or IL6, reflects the improvement in inflammation after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2012 Jan; **22(1)**: 131-9. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11695-011-0546-3>
276. Viana EC, Araujo-Dasilio KL, Miguel GP, Bressan J, Lemos EM, Moyses MR ve ark. Gastric bypass and sleeve gastrectomy: the same impact on IL-6 and TNF- α . Prospective clinical trial. *Obes Surg.* 2013 Aug; **23(8)**: 1252-61. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11695-013-0894-2>
277. Swarbrick MM, Stanhope KL, Austrheim-Smith IT, Van Loan MD, Ali MR, Wolfe BM ve ark. Longitudinal changes in pancreatic and adipocyte hormones following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetologia.* 2008 Oct; **51(10)**: 1901-11. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00125-008-1118-5>
278. Dehghan P, Gargari BP, Jafar-Abadi MA, Aliasgharzadeh A. Inulin controls inflammation and metabolic endotoxemia in women with type 2 diabetes mellitus: a randomized-controlled clinical trial. *Int J Food Sci Nutr.* 2014 Feb; **65(1)**: 117-23. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/09637486.2013.836738?journalCode=ijf20#.VfQLdNLtmko>
279. Dehghan P, Pourghassem Gargari B, Asghari Jafar-abadi M. Oligofructose-enriched inulin improves some inflammatory markers and metabolic endotoxemia in women with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled clinical trial. *Nutrition.* 2014 Apr; **30(4)**: 418-23. [http://www.nutritionjrnal.com/article/S0899-9007\(13\)00404-8/abstract](http://www.nutritionjrnal.com/article/S0899-9007(13)00404-8/abstract)

280. Brolin RE, Gorman RC, Milgrim LM, Kenler HA. Multivitamin prophylaxis in prevention of post-gastric bypass vitamin and mineral deficiencies. *Int J Obes* 1991; **15**: 661-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1752727>
281. Provenzale D, Reinhold RB, Golner B, et al. Evidence for diminished B-12 absorption after gastric bypass: oral supplementation does not prevent low plasma B-12 levels in bypass patients. *J Am Coll Nutr* 1992; **1**: 29-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1541791>
282. Vargas-Ruiz AG, Hernández-Rivera G, Herrera MF. Prevalence of iron, folate, and vitamin B12 deficiency anemia after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2008 Mar; **18(3)**: 288-93. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11695-007-9310-0>
283. Boylan LM, Sugerman HJ, Driskell JA. Vitamin E, vitamin B-6, vitamin B-12, and folate status of gastric bypass surgery patients. *J Am Diet Assoc* 1988; **88**: 579-85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2784422/>
284. Rhode BM, Tamim H, Gilfix BM, Sampalis JS, Nohr C, MacLean LD. Treatment of vitamin B-12 deficiency after gastric surgery for severe obesity. *Obes Surg* 1995; **5**: 154-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2784422/>
285. Brolin RE, Gorman JH, Gorman RC, Petschenik AJ, Bradley LJ, Kenler HA, Cody RP. Are vitamin B12 and folate deficiency clinically important after roux-en-Y gastric bypass? *J Gastrointest Surg*. 1998 Sep-Oct; **2(5)**: 436-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9843603>
286. Thiel RJ. Natural vitamins may be superior to synthetic ones. *Med Hypotheses*. 2000 Dec; **55(6)**: 461-9. [http://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877\(00\)91090-9/abstract](http://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877(00)91090-9/abstract)
287. Vinson J, Bose P, Lemoine L, Hsiao KH. Bioavailability studies. In *Nutrient Availability: Chemical and Biological Aspects*. Cambridge (UK): Royal Society of Chemistry. 1989: 125-127. <https://www.sportron.co.za/resourceLib/ResearchArticles/Nutrient%20Availability%20Chemical%20and%20Biological%20aspects.pdf>

288. Traber MG, Elsner A, Brigelius-Flohe R. Synthetic as compared with natural vitamin E is preferentially excreted as alpha-CEHC in human urine: studies using deuterated alpha- tocopherol acetates. *FEBS Letters* 1998; **437**: 145–148. [http://www.febsletters.org/article/S0014-5793\(98\)01210-1/abstract](http://www.febsletters.org/article/S0014-5793(98)01210-1/abstract)
289. Kayne LH, Lee DB. Intestinal magnesium absorption. *Miner. Electrolyte Metab.* 1993; **19**: 210–7.
290. Rude RK, Shils ME. Magnesium. In: Shils ME, Shikne M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th edn. Philadelphia: LippincottWilliams & Wilkins, 2006.
291. Brolin RE, Leung M. Survey of vitamin and mineral supplementation after gastric bypass and biliopancreatic diversion for morbid obesity. *Obes Surg.* 1999; **9**:150–4. <http://link.springer.com/article/10.1381%2F096089299765553395>
292. Flancbaum L, Belsley S, Drake V, et al. Preoperative nutritional status of patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *J Gastrointest Surg.* 2006; **10**: 1033–7. <http://link.springer.com/article/10.1016%2Fj.gassur.2006.03.004>
293. Santos EF, Kathia Tsuboi H, Araújo MR, Falconi MA, Ouwehand AC, Andreollo NA, Kenji C. Ingestion of prebiotics prevents gastrectomy-induced iron malabsorption and anemia? Experimental study in rats. *Arq Bras Cir Dig* 2011; **24(1)**: 9-14. http://www.scielo.br/pdf/abcd/v24n1/en_v24n1a03.pdf
294. Shiga K, Nishimukai M, Tomita F, Hara H. Ingestion of difructose anhydride III, a non-digestible disaccharide, prevents gastrectomy-induced iron malabsorption and anemia in rats. *Nutrition.* 2006 Jul-Aug; **22(7-8)**: 786-93. [http://www.nutritionjrn.com/article/S0899-9007\(06\)00153-5/abstract](http://www.nutritionjrn.com/article/S0899-9007(06)00153-5/abstract)
295. Pansu D, Bellaton C, Bronner F. Effect of Ca intake on saturable and nonsaturable components of duodenal Ca transport. *Am J Physiol.* 1981 Jan; **240(1)**: G32-7. <http://ajpgi.physiology.org/content/240/1/G32>
296. Johansson HE, Zethelius B, Öhrvall M, Sundbom M, Haenni A. Serum Magnesium Status After Gastric Bypass Surgery in Obesity. *Obes Surg* 2009; **19**: 1250–1255. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11695-008-9536-5>

297. Coudray C, Demigne C, Rayssiguier Y. Effects of dietary fibers on magnesium absorption in animals and humans. *J. Nutr.* 2003; **133**: 1–4.
<http://jn.nutrition.org/content/133/1/1.long>
298. Bond DS, Evans RK, DeMaria EJ. A conceptual application of health behavior theory in the design and implementation of a successful surgical weight loss program. *Obes Surg.* 2004; **14**: 849–56.
<http://link.springer.com/article/10.1381/0960892041590917>
299. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E. Bariatric surgery. A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004; **13**: 1724–37.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3024725/>
300. Hsu LK, Benotti PN, Dwyer J, Roberts SB, Saltzman E, Shikora S ve ark. Nonsurgical factors that influence the outcome of bariatric surgery: a review. *Psychosom Med.* 1998; **60**: 338–46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9625222>
301. Faria SL, Kelly E, Faria OP. Energy Expenditure and Weight Regain in Patients Submitted to Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg* 2009; **19**: 856–859. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11695-009-9842-6>
302. Carey DG, Pliego GJ, Raymond RL. Body composition and metabolic changes following bariatric surgery: effects on fat mass, lean mass and basal metabolic rate: six months to one-year followup. *Obes Surg.* 2006; **16**: 1602–8.
<http://link.springer.com/article/10.1381%2F096089206779319347>
303. Barhouch AS, Zardo M, Padoin AV, Colossi FG, Casagrande DS, Chatkin R, ve ark. Excess Weight Loss Variation in Late Postoperative Period of Gastric Bypass. *Obes Surg.* 2010; **20**: 1479–1483.
<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11695-010-0202-3>
304. MacLean LD, Rhode BM, Nohr LW. Late outcome of isolated gastric bypass. *Ann Surg.* 1999; **231**: 524–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1421028/>
305. Broolin RE. Weight gain after short- and long-limb gastric bypass in patients followed for longer than 10 years. *Ann Surg.* 2007; **246 (1)**: 163–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1856611/>
306. Shah M, Simha V, Garg A. Review: long-term impact of bariatric surgery on body weight, comorbidities and nutritional status. *J Clin Endocrinol*

Metab. 2006; **91**: 4223–3.
<http://nutricore.com.br/app/webroot/img/bibliotecas/Long-term%20impact%20of%20bariatric%20surgery.pdf>

307. Sallet PC, Sallet JA, Dixon JB, et al. Eating behavior as a prognostic factor for weight loss after gastric bypass. *Obes Surg.* 2007; **17**: 445–51.
<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11695-007-9077-3>
308. Wardé-Kamar J, Rogers M, Flancbaum L. Calorie intake and meal patterns up to 4 years after gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2004; **14**: 1070–9.
<http://link.springer.com/article/10.1381%2F0960892041975668>
309. Faria SL, Kelly EO, Lins RD, Faria OP. Nutritional Management of Weight Regain After Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2010; **20**: 135–139.
<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11695-008-9610-z>

FORMLAR

FORM 1: Gönüllü Olur Formu

Araştırmanın adı: Roux En Y Gastrik Bypass (RYGB) Operasyonu Geçiren Morbid Obez Hastalara Post Operatif Dönemde Verilen Pre-Probiyotiklerin Metabolik Parametreler ve Makro-Mikro Besin Öğelerinin Emilimi Üzerine Etkileri

Obezitenin yaşam süresini kısaltan ve eşlik eden hastalıklardan dolayı gerek toplumsal gerekse bireysel bir sorun haline geldiği artık tüm tıp otoritelerince kabul edilmektedir. İster tek başına olsun, ister diyabet ya da metabolik sendromun bir parçası olsun, ancak temel sorun olan yağ dokusu oranı azaltılarak obeziteyi kontrol altına almak mümkündür. Başlangıçta yaşam tarzı değişikliğiyle, yetersiz kaldığı durumlarda ise ilaç tedavisiyle obezitenin tedavi edilmesi yıllardır bilinen ve uygulanan tedavi yöntemleridir.

Altmış yıldır tüm dünyada uygulanan ve son yıllarda ülkemizde de sıkça tartışılan obezite cerrahisi sonuçları; obezitenin yanı sıra eşlik eden ve metabolik sendromun komponentleri olan insülin direnci, diyabet, hipertansiyon ve yüksek kolesterol gibi diğer hastalıkları da tedavi ettiğini göstermektedir. Obezite cerrahisinde temel felsefe, hastalık derecesindeki fazla kiloların en az %50 sinin cerrahi girişimle azaltılmasını sağlamak, bundan da öte kaybedilen kiloların geri alımını engellemektir. Çünkü “morbid obez” denilen ciddi kilolu hasta grubunda diyet ve egzersiz sonrası anlamlı kilo kayıpları olsa da, sonrasında hızlı kilo alımı en büyük sorundur.

Gastrik by-pass operasyonunda hacmi 30 cc'ye kadar küçülten mide ince bağırsağın son 100-150 cm'lik kısmı ile birleştirilerek barsağın ilk kısımları devre dışı bırakılmaktadır (by-pass edilmektedir). Bu sayede sindirim kanalında safra ve pankreas enzimleri aracılığıyla sindirilen yağ ve basit şekerler gibi yüksek kalori kaynağı olan besinlerin emiliminde azalma sağlanmış olur. Öte yandan protein, demir, kalsiyum, B12 vitamini, eser elementler ve yağda çözünen A, D, E ve K vitaminlerinin emiliminde de yetersizlik olur. Aslında midede besin emilimi çok az miktarda gerçekleşmesine rağmen operasyon sonrasında oluşan en büyük değişiklik midedeki asit salgılayan hücrelerin sayısının azalmasıdır. Bu durumda midedeki asit ortam bozularak alkali hale gelir ve bazı besin maddelerinin sindirimi ve emilimi bozulur. Bunların başında proteinler, yağlar ve asit ortamda eriyen demir ve kalsiyum gibi

elementler bulunmaktadır. Uzun dönemdeki protein eksikliği ağır halsizlik, yoğun saç dökülmesi, ciltte kuruma ve tırnakların kolay kırılmasına; vitamin-mineral yetersizlikleri ise kansızlık, denge kaybı, unutkanlık, ellerde-ayaklarda uyuşma, böbrek taşı oluşması, kemiklerde zayıflama ve kemik erimesi, diş ve dişeti hastalıkları, gece körlüğü ve ağız yaraları gibi problemlere neden olabilmektedir. Bu nedenlerle ameliyat sonrası dönemdeki beslenmede protein miktarının artırılması ve eksikliği görülen vitamin ve minerallerin ilaç şeklinde takviye edilmesi şarttır.

Biz bu çalışmamızda, ameliyat sonrası dönemdeki beslenme programınıza, yararlı bakterileri içeren ve “probiyotik” adı verilen bir çeşit yoğurtla, “prebiyotik” adı verilen, soğan, sarımsak, pırasa, hindiba ve enginar gibi birçok sebze de bulunan ve bağırsaklarda erimeden mayalanan bir lif çeşidi olan “inülin”i ekleyerek, ameliyattan sonra alkali hale gelen mide-bağırsak ortamını asidik hale getirerek hem proteinlerin hem de asit ortamda eriyen vitamin ve minerallerin emilimini artırmayı, böylece eksiklikler nedeniyle oluşabilecek hastalıklara karşı sizi korumayı amaçladık.

Operasyon öncesi hazırlık döneminde her hastaya, var olan metabolik ve besinsel problemlerini değerlendirmek amacıyla rutin kan ve görüntüleme testleri yapılmaktadır. Bu çalışmaya girmeyi kabul eden hastalarımıza ise ek olarak öğün testi ve dışkı incelemesi yapılması planlanmaktadır.

Yapılacak bilimsel çalışma, yaklaşık 30 kadar hasta ile yürütülecektir. Gastrik-bypass operasyonu geçirmiş olan 30 hastadan 15’ine her gün ek olarak 1 adet probiyotik yoğurt ve 30 g prebiyotik lif olan “inülin” verilecektir. Diğer 15 hastaya ise sadece gastrik-bypass sonrası önerilen rutin beslenme protokolü uygulanacaktır. Bu çalışma için vereceğiniz kan örneği İstanbul Üniversitesi Endokrinoloji Laboratuvarı’nda yapılacaktır. Dışkı örneği ise Pediatri Anabilim Dalı Gastroenteroloji Laboratuvarında değerlendirilecektir.

Bu çalışmadan toplu bir sonuç çıkacaktır. Bu nedenle kısa dönemde çalışma sonuçlarından sizin veya ailenizin diğer bireylerinin yararlanması söz konusu olmayabilir. Fakat vermiş olduğunuz kan ve dışkı örnekleri ile bu çalışmada yer almanız, uzun dönemde, gastrik by-pass ameliyatı yapılan hastalarda prebiyotik ve probiyotik takviyesi ile emilim yetersizliğinden kaynaklanabilecek hastalıkların önlenilebileceğini kanıtlamamızı; ek olarak aynı zamanda şeker hastalığı da bulunan hastalarda kan şekerinin daha kolay kontrol altına alınmasını ve kilo kaybının daha fazla olmasını sağlayabilir.

Bu kan örneğiyle, çalışmanın sonuçlarından herhangi bir ticari kazanç beklemeyeceğinizi, ayrıca bu çalışmaya katılmak için herhangi bir ücret almayacağınızı taahhüt etmiş oluyorsunuz.

Bu çalışma sırasında, gerekli muayeneleriniz yapılacak; boy, kilo, bel çevresi ve tansiyonunuz ölçülecek; yedikleriniz ayrıntısıyla sorgulanacak ve kan ve dışkı incelemeleriniz yapılacaktır. Kimlik bilgileriniz saklı tutulacak ve alınacak numuneler (serum) yalnızca bu çalışmada kullanılacaktır, çalışmanın tahmini tamamlanma süresi 1 (bir) yıldır.

Bu çalışma size, Sosyal Güvenlik Kurumu'na veya varsa özel sigorta kurumunuza ek bir gider yüklemeyecektir. Çalışma sırasında, tüm gastrik by-pass operasyonu geçiren hastalarımızın operasyon sonrasında kullandığı rutin ilaç ve besin destekleri dışında ek bir ilaç kullanılmayacağı, damar ya da vücut içine herhangi bir girişimde bulunulmayacağından, çalışmaya katılmanın size getireceği bir yan etki de söz konusu değildir.

Bu çalışmaya katılıp katılmamakta özgürsünüz. Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeseniz de merkezimizde yürütülen tedavinizde herhangi bir aksama olmayacaktır.

Yürümekte olan bu çalışmanın sonuçları hakkında Dr. Fulya Türker'den bilgi alabilirsiniz. Herhangi bir sorun ya da soru olduğu takdirde bu doktora 0 532 223 57 93 no'lu telefondan ulaşabilirsiniz.

Sayın Dr. Fulya Türker tarafından İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Met. Hast. Bilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi

durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Fulya Türker, 0 532 223 57 93 no'lu telefondan ve İstanbul Tıp Fakültesi Diyabet Polikliniği'nden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no)

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-soyadı, İmzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı-soyadı, İmzası, Görevi

Tarih:



ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 204

Tarih : 21.02.2013

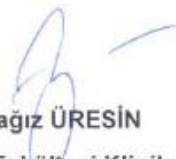
Konu : Prof.Dr. İlhan SATMAN hk,

Sayın Prof.Dr. İlhan SATMAN
 İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : İç Hastalıkları Anabilim Dalının 06/29/2013 gün ve 503 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz Dr.Fulya TÜRKER'in yürüteceği 2013/171 dosya numaralı "Roux En Y Gastrik Bypass (RYGB) Operasyonu Geçiren Morbid Obez Hastalara Post Operatif Dönemde Verilen Pre-Probiyotiklerin Metabolik Parametreler ve Makro-Mikro Besin Öğelerinin Emilimi Üzerine Etkileri" başlıklı tez çalışması kurulumuzun 15/02/2013 tarihli 04 sayılı toplantısında etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


 Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
 İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
 Etik Kurul Başkanı

Eki: Tutanak

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Roux En Y Gastrik Bypass (RYGB) Operasyonu Geçiren Morbid Obez Hastalara Post Operatif Dönemde Verilen Pre-Probiyotiklerin Metabolik Parametreler ve Makro-Mikro Besin Öğelerinin Emilimi Üzerine Etkileri"			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. İlhan SATMAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐			
	Yüksek Doz Araştırması	☐			
	Diğer ise belirtiniz :Klinik Araştırma				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	11/02/2013		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	☒		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	☐		Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	☐		Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	Belge Adı	☐	Açıklama			
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐				
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☒	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgular Raporu Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:04	Tarih: 15/02/2013				
	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında görevli Prof.Dr. İlhan SATMAN'ın sorumluluğunda ve Dr.Fulya TÜRKER'in yürüteceği yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU								
ÇALIŞMA ESASI		19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki *		Katılım **	İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr. Sevdâ ÖZEL	Biyoistatistik	İ.U. İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

* :Araştırma ile ilişki

** :Toplantıda Bulunma

Bu karar araştırma projesinin etik açıdan değerlendirme sonucunu bildirmektedir. Klinik ilaç araştırması projeleri için, etik kurulu onayı sonrasında, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliğin 5/a .maddesi gereğince, Sağlık Bakanlığına da başvurulması ve gerekli iznin alınması gerekmektedir.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Bedia Fulya	Soyadı	Türker
Doğ.Yeri	Balıkesir	Doğ.Tar.	17.08.1977
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	28916182658
Email	fulyaturker@gmail.com	Tel	05322235793

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi	2002
Lisans	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi	2002
Lise	Eskişehir Atatürk Lisesi	1994

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Araştırma Asistanı	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD	2008-
2.	Mesul Müdür, IVF koordinatörü	İstanbul Tıp Bebek ve Kadın Sağlığı Merkezi, İstanbul	2005-2008
3.	Sağlık Ocağı Hekimi	Denizli Buldan Merkez Sağlık Ocağı, Denizli	2003-2003

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	İyi	İyi		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office	Çok iyi
IBM SPSS	İyi
BeBis	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

- Introduction to Clinical Research and Good Clinical Practice; Vienna School of Clinical Research
 - İyi Klinik Uygulamalar (İKU) Eğitim Toplantısı; Omega Araştırma Şirketi
 - Klinik Araştırmalar ve Kanıta Dayalı Tıp Atölyesi - Tıpta Araştırmalara Genel Bakış Eğitim Toplantısı; Omega Araştırma Şirketi
1. Turker F. Obezite Tedavisinde Tıbbi Beslenme Ve Farmakolojik Yaklaşımlar. Yeme Bozuklukları ve Obezite Tanı ve Tedavi Kitabı, 1. Baskı. Ankara: Türk Psikiyatri Derneği Yayınları Çalışma Birimleri Dizisi 15; Nisan 2013. Bölüm IV (32); pp: 337-350.
 2. Satman İ, Turker F. *Olgularla Tip 2 Diyabet*. Türkiye Klinikleri. 2013 Mayıs; 1 (1).
 3. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013 Feb; 28(2):169-80.
 4. Turker F, Tutuncu Y, Uzun AK, Aksakal N, Yucel B, Barbaros U, Satman I. Alterations of Omentin and Apelin Levels by Weight Change in Anorexia Nervosa and Morbidly Obese Patients. *International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) XIX World Congress/Abstract Book*. 2014; 238: P.455.
 5. Agcaoglu O, Aksakal N, Azamat I, Tukenmez M, Kalayci M, Turker F, Barbaros U, Mercan S. Concomitant Biomesh Application for Abdominal Wall Reconstruction During Bariatric Surgery in Obese Patients . *International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) XIX World Congress/Abstract Book*. 2014; 211: P.376.

6. Belen TM, Aksakal N, Agcaoglu O, Azamat I, Tukenmez M, Kalayci M, Turker F, Satman I, Barbaros U, Mercan S. Comparison of Laparoscopic Roux-en-Y Gastric By-Pass and Biliopancreatic Diversion Regarding the Metabolic Results. *International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) XIX World Congress/Abstract Book*. 2014; 164:P.208.
7. Deveci E. Yücel B, Berk HOS, Barbaros U, Türker F. Critical Question for Bariatric Surgery Candidates: Why Do You Think You Need Surgery and Are You Ready for Change?. *International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) XIX World Congress/Abstract Book*. 2014; 50: OS16.02 A.
8. Deveci E. Yücel B, Berk HÖS, Barbaros U, Türker F. Health Status and Quality Of Life Assessments Among Morbid and Super Morbid Obese Patients Seeking Bariatric Surgery. *International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) XIX World Congress/Abstract Book*. 2014; 101: P.006 A.
9. Satman I, Tutuncu Y, Celik S, Turker F, Dinccag N, Karsidag K ve ark. The Role of IGF1/IGFBP3 System in Pre-Diabetes and New-Onset Diabetes Diagnosed with Different Criteria. Diabetes: Clinical Physiology and Treatment/ Endocrine Society's 96th Annual Meeting and Expo. 2014; SUN-1007.
10. Küçükdağlı P, Gedik S, Turker F, Batu Demir D, Kubat Üzümlü A, İdiz C, Ozel S, Satman İ, Dinccag N. Gestasyonel Diyabet (GDM) Öyküsü Olanlarda Karbonhidrat İntoleransı Kalıcı Mı? 49. *Ulusal Diyabet Kongresi Program ve Özet Kitabı* 2013: 294, 108-PO.
11. Batu Demir D, Gedik S, Kubat Üzümlü A, İdiz C, Turker F, Dinccag N. Diyabet Eğitiminin Önemi Kavrama Bilincimiz Yeterli Mi? 49. *Ulusal Diyabet Kongresi Program ve Özet Kitabı* 2013: 295, 109-PO.
12. Dinccag N, Gedik S, Ozel S, İdiz C, Turker F, Canbaz B, Satman I. The Risk of Future Glucose Intolerance Among Women with History of Gestational Diabetes. *Minerva Endocrinol/ Abstract Book* 2012, 37: 101-102, 128-PO.

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Rüzgar sörfü, yelken, trekking, Emei Qigong, yoga