

**T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANA BİLİMDALI**

**BARIATRİK CERRAHİNİN MORBİD OBEZ BİREYLERDE
TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet Fatih KORKMAZ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Cüneyt KIRKIL**

ELAZIĞ-2018

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Yavuz Selim İLHAN

Genel Cerrahi

Ana Bilimdalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Cüneyt KIRKIL

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, eğitimim süresince destek ve yardımlarını her an yanımda hissettiğim, değerli hocalarım; başta Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Yavuz Selim İLHAN olmak üzere, Prof. Dr. Ziya ÇETİNKAYA, Prof. Dr. Erhan AYGİN, Prof. Dr. Refik AYTEN, Doç. Dr. Koray KARABULUT, Doç. Dr. Mustafa GİRGIN, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet BOZDAĞ ve Dr. Öğr. Üyesi Sertaç USTA'ya teşekkürlerimi borç bilirim.

Çalışmalarım esnasında benden desteğini, sabrını ve anlayışını esirgemeyen, benim için uykusunu feda eden ve hafta sonları dahi çalışmak zorunda bıraktığım hocam, abim Doç. Dr. Cüneyt KIRKIL'a minnet ve teşekkürlerimi borç bilirim.

Tez çalışmalarım esnasında bilgi ve deneyimlerine danıştığım, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD Biyokimya Laboratuvarı öğretim üyesi Dr. Öğretim Üyesi Selda TELO'ya teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca kardeş gibi gördüğüm genel cerrahi servis ve ameliyatanede görev yapan asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bana hayatım boyunca iyi ve kötü günlerde her türlü desteklerini esirgemeyen ve koşullar ne olursa olsun her mutluluğumda ve üzüntümde her an güvenini ve varlığını hissettiren aileme minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım sürecinde varlığıyla başından sonuna kadar her aşamasında bir an olsun beni yalnız bırakmayan, biricik oğlum Mehmet Efe KORKMAZ'a kalben teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

Obezite vücutta aşırı ve anormal şekilde yağ birikimi durumudur. Yağ kütlesi artışı şişmanlığın yanı sıra diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve uyku-apne sendromu gibi çeşitli komorbiditeleri de beraberinde getirmektedir. Bu komorbiditelerin etiyopatogenezinde, yağ dokusu artışına bağlı oksidatif stresin artması ve antioksidan kapasitenin azalması rol oynamaktadır. Morbid obezitenin tedavisinde en etkili yöntem bariatrik cerrahidir. Bariatrik cerrahide laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG) günümüzde en sık tercih edilen yöntemdir. Bu çalışmada LSG ile sağlanan kilo kaybının oksidatif stres ve total antioksidan kapasite üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

Kliniğimizde 2015-2016 yılları arasında LSG yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Komorbiditesi bulunmayan 75 hastadan preoperatif ve postoperatif 12. ayda kan örneklemeleri alındı. Kanlar uygun koşullarda hazırlanıp saklandı. Bu örneklerden total antioksidan kapasite (TAC) ve total oksidatif stres (TOS) düzeyleri ölçüldü.

Ortalama vücut kitle indeksi preoperatif 45, 3 iken, postoperatif 12. Ayda 25, 4 idi. Bir yıl sonunda hastalar aşırı vücut kütlelerinin ortalama % 97, 6 $\pm$ 14, 6'sını (59, 4-128, 1 kg aralığında) kaybettiler. Preoperatif dönemde ortalama TOS 8, 36 $\pm$ 8, 19 μ mol H₂O₂Eq/L ve ortalama TAC 1, 25 $\pm$ 0, 21 μ molTroloxEq/L iken, postoperatif dönemde ortalama TOS'i 3, 67 $\pm$ 6, 24 μ mol H₂O₂ Eq/L ve ortalama TAC'si 1, 36 $\pm$ 0, 20 μ molTroloxEq/L olarak bulundu (her ikisi için de $p<0, 01$).

LSG, aşırı vücut kütlelerinin kaybı yanı sıra TOS'de azalmaya ve TAC'de artışa neden olmaktadır.

Anahtar kelimeler: Obezite, sleeve, antioksidan, oksidatif, laparoskopi

ABSTRACT

DETERMINATION OF TOTAL ANTIOXIDANT CAPACITY AND TOTAL OXIDATIVE STRESS CHANGES AFTER LAPAROSCOPIC SLEEVE GASTRECTOMY IN OBESITY PATIENTS

Obesity is a condition that there is excessively and abnormally fat accumulation in the body. Increase in fat mass causes various comorbidities such as diabetes, hypertension, hyperlipidemia, and sleep-apnea syndrome along with fatness. Oxidative stress raise and antioxidant capacity decrease depending on fat tissue increase play a role in etiopathogenesis of these comorbidities. Bariatric surgery is the most effective method in the treatment of morbid obesity. Nowadays, laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) is the most frequently preferred method in bariatric surgery. The aim of this study is to research the effect on oxidative stress and total antioxidant capacity of the weight loss obtained by LSG.

The patients who had LSG in our clinic between the years 2015 and 2016 were included in this study. Blood samples were taken preoperative and postoperative 12th month from 75 patients who did not have comorbidity. The blood samples were kept in appropriate conditions after being prepared. Total antioxidant capacity (TAC) and total oxidative stress (TOS) levels were measured from these blood samples.

While the average body mass index was 45.3 in preoperative stage, the average body mass index was 25.4 in postoperative 12th month. The patients averagely lost $97.6 \pm 14.6\%$ (between 59.4 and 128.1 kg) of their excessive body mass at the end of a year. It was found that while the average TOS was $8.36 \pm 8.19 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2\text{Eq/L}$ and the average TAC was $1.25 \pm 0.21 \mu\text{mol TroloxEq/L}$ in preoperative stage, the average TOS was $3.67 \pm 6.24 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{Eq/L}$ and the average TAC was $1.36 \pm 0.20 \mu\text{mol TroloxEq/L}$ in postoperative stage. (for both of them $p < 0.01$).

LSG causes decrease in TOS and increase in TAC along with loss of excessive body mass.

Keywords: Obesity, sleeve, antioxidant, oxidative, laparoscopy

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	I
DEKANLIK ONAYI	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ	IX
ŞEKİL LİSTESİ	X
KISALTMALAR LİSTESİ	XI
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	1
1.1.1. Yağ dokusunun dağılımı ve anatomik özelliklerine göre	2
1.1.2. Yağ dağılımına göre obezite	2
1.1.3. Adölesan dönem obezitesi:	2
1.1.4. Etiyolojiye göre	3
1.1.4.1. Basit Obezite (ekzojen obezite):	3
1.1.4.1.1. Genetik faktörler	3
1.1.4.1.2. Yaş	4
1.1.4.1.3. Cinsiyet	4
1.1.4.1.4. Beslenme Alışkanlıkları	4
1.1.4.1.5. Fiziksel Aktivite	5
1.1.4.1.6. Sosyo-ekonomik ve Kültürel Düzey	5
1.1.4.1.7. Psikolojik Etkiler	5
1.1.4.2. Metabolik ve hormonal bozukluklara sekonder obezite	6
1.2. Prevalans	6
1.3. Etiyopatogenez	8
1.4. Obezitede Tanı	9
1.4.1. Anamnez	9
1.4.2. Fizik Muayene	10
1.4.2.1. Antropometrik Ölçümler	10
1.4.2.1.1. Vücut Kitle İndeksi	10

1.4.2.1.2.Deri Kıvrım Kalınlığı	11
1.4.3. Laboratuar Yöntemleri	12
1.4.3.1.Rutin Laboratuar Tetkikleri	12
1.4.3.2.Vücut Bileşiminin Laboratuar Teknikleri ile Ölçülmesi	13
1.5.Obezitenin Komplikasyonları	14
1.6. Obezitede Tedavi	14
1.6.1. Standart davranışçı tedavi:	15
1.6.2. İlaç tedavisi	15
1.6.3. Cerrahi tedavi	16
1.6.3.1. Bariatrik Cerrahi ve Girişimsel Yöntemler	17
1.6.3.1.1.Kısıtlayıcı Yöntemler:	17
1.6.3.1.1.1.Gastrik Balon	17
1.6.3.1.1.2.Vertikal Band Gastroplasti	17
1.6.3.1.1.3.Ayarlanabilir Mide Bandı	18
1.6.3.1.1.4. Sleeve Gastrektomi	19
1.6.3.1.2.Emilim bozucu Yöntemler:	19
1.6.3.1.2.1.Biliopankreatik Diversiyon Ameliyatı	19
1.6.3.1.2.2. Jejenoileal Bypass	20
1.6.3.1.3. Kombine kısıtlayıcı ve emilim bozucu yöntemler:	21
1.6.3.1.3.1. Roux-en-Y Gastrik Bypass (RYGB):	21
1.6.3.1.3.2. Duedonal Switch/biliopankreatik diversiyon	22
1.6.3.2.Morbid Obezite Cerrahisinde Komplikasyonlar	22
1.6.3.2.1.Morbid obezite cerrahisinin erken dönem komplikasyonları:	22
1.6.3.2.2. Morbid obezite cerrahisinin geç dönem komplikasyonları:	22
1.6.3.3. Morbid Obezite Cerrahisinin Sonuçları	23
1.7. Antioksidan Sistem	24
1.7.1. Oksijen radikalleri	25
1.7.2. Total Antioksidan Kapasite	25
1.7.3. Obezite ve oksidatif stres	26
2.GEREÇ VE YÖNTEM	28
2.1. İstatiksel Yöntem	29

3. BULGULAR	30
4. TARTIŞMA	33
5. KAYNAKLAR	37
6. ÖZGEÇMİŞ	53



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Obezitenin Sınıflandırılması	1
Tablo 2. Obezite tanısında VKİ ye göre sınıflama	10
Tablo 3. Preoperatif TAC ve TOS düzeyleri ile demografik değişkenleri arasındaki korelasyon	30
Tablo 4. Postoperatif TAC ve TOS düzeyleri ile demografik değişkenleri arasındaki korelasyon	32
Tablo 5. Preoperatif ve postoperatif VKİ düzeyleri değişimi	32



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Obezitenin kadınlarda insidansı.....	7
Şekil 2. Obezitenin erkeklerde insidansı.....	7
Şekil 3. Gastrik balonun şematik görünümü.....	17
Şekil 4. Vertikal bant gastroplasti şematik görünümü	18
Şekil 5. Ayarlanabilir gastrik band	18
Şekil 6. Sleeve gastrektomi tekniğinin şematik görünümü.....	19
Şekil 7. Biliopankreatik diversiyon-Duedonal Switch.....	20
Şekil 8. Jejenoileal by pass şematik görünüm	20
Şekil 9. Roux-en-Y gastrik bypass tekniğinin şematik görünümü.	21
Şekil 10. Preoperatif ve postoperatif TOS düzeyi değişimi.....	31
Şekil 11. Preoperatif ve postoperatif TAC düzeyi değişimi	31

KISALTMALAR LİSTESİ

ADMA	: Asimetrik dimetilarginin
AGRP	: Agouti-related protein
BIA	: Biyoelektriksel empedans analizi
CART	: Kokain ve amfetamin ile düzenlenen transkript edici peptid
CCK	: Kolesistokinin
C-GMP	: Siklik guanozin monofosfat
CYP 2E1	: Sitokrom P450 2E1
DEXA	: Dual enerjili X ışını absorbsiyometrisi
GABA	: Gama amino butirik asit
GIP	: Glikoz bağımlı insulintropik peptid
GLP1	: Glukagon benzeri peptid
GPX	: Glutasyon peroksidaz
GST-A4	: Glutasyon S Transferaz
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LEPR	: Leptin
LSG	:Laparoskopik sleeve gastrektomi
Mc4r	: Melanokortin 4 reseptörü
MCP-1	: Makrofaj kemoatraktan faktör-1
MSH	: Melanosit stimule edici hormon
NFkB	:Nükleer Faktör Kappa Beta
NO	:Nitrik oksit
NPY	: Nöropeptid Y
OSAS	: Uyku-apne sendromu
POMC	:Pro-opiomelanocortin
ROS	:Reaktif oksijen türleri
RYGB	: Roux-en-Y Gastrik Bypass
SOD	: Süperoksit dismutaz
TAC	: Total antioksidan kapasite
TOS	: Total oksidan kapasite
UCP	: Kahverengileştirici marker geni

VKİ : Vücut kitle indeksi
VLDL : Çok düşük dansiteli lipoprotein
VYY : Vücut yağ yüzdesi



1. GİRİŞ

Obezite, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en önemli toplum sağlığı sorunlarından biri haline gelmiştir (1). Obeziteye bağlı sorunlar bireyde morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde arttırmaktadır. Yapılan bir çalışmada obezitenin, 4. dekatlara gelindiğinde yaşam beklentisini 7 yıl düşürdüğü gösterilmiştir (2). Obezitenin tip 2 diyabet, kardiovasküler hastalıklar, solunum yolu hastalıkları ve ruhsal bozukluklar gibi sosyal problemlerin yanı sıra bazı kanser tipleriyle de ilişkili olduğu gösterilmiştir (3).

1.1. Genel Bilgiler

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesi” olarak tanımlanmaktadır. Vücut yağ oranının artması, endokrin ve metabolik değişikliklerle seyreden obezite, multifaktöriyel, kompleks bir hastalıktır (4). Alınan enerji miktarının harcanan enerji miktarından daha fazla olması, vücutta yağ birikimine neden olur. Obez bireylerde şeker, karbonhidrat ve yağ tüketimi artmış, buna karşılık protein, vitamin ve minerallerden zengin besinlerin tüketimi azalmıştır. Yaş, ırk, yaşanılan yer, sosyo-ekonomik düzey, yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite obezitenin görülme sıklığında etkili olan faktörlerdir (5).

Tablo 1. Obezitenin Sınıflandırılması

Yağ dokusu dağılımı ve anatomik özelliklerine göre	Yağ dağılımına göre	Başlama yaşına göre	Etiyolojiye göre
1. Hipersellüler Obezite	1. Android tip	1.Bebeklik dönemi obezitesi	1. Basit (ekzojen) Obezite • Genetik faktörler • Yaş • Cinsiyet • Beslenme alışkanlıkları • Fiziksel aktivite • Sosyo-ekonomik ve kültürel düzey • Psikolojik etkiler
2. Hipertrofik Obezite	2.Gynoid tip	2.Çocukluk yaş grubu obezitesi	2. Sekonder (endojen) obezite • Endokrin nedenler • İlaçlar • Genetik sendromlar • Hipotalamik bozukluklar
		3.Adölesan dönem obezitesi - a.Erken adölesan dönem - b.Orta adölesan dönem - c.Geç adölesan dönem 4.Erişkin dönem obezitesi	

1.1.1. Yağ dokusunun dağılımı ve anatomik özelliklerine göre

Hipersellüler obezite: Yağ hücre sayısında artış vardır. Çocukluk çağında daha sık görülür.

Hipertrofik obezite: Yağ hücrelerinin büyüklüğü ve lipid içeriğinde artış vardır. Erişkin dönemde ve gebelikte daha sık görülür.

1.1.2. Yağ dağılımına göre obezite

Android tip obezite (abdominal/santral): Karın ve göğüste yağ birikimi mevcuttur.

Gynoid tip obezite (gluteal/ periferel): Yağ dokusu kalça ve uylukta birikmiştir.

Obezitenin başlama yaşına göre

Bebeklik yaş grubu obezitesi: 0-2 yaş grubunda görülür. Altta yatan nedenler çoğunlukla annenin gebelik sürecinde yanlış beslenmesi ile birlikte genetik ve hormonal bozuklardır (7, 8).

Çocukluk yaş grubu obezitesi: 2-10 yaş arası görülen obezitedir. Altta yatan nedenler çoğunlukla yanlış beslenme ve hormonal bozukluklardır (9, 10).

1.1.3. Adölesan dönem obezitesi:

Altta yatan nedenler çoğunlukla fastfood tarzı beslenme, bilgisayar ve televizyon başında uzun saatler geçirme ve düşük kaliteli gıdalarla beslenmedir. Özellikle büyüme çağında olmaları ve bazı hormonal değişikliklerin ön planda olması nedeniyle en fazla risk taşıyan yaş grubudur. Kendi içerisinde üçe ayrılır(11,12).

Erken adölesan dönem: 10-13yaş arası görülen obezitedir.

Orta adölesan dönem: 14-16 yaş arası obezitedir.

Geç adölesan dönem: 17-19 yaş arası obezitedir (13, 14).

Erişkin dönem obezitesi: 20 yaşından sonra görülen obezitedir. Fiziksel aktivite azlığı, ailede başka obez birey bulunması, dengesiz beslenme, ilaçlar gibi faktörler rol oynar.

1.1.4. Etiyolojiye göre

1.1.4.1. Basit Obezite (ekzojen obezite):

Altta yatan herhangi bir organik sorun yoktur. Düzensiz ve dengesiz beslenme sonrası meydana gelir. Adölesan dönemde görülen obezite en sık ekzojen kaynaklıdır. Ekzojen obezite, alınan enerji ve harcanan enerji arasındaki dengesizlik nedeniyle oluşur. Bu tip obezitenin oluşmasında farklı etiyolojik faktörler rol oynar (15). Bu etiyolojik faktörler şu şekildedir:

1.1.4.1.1. Genetik faktörler

Son yapılan araştırmalar, obezitede genetik faktörlerin etkili olduğunu, obez ebeveynlerin çocuklarının obez olmayanlara oranla obeziteye daha fazla yatkınlığının bulunduğunu göstermiştir (16). Anne-babası şişman olan çocuğun obez olma riski %80, anne ya da babadan biri şişman ise %40, anne-babası şişman olmayanlarda ise risk %2 olarak bildirilmiştir (17).

Yapılan bazı araştırmalarda ise ailesinde obezite öyküsü bulunan bireylerde obezite görülme riski oldukça yüksek bulunmuş ve genetik açıdan yatkın bireylerde çevresel faktörlerin de önemli olduğu gösterilmiştir (18).

Genetik yatkınlığı destekleyen bazı çalışmalarda; tek yumurta ikizlerinde, ikizlerin biri obez ise diğzerinde obez olma riski çift yumurta ikizlerine göre daha yüksek oranlarda bildirilmiştir (19).

Merkezi sinir sisteminde, leptin (Lepr), melanokortin 4 reseptörü (Mc4r) ve pro-opiomelanocortin (Pomc) gibi reseptörlerin vücut ağırlığını belirleme ile ilişkili yollarda rol aldığı bildirilmiştir (20). Bu reseptörlerdeki mutasyonların obeziteye neden olabileceği düşünülmektedir (21).

Son zamanlarda obezite genlerini belirlemeye yönelik araştırmalar yapılmaktadır (22). Obezite fenotipi maksimum %40-50 oranında kalıtımla geçebilir. Vücut yağ kitlesi oluşumunda rol oynayan majör faktörlerden enerji alımı ve tüketimine genetik temeller etki eder. Diyet ve fiziksel aktivite değişiklikleriyle elde edilen sonuç genetik faktörlere bağımlı olsa da, obezite görülme sıklığındaki artışı tek başına genetik nedenlerle açıklamak zordur. Çünkü yeryüzünde var olan gen havuzu nispeten sabittir (23, 24).

Obezitede genetik faktörlerin ortaya çıkarılması ve gen tedavilerinin geliştirilmesi hususlarının, obezite ile mücadelede önem kazanacağı düşünülmektedir(25).

1.1.4.1.2. Yaş

Obezite tüm yaş gruplarında görülebilmektedir. Yaş arttıkça obezitenin görülme sıklığı da artar. Fizyolojik olarak vücut yağ dokusunun hızlı arttığı yaşlarda obezite ile daha sık görülebilir. İlk 5 yaş ve adölesan dönem yağ dokusunun en hızlı arttığı dönemdir. Süt çocukluğu dönemi sonunda yürümenin başlaması ile artan hareket ve adölesan dönemde, hızlı büyüme için gerekli enerji ihtiyacı yağ dokusu ile karşılanmaktadır (26).

Adölesan döneminden sonra yağ hücresi çoğalmaz, sadece yağ hücresinin boyutu değişebilir. Bu nedenle çocukluk döneminde başlayan obezite hiperplastik tip, ileri yaşta başlayan obezite hipertrofik tip obezite şeklinde ifade edilir (27).

1.1.4.1.3. Cinsiyet

Obezite kadınlarda daha sık görülür. Ergenlik döneminde, kızlarda adipoz doku daha fazla artış gösterir. Obezite, kızlarda erken menarşla beraber görülmektedir (28). Kadınlarda gebelik ve emzirme dönemleri obezite açısından en riskli dönemler olarak kabul edilir. Özellikle gebeliğin ilk 20 haftası, aşırı kilo alımı ile en fazla karşılaşılan dönemdir. Gebelik öncesi, gebelik ve emzirme dönemlerinde annenin yüksek kalorili yiyecekler ile beslenmesi çocukta adölesan dönemde obezite için risk faktörü olarak bildirilmiştir. Gebelik sürecinde aşırı beslenme veya çok yetersiz beslenme ciddi risk faktörü olarak gösterilmiştir (29, 30).

1.1.4.1.4. Beslenme Alışkanlıkları

Obezitede en önemli faktörlerden biri, aşırı ve hızlı yemek yeme davranışıdır. Yaşamın ilk yıllarında kazanılan beslenme şekli, ilerleyen yıllarda da beslenme alışkanlığını belirler. Yüksek kalorili besinleri fazla miktarlarda tüketmek obezite gelişimine neden olmaktadır (31). Özellikle kahvaltı yapmayıp atıştırmalıklarla güne başlamak ve öğlen yemeklerini fastfood tarzı yemek önemli faktörlerdendir. Bu tarz yiyeceklerin kalori ve yağ oranı yüksek, buna karşın lif ve protein değeri düşüktür (32).

Yapılan bir araştırmada öğün atlayan bireylerde obezite görülme oranının daha fazla olduğu bildirilmiştir ve obez olan bireylerin daha çok öğün atladıkları belirlenmiştir (33).

1.1.4.1.5. Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivite yetersizliği ve sedanter yaşam obeziteyi etkileyen faktörlerdendir. Televizyon ve bilgisayar karşısında uzun zaman geçirmek, sedanter yaşama neden olur ve özellikle yüksek kalorili besin tüketimini de uyarır. Günlük televizyon izleme süresi ile obezite arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (34).

Yapılan bir çalışmada günde 4 saatten fazla televizyon seyreden çocuklarda obezite görülme oranı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ayrıca bilgisayar kullanımı, video oyunları, sınavlara hazırlanmak için oturularak geçirilen uzun saatler ile bunların yanında okula ve işe servis ya da araba ile gitmek, çocuk ve yetişkin bireylerde fiziksel aktivite azalmasına ve dolayısıyla obezitede artışa neden olmaktadır (35).

1.1.4.1.6. Sosyo-ekonomik ve Kültürel Düzey

Obezite gelişmekte olan ülkelerde sosyo-ekonomik düzeyi yüksek insanlarda, gelişmiş ülkelereyse sosyo-ekonomik düzeyi düşük olan bireylerde daha sık olarak bildirilmiştir. Ebeveynlerin eğitim düzeyi ve meslekleri ile obezite arasında ilişki, zorlu yaşam koşulları ve bulunduğu ortam itibarıyla bireyde obezite riskini artırır(36).

1.1.4.1.7. Psikolojik Etkiler

Ev veya iş ortamının huzursuz olması, çocuğun anne veya babadan ayrı yaşaması, aile içi şiddet bireyin ruh sağlığını olumsuz etkiler. Bu nedenle bireyin iş hayatında olumsuzluklar, arkadaş edinme problemi, anti-sosyal kişiliğe meyil gibi davranış bozuklukları ortaya çıkabilir. Bu etkenler ise bireyi pasifize eder ve aşırı yemek yeme davranışına ve obezite oluşumuna yol açabilir (37).

1.1.4.2. Metabolik ve hormonal bozukluklara sekonder obezite

Genetik veya hormonal bir defekt vardır. Endojen obezite nedenleri:

Endokrin Nedenler

Polikistikover Sendromu, Psödohipoparatiroidizm, Cushing Sendromu, Hipotiroidizm, Büyüme hormonu eksikliği, İnsülinoma, Hipogonadal sendromlar olarak sayılabilir.

İlaçlar

Lityum, glukokortikoidler, östrojen, progesteron, trisiklik antidepresanlar, antitiroid ilaçlar, fenotiyazin gibi ilaçlar obezitenin endojen nedenlerindendir.

Genetik Sendromlar

Down Sendromu, Turner Sendromu, Prader – Willi Sendromu, Cohen Sendromu, Carpenter Sendromu.

Hipotalamik Bozuklar

Travma, tümör, ensefalit gibi nedenler sıralanabilir. (38, 39)

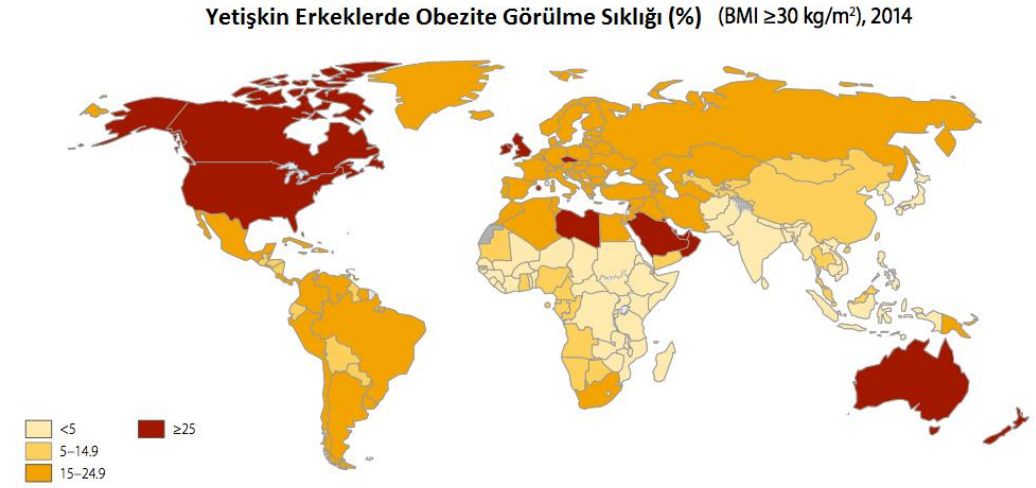
1.2. Prevalans

Obezite 21. yüzyılın epidemisi olarak tanımlanabilir. Yeryüzünde 2 milyardan daha fazla obez birey olduğu tahmin edilmektedir. Günümüzde dünya nüfusunun %39'u obez veya kilolu olarak bildirilmiştir. 2030 yılına gelindiğinde bu rakamın %57,8 (3, 3 milyar)'e ulaşacağı tahmin edilmektedir (40).

Dünyada obezite her yıl %2,8 oranında artmakta ve ortalama yıllık 2 trilyon amerikan doları maliyet oluşturmaktadır. Dünyada obezite prevalansı erkeklerde %10,8 iken, kadınlarda %14,9 olarak bildirilmiştir. Ayrıca dünyada çocuk obez (2-19 yaş arası) birey sayısının yaklaşık olarak 110 milyon civarında olduğu bildirilmiştir(41).



Şekil 1. Obezitenin kadınlarda insidansı (42).



Şekil 2. Obezitenin erkeklerde insidansı (42).

Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması-I (TURDEP-I) sonuçlarına bakıldığında, obezite prevalansı erkeklerde %13, kadınlarda %30, tüm toplumda ise %22, 3 olarak bildirilmiştir. 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasında ise, Türk erişkin toplumundaki obezite prevalansının %40 arttığı ve %31,2 ye ulaştığı tespit edilmiştir. Son 10 yılda kadınlardaki obezite prevalansının %34 artarak %44'e, erkeklerde ise %107 artarak %27'ye ulaştığı görülmüştür. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması sonuçlarına bakıldığında 15-49 yaş grubu kadın nüfusta obezitenin giderek artmakta olduğu saptanmıştır. Türkiye'de 15-49 yaş grubu kadınlardaki fazla kilolu olma prevelansı, 1998, 2003 ve 2008 yıllarında sırasıyla %33, 4, %34, 2 ve %34, 4 iken; aynı yıllarda obezite prevalansı

ise sırasıyla %18, 8, %22, 7 ve %23, 9 olarak tespit edilmiştir. Yani, 15-49 yaş grubu kadınlarda son 10 yılda obezite sıklığında %5,1 oranında artış olmuştur.

Obezite insidansındaki bu artış genç erişkinler ve hatta çocuklar için de geçerlidir (43, 44).

1.3. Etiyopatogenez

Obezite enerji harcanması ve enerji alınması arasındaki dengenin, enerji alınması lehine bozulması ile ortaya çıkar. Bu dengenin sağlanmasında nöro-endokrin sistemin rolü etkilidir (45, 46). Nöro-endokrin sistemdeki nöropeptid ve hormonal etkileşimi etkileyen bazı faktörler vardır. Bunlardan bazıları çevresel faktörler, diyet kalitesi, fiziksel aktivite düzeyi, bağırsak florası, kimyasal ajanlara maruziyet, ilaçlar ve kuşaklar arası genetik aktarım olarak sayılabilir. Bunların yanı sıra benzer fenotipe sahip bireylerin çiftleşmesi ile doğan bireylerde obezite riskinin artmış olması, genetik aktarımın etiyojideki rolünü desteklemektedir (47).

Obezite tüm dünyada görülme sıklığı artan ve çeşitli sağlık sorunlarına neden olan bir hastalıktır. Çocukluk döneminde obez olan bireyler, erişkinlik döneminde de obez olmaya yatkınlık gösterirler (48). Yine yüksek doğum ağırlığı ve düşük doğum ağırlığının adolesan dönemde obezite için risk faktörü oluğu kabul görmektedir (49).

Vücutta biriken yağ dokusu, beyaz ve kahverengi olarak kategorize edilebilir(50). Kahverengi yağ dokusunun vücut ısını koruma fonksiyonu vardır (51). Kahverengi yağ dokunun obezite ile ilgisi olduğu düşünülmektedir; ancak vücut kitle indeksi ile ilişkisi henüz ortaya konulamamıştır (52).

Beyaz yağ dokusu miktar olarak kahverengi dokudan daha fazladır ve yağ dokunun esas depo şeklidir. Enerji depolama görevi olduğu bildirilmiştir. Ayrıca adipositokin ve adipokin adı verilen biyoaktif moleküller içerdiği gösterilmiştir (53).

Açlık ve doyma besin maddeleri, mekanik algılama, sirkadiyanik ritimler, hormonlar ve merkezi sinir sistemi arasındaki etkileşimler ile kontrol edilir.

Hipotalamustaki bazı nörotransmitter ve nöropeptidler gıda alınmasında etkilidir. Nöropeptid Y (NPY) ve agouti ile ilgili peptid (AGRP) gıda alımını uyarırken, melanosit uyarıcı hormon (MSH), kokain ve amfetamin ile düzenlenen transkript proteini (CART) ve pro-opiomelanocortin (POMC) gıda alımını inhibe eder.

Nesfatin-1 açlığı ve yağ depolanmasını düzenler. Tiroid hormonları (triiodotironin ve tiroksin) bazal metabolik hızın regülasyonu da dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerde ve vücut sıcaklığının ayarlanmasında rol alır. Bazı adipokinler (örneğin leptin, adiponektin, nikotinamid fosforibozil transferaz (visfatin), apelin, sekretered frizzled related protein 5, tümör nekroz faktör, interlökin-6, protrombin aktivator inhibitörü 1 ve anjiyotensinojen) iştah, termogenez, inflamasyon ve yağ depolanmasında rol oynar.

Leptin tokluk, ghrelin açlık üzerinden etkisini göstererek enerji dengesini sağlar. Adiponektin glikoz metabolizması, yağ asidi oksidasyonu, antiinflamatuvar, antidiyabetik ve antiaterojenik etkiler gibi çeşitli metabolik süreçleri düzenler. UCP1 ısı regülasyonu üzerinde etkilidir (54).

Gastrointestinal ve pankreatik hormonlar (örneğin ghrelin, kolesistokinin (CCK), glukagon benzeri peptid 1 (GLP1), mide inhibitör polipeptidi (glikoz bağımlı insulintropik peptid (GIP)), insülin, glukagon ve serotonin) gıda alımı ve metabolizması ile birlikte açlığın kontrolü üzerine etkilidir. Bu hormonlardan bazıları besin alımını artırırken (ghrelin), diğerleri (GLP1, serotonin, CCK ve insülin gibi) azaltır (55).

1.4. Obezitede Tanı

1.4.1. Anamnez

Aşırı kilo alımının ne zaman başladığı, zaman içerisindeki artış-azalış grafiği, fazla kiloya bağlı bireyin yaşam konforunun ne derece etkilendiği ve kaç yaşında kilo almaya başladığı gibi kilo alımına neden olabilecek faktörler sorgulanmalıdır(56). Aynı evde yaşayan aile bireylerinde fazla kilolu kişilerin varlığı, kadın hastalar için kilo alımına meyil olabilecek gebelik ve emzirme dönemleri ile menapoz yaşları sorgulanmalıdır. Kilo alımının başlaması için riskli zamanlar olan evlilik, iş değişimi gibi sosyal değişikliklerin de irdelenmesi gerekmektedir. Başlıca komorbiditelerden olan tip 2 diyabet, uyku apnesi, koroner ve periferik arter hastalıkları sorgulanması gereken diğer hastalıklardandır (57).

1.4.2. Fizik Muayene

Fizik muayenede hem obeziteye neden olabilecek, hem de obezitenin neden olduğu hastalıklar sorgulanmalıdır. Metabolik sendromu olan ve insülin direnci bulunan hastaların yüksek risk grubunda olduğu unutulmamalıdır. Obezitenin derecesini belirlemek için vücut kitle indeksi başta olmak üzere çeşitli ölçümler ve hesaplamalar yapılır (58).

1.4.2.1. Antropometrik Ölçümler

Günümüzde obezitenin tanısında farklı antropometrik yöntemler kullanılmaktadır. Vücut ağırlığı ölçümü, vücut kitle indeksi (VKİ), vücut yağ yüzdesi (VYY), bel çevresi ve bel-kalça oranı tanıda kullanılabilen yöntemlerden birkaçıdır. VKİ bu yöntemler arasında en sık tercih edilen ölçümdür (59).

1.4.2.1.1. Vücut Kitle İndeksi

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına göre bireyin kilosunun, boyunun karesine oranıyla elde edilen değer kg/m^2 cinsinden hesaplanır ve vücut kitle indeksi olarak ifade edilir (60).

Tablo 2. Obezite tanısında VKİ ye göre sınıflama (60)

Sınıflama	Vücut Kitle İndeksi (VKİ) kg/m^2
Zayıf (düşük ağırlıklı)	<18.50
Aşırı düzeyde zayıf	<16
Orta düzeyde zayıf	16 – 16.99
Hafif düzeyde zayıf	17 – 18.50
Normal	18.50 – 24.99
Hafif şişman / fazla kilolu	≥ 25
Şişmanlık öncesi (pre-obez)	25 – 29.99
Şişman (obez)	≥ 30
1. derece obez	30 – 34.99
2. derece obez	35 – 39.99
3. derece obez	≥ 40

VKİ, yaş ve cinsiyetten bağımsız bir ölçüm olması nedeniyle vücut yağının değerlendirilmesinde her zaman doğru sonuç vermeyebilir (61). Bowden ve arkadaşları VKİ metodunun ileri yaşlardaki bireylerde kullanılmasının uygun olabileceğine karşın, genç erişkinlerde kullanımının uygun olmayabileceğine dair bulgulara ulaşmışlardır (62).

VKİ ile vücut yağ oranı arasındaki ilişkinin etnik gruplara göre değişim gösterdiği bildirilmiştir. Farklı etnik gruplarda aynı VKİ düzeyi farklı vücut yağı anlamına gelebilir (63). Smalley ve arkadaşları dansitometrik olarak belirlenmiş vücut yağının bireyler arasındaki geniş varyasyonu nedeniyle, VKİ'nin obezite göstergesi olarak kullanılması durumunda dikkatli olunması gerektiğini bildirmişlerdir (64).

Bazı antremanlı sporcularda, aşırı kas kitlesi VKİ ile şişmanlık tanısına neden olabilir. Yaygın ödemli kişilerde de yanlış yüksek sonuçlarda bulunabilmektedir (65). Aynı VKİ değeri olan kişiler arasında yağ miktarı kadınlarda erkeklerden, yaşlılarda gençlerden, sarı ırkta beyazlardan fazla olabileceği bildirilmiştir (66).

VKİ hesaplaması ile birlikte bireyin bel ve kalça çevresinin ölçümü, yağ birikiminin cilt altı yada karın içi olması açısından önem arz eder. Bu ölçüm değerlendirmedeki hassasiyeti artırır ve kardiyovasküler hastalık riski yönünden daha belirleyicidir (67).

1.4.2.1.2.Deri Kıvrım Kalınlığı

Cilt altı yağ dokusunu, dolayısıyla toplam yağ miktarını gösterdiği kabul edilir. Yaş, ırk, cinsiyet ve vücut ağırlığı ile cilt altı yağ/toplam yağ oranı değişmektedir. Toplam yağlanmayı hesaplamada yararlıdır, ancak visseral yağın ölçülmesinde yetersizdir. Ölçüm için en çok kullanılan bölgeler:

a) Triseps deri kıvrım kalınlık ölçümü: Erkeklerde 19 mm, bayanlarda 30 mm'den az ise normal kabul edilir. En sık kullanılan deri kıvrım kalınlık ölçümü metodudur.

b) Biseps deri kıvrım kalınlığı ölçümü: Kolun anterior bölgesinde, biseps kasının en fazla çıkıntı yapan bölgesi belirlenir ve işaretlenir. Denek ayakta kolları serbestçe yana sarkıtılmış pozisyonda olmalıdır. İşaret konulan bölgeye dikey şekilde ölçüm yapılır. Sık kullanılan bir yöntem değildir. Aynı kişinin yaptığı ölçümlerde bile 1,9 mm sapma olabileceği tespit edilmiştir. Farklı üç kişinin yaptığı ölçümlerde yaklaşık 0, 2-0, 6 mm hata payı bulunmuştur. Fazla kilolu bireylerde kolay bir ölçümdür.

c) Subskapular deri kıvrım kalınlığı ölçümü: Bayanlarda 27 mm, erkeklerde 22 mm'den az ise normal kabul edilir.

d) Suprailiak deri kıvrımı: Ayakta dik vaziyette kollar yana sarkıtılmış pozisyonudadır. Bacaklar bitişik olmalıdır. Midaksiller ekseninde iliak krest üzerinden 45° diyagonal olarak yaklaşık 2 cm üstü işaretlenir. Suprailiak deri altı yağ kalınlığı, vücut yağ miktarını belirler.

e) Midaksiller deri kıvrımı: On altı yaşından küçük çocuklarda triseps deri kalınlığı, yetişkinlerde ise subskapular ve midaksiller deri kalınlığı ölçülmektedir. Ölçüm sonuçları muayene eden kişiye göre göreceli olması nedeniyle subjektif bir ölçümdür ve yöntemin dezavantajı olarak kabul edilir. Deri kıvrımı ölçümü metodunun, toplam yağ miktarını aşırı derecede obez kişilerde gerçekte olduğundan daha az ve aşırı zayıf kişilerde gerçekte olduğundan daha fazla gösterdiği bildirilmiştir (68, 69).

Bel-Kalça Oranı: Cilt altı ve intraabdominal yağ dokusunun dağılımını belirlemede kullanılır. Bel/kalça oranı normalde 0.85'den küçük iken; oranın 1 'den fazla olması mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır (70-72).

Ekstremitte Yağ Alanı: Deri kıvrım kalınlığı ve ekstremitte çevresinin ölçülmesiyle elde edilir. Vücutta ki toplam yağ miktarının ölçümünde tek başına deri kıvrım kalınlığı ölçümünden daha güvenilir bir sonuç elde edilir. Selülit, cilt ödemi, yaygın asiti ve malnutrisyonu bulunan bireylerde bu ölçüm güvenilir değildir (73).

Kol Çevresi Ölçümü: Kol çevresinde azalma hem kas hem de deri altı yağ dokusu içermesi nedeni ile her ikisindeki düşüşü de yansıtabilir (73).

Kol-Kas Alanı: Kol çevresi ölçümünden daha güvenilir bir yöntemdir ve az miktardaki değişiklikleri dahi gösterebilir. Bu yöntemle %20-25 oranında fazla ölçüm yapılabildiği için düzeltilmiş formüller kullanılmalıdır (73).

1.4.3. Laboratuvar Yöntemleri

1.4.3.1. Rutin Laboratuvar Tetkikleri

Fizik muayenede olduğu gibi, obeziteye sebep olabilecek sekonder hastalıklar (tip 2 diyabet, Hipotiroidi, Cushing Sendromu, Polikistik over sendromu, Hipotalamik bozukluklar) ve obezitenin sebep olabileceği hastalıklar yönünden (dislipidemi, insülin direnci vb.) laboratuvar testleri istenmelidir (74).

1.4.3.2.Vücut Bileşiminin Laboratuvar Teknikleri ile Ölçülmesi

Vücut bileşiminin analizinde hiçbir test altın standart değildir. VKİ haricinde Edmonton obezite evreleme sistemi, kardiyo-metabolik evreleme sistemi, ATPIII paneli ve Framingham risk puanı gibi farklı yöntemler mevcuttur (75, 76).

Vücut bileşiminin ölçülmesinde kullanılan laboratuvar teknikler biyoelektrik empedans, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans, dual enerjili X ışını absorpsiyometrisi (DEXA), hidrodansitometri ve nötron aktivasyonudur (77).

Vücut yağ yüzdesi, bazı laboratuvar yöntemleriyle belirlenebilmektedir.“Su altında ölçüm” (hidro-dansitometri) ve “çift enerjili x-ışınları absorpsiyometrisi (dualenergy x-ray absorptiometry, DEXA) gibi yöntemler vücut yağını daha net bir şekilde belirleyebilir. Ancak bu yöntemler pratik değildir ve oldukça masraflıdır. Günümüzde vücut yağ yüzdesi ölçümünde BIA (bioelectrical impedance analysis-biyoelektriksel empedans analizi-bedensel öz direnç çözümlemesi) kullanılmaya başlanmıştır. Beden bileşimini ayrıntılı saptayabilmek için girişimsel olmayan, görüntüleme yöntemlerine göre daha ucuz, taşınabilir, daha az yer kaplayan ve daha az teknik olan bir yöntem olarak ifade edilmiştir (78, 79)

Chukwunonso ve arkadaşları Nijerya’da 18-29 yaş arası kadın ve erkeklerde yaptıkları çalışmalarının sonuçlarına göre, VKİ ve VYY ölçüm sonuçlarını farklı bulmuşlardır. VKİ’ nin büyük oranda vücut bileşiminin ve vücut yağ dağılımındaki farklılıkları belirleyememiş olmasından kaynaklandığını göstermişlerdir. BIA tarafından belirlenen obez bireyler ile diğer antropometrik değişkenler tarafından belirlenen obez bireyler arasındaki uyumsuzluğun, antropometrik ölçümlerin obeziteyi tespit etmede yetersiz olmasından kaynaklandığını belirtmişlerdir (80).

Shea ve arkadaşları yaptıkları çalışmada VKİ ile normal ağırlıklı olarak belirlenen bireylerin büyük bir kısmının kardiyovasküler ve diğer obezite ile ilişkili hastalık prevalansını yüksek bulduklarını bildirmişlerdir. Ayrıca yüksek VYY’li bireylerin, düşük VYY’li bireylere kıyasla kardiyo-metabolik anormallik prevalansının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu durumun bel çevresi ölçümüne ve cinsiyete göre kontrol edildiğinde de geçerli olduğunu belirtmişlerdir(81). Nitekim literatürde VKİ’ ye göre obez olmayan ancak vücut yağ dağılımına göre obez olan bireylerde yüksek kardiyo-metabolik risk faktörleri bulunduğu ifade edilmiştir (82, 83).

1.5.Obezitenin Komplikasyonları

Kardiyovasküler

Hiperkolesterolemi

Hiperlipidemi

Hipertansiyon

Koroner iskemik hastalıklar

Pulmoner

Obstrüktif uyku apnesi

Primer alveoler hipoventilasyon

Pulmoner fonksiyon bozuklukları

Endokrinolojik

Tip II Diabetes mellitus

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi

Erkeklerde:

Oligospermi

Artmış östrojen düzeyi

Testesteron seviyesinde azama

Kadınlarda:

Fertilitede azalma

Erken menarş

Polikistik over sendromu

Erken menapoz

Menstrüel siklusa bozukluklar

İmmünolojik

İmmun yanıtta gecikme ve zayıflama

Gastrointestinal sistem

Safra kesesi ve safra yolu hastalıkları

Karaciğer yağlanması

Dermatolojik

Akantozis nigrikans

Fragilis kutis inguinalis

Kas iskelet sistemi

Gut

Osteoartrit

Neoplastik

Erkeklerde:

Prostat kanseri

Rektum kanseri

Kolon kanseri

Kadınlarda:

Over kanseri

Serviks kanseri

Meme kanseri

Endometrium kanseri

Nörolojik

Psödötümör serebri

Mortalite

Koroner kalp hastalığı

Neoplazmlar

Serebrovasküler hastalık

Diabetes mellitus ve

Sindirim sistemi hastalıkları

nedenleriyle mortalite riski

artmıştır(84).

1.6. Obezitede Tedavi

Obezitede tedavi korunmak ile başlar. Çocukluk ve adölesan dönemde risk grubunda yer alan bireyler, hastalık başlamadan önce risk faktörleri azaltılarak

korunmaya çalışılmalıdır. Bu mücadele ekip işidir ve ekipte; endokrinolog, psikolog, hemşire, diyetisyen, eğer çocuksa ebeveyn ve öğretmeni yer almalıdır.

Standart bir tedavi protokolünden ziyade, bireye özel yaklaşımda bulunmak gerekir. Süreç dikkat ve süreklilik gerektirir. Amaç kişiyi zayıflatmaktan çok, beslenme alışkanlığını ve yaşam tarzını iyileştirmeye yönelik olmalıdır. Bireyi aç bırakmak yerine, yediği yiyeceklerin bileşenlerinin dengelenmesi ve günlük fiziksel aktiviteyle alınan-harcanan enerjinin dengede tutulması esas alınmalıdır (85-87).

Obez bireyler sağlıklı diyet ve spor yardımıyla obezite ve neden olduğu hastalıklarla mücadele edebilirler. Bireyin aile öyküsü, yemek yeme alışkanlığı, mevcut hastalıkları ve yaşam tarzının tedavi sürecinde göz önünde bulundurulması gerekir. Bu faktörler ele alındığında tedavide aşamalı olarak diyet, egzersiz, farmakoterapi ve cerrahi yöntemler tercih edilebilir.

Son yıllarda medikal tedavi ve bariatrik cerrahi sık tercih edilen yöntemler haline gelmiştir. Diyet ve spora rağmen VKİ 40 kg/m^2 veya $\text{VKİ} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ olup, komorbiditesi olan bireyler (diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve solunum yolu hastalıkları gibi...) bariatrik cerrahi ile tedavi edilebilirler (88).

Obezitede tedavi üç aşamadan oluşur:

1.6.1. Standart davranışçı tedavi:

- a. Yaşa uygun kalori/günlük diyet,
- b. Tüketilen yiyecekleri düzenli kayıt altına alma,
- c. Hekim tarafından yapılan haftalık veya aylık kilo takibi,
- d. Mümkün olduğunca yemekleri evde yemek ve yemek esnasında televizyon, bilgisayar, telefon ve müzik gibi dikkati dağıtacak uyaranlardan kaçınma,
- e. Düzenli ara öğün alma,
- f. Öğün atlamaktan veya ana öğünü atıştırma ile geçiştirmekten kaçınma,
- g. Fiziksel aktiviteyi artırma,
- h. Kilo kaybettikçe ödül veya hediyelerle motivasyonu artırma sayılabilir(89).

1.6.2. İlaç tedavisi

Hastalarda önerilen ve tercih edilen medikal tedavi hastaneye yatırılarak, yakın izlemle ilaç tedavisinin uygulanmasıdır (90).

- Obezitede kullanılan ilaçlar;
- a. Santral etkili iştah kesiciler
 - b. Periferik etkili termojenik ilaçlar
 - c. Gastrointestinal sisteme etkili ilaçlar
 - d. Hormonal ilaçlar (91).

1.6.3.Cerrahi tedavi

Cerrahi tedavi diğer 2 yöntemle sonuç alınamadığında tercih edilir. Sleeve gastrektomi, Roux-en-Y gastrik by-pass ve mini gastrik by-pass günümüzde en sık tercih edilen cerrahi yöntemlerdendir. Bu operasyonların ciddi komplikasyonları olabileceği de unutulmamalıdır (92).

Cerrahi tedavi tercih edildiğinde hasta seçiminde en sık dikkat edilmesi gereken ölçütler şunlardır:

1. Morbid obezite tanısı almış olmak ($VKİ \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ya da $VKİ > 35 \text{ kg/m}^2$ ile birlikte komorbidite varlığı),
2. En az 1 yıl süre ile diyet ve egzersizin uygulanması ve bu tedavinin hekim ve diyetisyen kontrolünde yapılmış olması,
3. Cerrahi sonrası risklerin ve komplikasyonların detaylı bir şekilde anlatılması ve hasta tarafından kabul edilmesi,
4. Hastanın mental kapasitesinin ve emosyonel durumunun ameliyatı ve ameliyat sonrası oluşacak değişiklikleri tolere edebilecek düzeyde olması,
5. Hastanın psikiyatrik olarak stabil olduğunun, alkol ve ilaç bağımlılığının olmadığına psikiyatristlerce belirlenmiş olması,
6. Kontrolsüz psikotik ve depresif bozukluğun olmaması (93).

Cerrahiye karar vermeden önce ilaç kullanımı, genetik, endokrin ve nörolojik patolojiler gibi etiyolojide rol oynayabilecek faktörler tamamen dışlanmalıdır. Şayet bu patolojiler mevcut ise öncelikle nedene yönelik tedavi yapılmalıdır (94).

Cerrahi karar alınırken 60 yaş ve üstü hastalarda kâr-zarar oranı muhakkak göz önünde bulundurulmalıdır. Ameliyat sonrası verilmesi hedeflenen kilo, bireyin yaşam konforunu arttırmayacak ise cerrahiden kaçınılmalıdır (95).

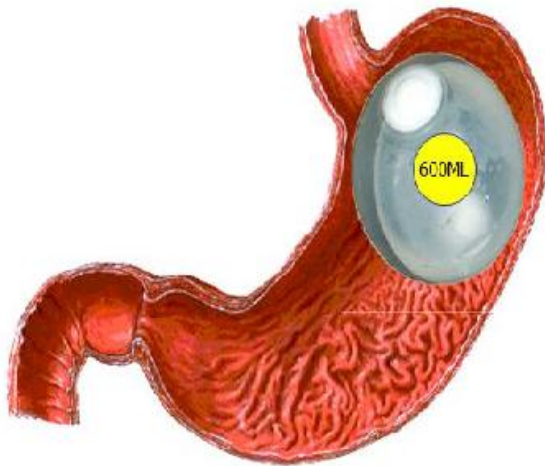
1.6.3.1. Bariatrik Cerrahi ve Girişimsel Yöntemler

Kısıtlayıcı, emilim bozucu, kombine kısıtlayıcı ve emilim bozucu olmak üzere 3 grupta sınıflandırılır.

1.6.3.1.1.Kısıtlayıcı Yöntemler:

1.6.3.1.1.1.Gastrik Balon

Silikon yapıda balon kullanılır. Balon endoskopik olarak mideye yerleştirilir ve yaklaşık 500 cc şişirilir. VKİ'si 45 ve üzerinde olan hastaların kilo kaybetmesiyle, optimal koşullarda ameliyat hedeflenir. VKİ'si 35-40 arasında olup komorbiditesi bulunmadığı için cerrahi yapılamayan hastalarda tedavi seçeneği olabilmektedir. Ayrıca anestezi riski veya eşlik eden hastalıkları nedeniyle cerrahi yapılamayan hasta grubunda da tedavi seçeneği olabilmektedir. En fazla 6 ay boyunca midede duran balon, yine endoskop yardımıyla çıkartılır (96).

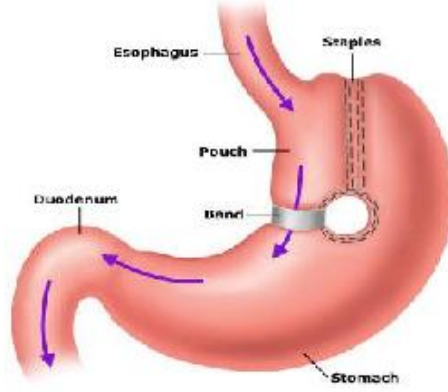


Şekil 3. Gastrik balonun şematik görünümü (97).

1.6.3.1.1.2.Vertikal Band Gastroplasti

Daha az diseksiyon gerektirir. Stapler yardımıyla yaklaşık olarak 40-50 ml hacimli bir mide poşu hazırlanır. Mide ön ve arka duvarını içine alacak şekilde 1, 5-2 cm ebatlarındaki yama, bir band şeklinde hazırlanır. Hepatogastrik ligamandan bandın geçebileceği bir pencere oluşturulur ve yama pencereden küçük kurvatura doğru çepeçevre yerleştirilir. Band yerleştirilmesindeki temel hedef poş ağzının genişlemesini engellemeye yöneliktir (98).

Vertikal bant gastroplasti yöntemi günümüzde sık tercih edilmemektedir. Uzun dönem sonuçlarına bakıldığında, kilo kaybının yetersiz olduğu ve hastaların büyük çoğunluğunun yeniden kilo aldığı bildirilmiştir (99).

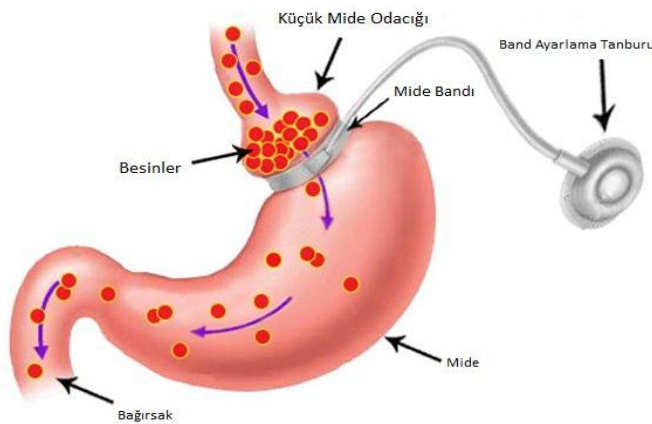


Şekil 4. Vertikal bant gastroplasti şematik görünümü (100)

1.6.3.1.1.3. Ayarlanabilir Mide Bandı

Midenin üst kısmında yaklaşık 20-30 ml'lik bir poş oluşturularak band ile mide hacminin küçültülmesi hedeflenir. Cilt altına bir port yerleştirilir ve serum enjeksiyonu ile mide etrafındaki balon şişirilir. Bandın şişirilmesi ile mide poşunda daralma meydana gelir ve bu sayede midedeki besinlerin boşalması geciktirilerek tokluk hissi oluşturulur.

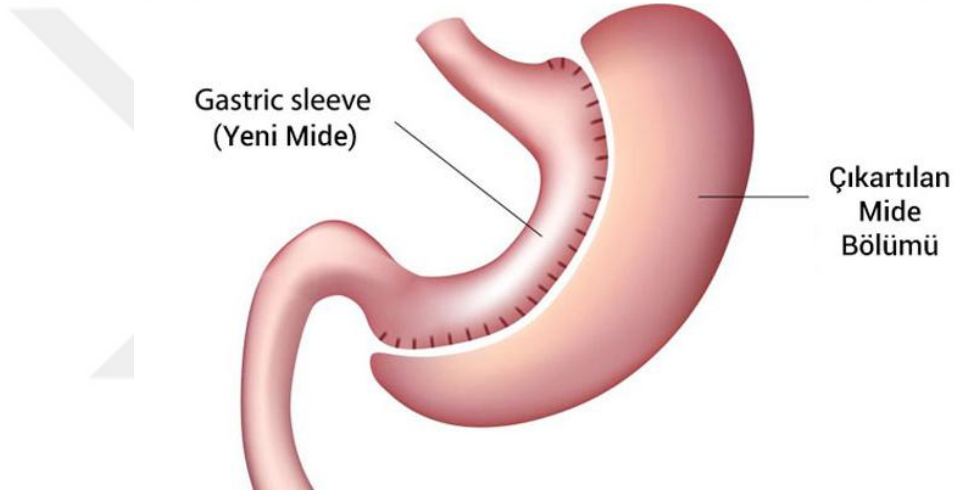
Bu yöntem günümüzde artık pek tercih edilmemektedir. Uzun dönem sonuçlarına bakıldığında, erozyon, perforasyon ve özellikle bandın mide içine migrasyonu gibi ciddi komplikasyonlar ile sık karşılaşılması nedeniyle terk edilmeye yüz tutmuştur (101).



Şekil 5. Ayarlanabilir gastrik band (102)

1.6.3.1.1.4. Sleeve Gastrektomi

Bu yöntemde ameliyata mide büyük kurvaturuna yapışık olan omentum diseksiyonu ile başlanır. Pilonun 2,5–4 cm proksimalinden başlanarak kardioözefagial bileşkede his açısına kadar olan mide büyük kurvatur kısmı rezeke edilir. İlk önce gastrokolik ve gastrosplenik ligamanlar kesilir. Açlık hormonu olarak da bilinen ghrelinin salgılandığı mide fundusunu tamamen rezeke edebilmek için, omentum sol diyafragmatik krusa kadar serbestleştirilir. Anestezi ekibi tarafından ortalama 36 French (1,2 cm) kalibrasyonunda orogastrik tüp mideye yerleştirilir. Kesici-kapatici stapler yardımıyla rezeksiyon yapılır. Böylece kalan mide kısmında darlık veya bolluk engellenmiş olur (103).



Şekil 6. Sleeve gastrektomi tekniğinin şematik görünümü. (104)

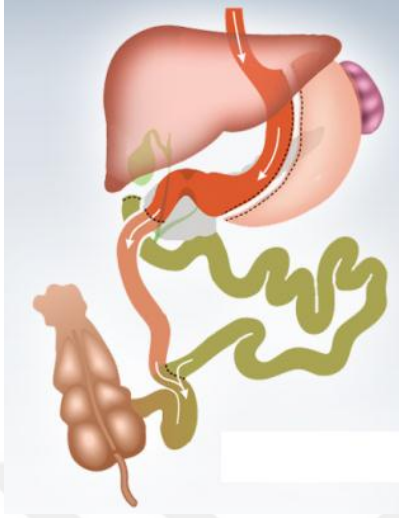
Sleeve gastrektomi kısıtlayıcı bir ameliyattır, emilim üzerine etkisi yoktur. Çoğunlukla ameliyat sonrasında vitamin ve mineral desteği gerekmez (105).

1.6.3.1.2. Emilim bozucu Yöntemler:

1.6.3.1.2.1. Biliopankreatik Diversiyon Ameliyatı

Mide proksimalinde geniş bir poş bırakılıp, distal kısım rezeke edilir. İnce bağırsak ileoçekal valvden yaklaşık 200-250 cm (hastanın total ince bağırsak uzunluğuna göre değişir) proksimalden transeksiyon yapılır. İnce bağırsak distal anüsü ile mide ağızlaştırılır. Transekte edilen ince barsağın proksimal kısmı ise ileoçekal valvden yaklaşık olarak 75 cm proksimaline ağızlaştırılır (106).

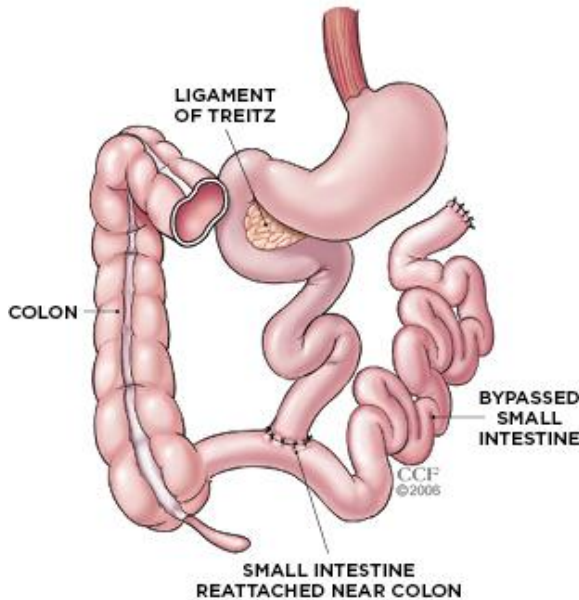
Bu ameliyatta pilor kası da rezeke edildiği için şiddetli dumping sendromu ve anastomoz ülseri gelişimi görülebilmektedir (106).



Şekil 7. Biliopankreatik diversiyon-Duedonal Switch (107)

1.6.3.1.2.2. Jejenoileal Bypass

Trietz ligamanının 35-40 cm distalindeki jejenum ansı ile terminal ileumun yaklaşık 10 cm proksimalinin ağzlaştırılması esasına dayanır. 1970’li yıllarda sık uygulanan bir yöntem olmasına karşın, postoperatif dönemde ciddi malnutrisyona neden olduğundan dolayı terk edilmiş bir yöntemdir (108).



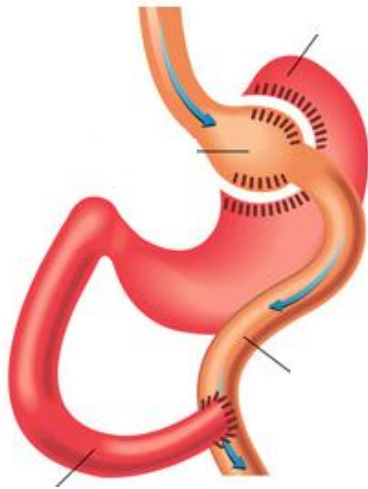
Şekil 8. Jejenoileal by pass şematik görünüm (109)

1.6.3.1.3. Kombine kısıtlayıcı ve emilim bozucu yöntemler:

1.6.3.1.3.1. Roux-en-Y Gastrik Bypass (RYGB):

Hem kısıtlayıcı hem de emilim bozucu özelliği vardır. Mide proksimalinde 40-50 ml hacminde bir mide poşu oluşturulur. İnce barsaklar Treitz ligamanının yaklaşık 50-80 cm distalinden transekte edilir. Distal jejunum ansı antekolik veya retrokolik olarak mide poşu ile ağzlaştırılır. Anastomozun yaklaşık 120 cm (total ince bağırsak uzunluğuna göre değişir) distalindeki bağırsak ansı ile anastomozun hemen proksimalindeki bağırsak ansı arasında duodenum tarafından gelen safra ve pankreatik enzimleri taşıması amacıyla Y bacağı anastomozu yapılır. Bu beslenme bacağına bilier bacak adı da verilir. Bu yöntemle besinin mideye ulaşmasıyla gerilen ve tokluk hissi oluşturan, yaklaşık % 10 civarında bir mide poşu bırakılmış olur. Besinler ince bağırsağa geçince peptid-YY, kolesistokinin, GLP-1 gibi çeşitli hormonların salgılanmasına neden olur. Böylece erken tokluk hissi meydana gelir. Emilimin bozulması ve pasajın hızlanması nedeniyle besinler hızla ileuma geçer ve GLP-1 hormonunun salınımı artar. Artan GLP-1 kan şekeri düzeyini normal seviyeye düşürür. Gastrik bypass sonrası karın içi yağ dokusu azalır, buna bağlı olarak rezistin seviyesi normale düşerek insülin direncini azaltıp, kilo verimini hızlandırır (110).

Bu ameliyatın obezite tedavisindeki kısa-orta dönem sonuçlarına baktığımızda; malabsorbsiyon sonucu demir, kalsiyum, vitamin B12 gibi vitamin ve mineral eksiklikleri görülebilmesi nedeniyle sıkı takip ve tedavi gerektirir (111).



Şekil 9. Roux-en-Y gastrik bypass tekniğinin şematik görünümü. (112)

1.6.3.1.3.2. Duodenal Switch/biliopankreatik diversiyon

Biliopankreatik diversiyon ile sleeve gastrektominin birleştirilmesi tekniğidir. Sleeve gastrektomiden farklı olarak pilor 2 cm distalden kesilerek anastomoz edilir. Şeker regülasyonu, kilo kaybı, lipid profilinin düzelmesi gibi avantajları varken, kısa-orta dönem sonuçlarına bakıldığında ciddi malnutrisyona yol açabilmesi nedeniyle çok sık tercih edilen bir yöntem değildir (113).

1.6.3.2.Morbid Obezite Cerrahisinde Komplikasyonlar

Erken ve geç dönem olarak sınıflandırılır.

1.6.3.2.1.Morbid obezite cerrahisinin erken dönem komplikasyonları:

- Gastrik fistül
- Stapler hattında kanama (intraluminal, ekstraluminal)
- Omentum ve mezenter dokuda kanama
- Port yeri kanaması
- Derin ven trombozu
- Peritonit
- Pulmoner emboli
- Yara yeri enfeksiyonu
- Sepsis ve çoklu organ yetmezliği
- Perforasyon
- Akut gastrik poş genişlemesi (114, 115)

1.6.3.2.2. Morbid obezite cerrahisinin geç dönem komplikasyonları:

- Safra taşı
- Dalak infarktı
- Port yeri hernisi
- Karaciğer yetmezliği
- İntestinal obstrüksiyon
- Brid
- Dumping sendromu
- Mide poşu büyümesi

- Vitamin ve mineral eksikliği
- Elektrolit bozukluğu
- Anemi
- Ülser ve perforasyon
- Hipoproteinemi
- Anastomoz darlığı
- Hemobilia (116).

Bu ameliyatların erken dönem mortalitesi %0,1-0,5 oranında bildirilmektedir. Mortaliteyi attıran risk faktörler ise; VKİ yüksekliği, erkek cinsiyet, dolaşım ve solunum yolu hastalıkları olduğu bildirilmiştir. En sık görülen mortalite nedenleri anastomoz kaçağı, miyokard infarktüsü ve pulmoner emboli olarak bildirilmiştir(117).

Dört hastadan birinde yara yeri komplikasyonu görülebilmektedir. Gastrik band uygulanan hastalarda en sık band kayması komplikasyonu görülmekte iken, on hastadan birinde band erozyonu görülebilmektedir (118).

1.6.3.3. Morbid Obezite Cerrahisinin Sonuçları

Bariatrik cerrahiye bağlı morbidite riski her zaman olsa da, obeziteye bağlı gelişen yandaş hastalıkları tedavi ederek morbiditeyi azaltmaktadır (119). Hastalarda uyku apnesi, Tip 2 diyabet, sistemik hipertansiyon, kardiyak disfonksiyon, astım, dislipidemi, hipoventilasyon, psödotümör serebri, venöz staz, gastroözefagial reflü, stres inkontinans, polikistik over sendromu, yağlı karaciğer, kas-iskelet sistemi ağrıları gibi birçok hastalığa ait bulgu ve semptomların düzeldiği, gebe kalma oranında ise artış olduğu bildirilmiştir (120). Obezite cerrahisi sonrasında yandaş hastalıkların gerilemesiyle ilaç kullanım gereksinimi de büyük oranda azalmaktadır (121). Obezite cerrahisi, kilo verimiyle hastalarda psikososyal iyileşme neticesinde yaşam kalitesini de düzeltmektedir (122).

Aşırı kilonun % 60'ından fazla kilo kaybedilmesi, ameliyatın başarılı olduğu şeklinde yorumlanmaktadır (123).

1.7. Antioksidan Sistem

Vücutta oksidan moleküllerin neden olduğu hücresel hasarı engellemeye yönelik bazı mekanizmalar mevcuttur. Antioksidan sistem ve oksidan düzeyi arasında bir denge vardır. Antioksidan sistemde zayıflama veya oksidan düzeyinde artış olması durumunda, bu denge bozulur ve hücre hasarı ortaya çıkar. Bu durum ‘Oksidatif stres’ olarak adlandırılmaktadır (124, 125).

Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler.

a.Scavenging (temizleme): Oksidanların zayıf bir moleküle çevrilmesi enzimler aracılığıyla yapılır. Antioksidan enzimler ve küçük moleküller bu tip etki gösterirler.

b.Quencher (baskılama): Vitaminler ve flavonoidler, oksidanlara bir hidrojen aktararak etkisiz hale getirirler.

c.Onarma: Hedef moleküllerin hasar sonrası tamiri veya temizlenmesidir.

d.Zincir koparma: Metal iyonlarının bağlanarak radikal oluşum reaksiyonlarının engellenmesidir. Hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler (126).

Vücudumuz endojen veya ekzojen kaynaklı bazı element ve bileşiklerle reaksiyona girer ve serbest radikalleri etkisiz hale getirir. Bu element ve bileşiklere; askorbik asit (C vitamini), tokoferoller ve tokotrienoller (E vitamini), karotenoidler, glutatyon, lipoik asit, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, katalaz, ferritin, laktoferrin, albümin ve seruloplazmin örnek verilebilir (127-129).

Antioksidan savunma sistemi asıl etkisini serbest radikal oluşması halinde arttırmakta ve oluşan serbest radikalleri etkisizleştirmeye çalışmaktadır. Vücutta serbest radikallerin oluşumu ile bunların uzaklaştırılması arasındaki denge bu antioksidan savunma sistemi ile sürdürülmektedir. Eğer denge radikal oluşumu tarafına bozulursa vücut birçok hastalıkla karşı karşıya kalabilir (130).

Obezite ve oksidatif stres üzerine yapılan birçok çalışmada obezitenin; vücut yağ oranı ve vücut kitle indeksi ile ilişkili olarak oksidatif stresi arttırdığı bildirilmiştir(131).

Obez bireylerde gözlenen oksidatif stres artışını açıklayan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Yemek sonrası anormal serbest oksijen radikali oluşumu, lipid ve glukoz metabolizmasındaki değişiklikler oksidatif stres artışında rol oynayan faktörlerdendir (132).

1.7.1. Oksijen radikalleri

Oksijenin canlıların enerji metabolizmasındaki rolü çok önemlidir. Oksijenin yer aldığı bazı biyokimyasal tepkimelerde toksik ürünler de oluşabilmektedir. Bu toksik etkileri başlıca iki mekanizma ile ortaya çıkmaktadır (133, 134).

Enzim inhibisyonu ile: Oksijenin, glutamat dekarboksilaz enzimini inhibe ederek beyinde GABA düzeyini düşürmesi bu mekanizmaya örnek verilebilir (135).

Oksijen radikalleri ile: Oksijenin vücuttaki metabolizması sırasında ortaya çıkar. En önemli oksijen radikalleri şunlardır:

- a. O_2^- (Süperoksit)
- b. H_2O_2 (Hidrojen Peroksit)
- c. $HO^\bullet$ (Hidroksil)
- d. $O_2 \uparrow \downarrow$ (Singlet Oksijen) (136.)

1.7.2. Total Antioksidan Kapasite

Plazmada antioksidanlar birbirleri ile etkileşim halinde bulunurlar. Genelde bu maddeler sinerjistik olarak çalışmaktadır. Bu etkileşimden dolayı, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Ayrıca bir antioksidandaki azalma diğerinde ki artış ile kompanse edilebilmektedir. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada, bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü daha sık tercih edilmektedir (137).

Son zamanlarda yapılan bazı araştırmalar, artmış serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonunun, birçok hastalığın etiyolojisinde rol aldığını göstermektedir. Miyokard enfarktüsü, nörolojik hastalıklar, astım, diabetes mellitus, romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar, kanser dahil birçok hastalığın oksidatif stres ile ilişkisi gösterilmiştir (138, 139).

Serbest radikal zincir reaksiyonları genellikle moleküllerden $H^\bullet$ atomunun uzaklaştırılmasıyla başlar. Lipid peroksidasyonu serbest radikal zincir reaksiyonu için iyi bir örnektir. Yapılan araştırmalarda bu reaksiyonun özellikle aterosklerozun gelişiminde çok önemli olduğu gösterilmiştir (140).

1.7.3. Obezite ve oksidatif stres

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda obez bireylerin plazma lipoproteinlerinde, eritrosit membran lipidlerinde ve çeşitli dokularında lipid peroksidasyonunun arttığı bildirilmiştir. Bu artışın enzimatik lipid peroksidasyonundan mı (araşidonik asit yolu), yoksa nonenzimatik yoldan mı kaynaklandığı henüz anlaşılamamıştır (141).

Lipid peroksidasyonu nonenzimatik olarak, yaygın vasküler inflamasyon sonucu aktifleşen lipooksijenaz yoluyla prostoglandinlerden oluşurken, serbest radikaller ve geçiş metallerinin etkisiyle ise endotelial ve fagositik hücrelerin membranlarında bulunan lipidlerden meydana gelir. Daha sonra her iki yola ait ürünler, karşılıklı olarak birbirlerini aktive ederek lipid peroksidasyonunu arttırmaktadırlar (142).

İnsülin anabolik bir hormondur. Yemek sonrası artan glukoz ve aminoasitlerin etkisi ile pankreastan salgılanır. Karaciğerde glukoz üretimini (glukoneogenez ve glikojenolizi) azaltırken, iskelet kası ve yağ dokusuna glukoz girişini artırır. İnsülin yağ metabolizmasını da etkiler. Karaciğer ve yağ hücrelerinde lipid sentezini artırır. Yağ dokusundan yağ asidi serbestleşmesini azaltır. Endotelial nitrik oksid sentetaz (NOS), argininden nitrik oksid (NO) sentezini sağlar. Enzim aktivitesi için ortamda asimetrik dimetilarginin (ADMA) olmaması gerekir. NO düz kas hücrelerinin içine diffüze olur. Vasküler düz kas hücreleri içinde c-GMP düzeyi artar ve vazodilatasyon gerçekleşir. İnsülin NO sentezini artırarak kan akımını artırır. İnsülin direnci NO sentezinin bozulmasına ve endotel disfonksiyonuna neden olur (143).

Karaciğerde “birinci darbe” sonucunda ortaya çıkan yağlanma, “ikinci darbe” olarak adlandırılan oksidatif stres ve anormal sitokin üretiminin devreye girmesiyle steatohepatit gelişimine zemin hazırlar (144).

CYP 2E1 yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olan ve lipid peroksidasyonunu başlatabilen, uyarılabilir karaciğer sitokrom p450 sisteminin birer üyesidirler. Normal şartlarda hafif düzeyde seyreden oksidatif stres iki nedenle artmaktadır:

1. CYP 2E1’in artmış ekspresyonu: Süperoksit, hidroksil ve hidroksietil radikallerinin üretiminden sorumludur.

2.Serbest yağ asitlerinin peroksizomal β -oksidasyonu: Hidrojen peroksit üretiminden sorumludur.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda steatohepatitte CYP 2E1 ekspresyonunun arttığı ve CYP 2E1'in doku içindeki dağılımının steatozisin derecesi ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (145).

Lipid peroksidasyonu, yağlanmanın steatohepatit ve fibroze ilerlemesinde önemli bir basamaktır. Membran lipidlerinin peroksidasyonu, hücre nekrozuna ve dev mitokondrilerin oluşmasına neden olur. Lipid peroksidasyon ürünleri olan 4-hidroksionenal ve malondialdehid, karaciğerdeki stellat hücrelerini aktive eder. Aktive olmuş stellat hücreleri de kollajen üretimini, mallory cisimciği oluşumunu ve nötrofil kemotaksisini stimule eder (146, 147).

Malondialdehid, TNF- α , IL-8, E-selektin, intersellüler adezyon molekülü gibi moleküllerin ekspresyonunu kontrol eden Nükleer Faktör Kappa Beta (NFkB)'yı aktive ederek inflamasyona katkıda bulunur (148).

Steatohepatit şiddetinin kişiden kişiye farklılık göstermesi oksidatif stresin derecesiyle, ayrıca genetik ve çevresel faktörler ile ilişkili olabilir (149).

Toplumda obezite sıklığı ve sleeve gastrektomi sayısındaki artışın yanı sıra, aşırı yağ dokusu ve sağlığı olumsuz yönde etkileyen oksidatif stres arasındaki ilişki nedeni ile morbid obez bireylerin sleeve gastrektomi öncesi ve sonrasında total oksidan kapasite(TOS) ve total antioksidan kapasite(TAC)'lerinin ne ölçüde değiştiğini belirlemek önemlidir. LSG'nin morbid obez bireylerde bir yıl sonunda TOS'i hangi oranda azalttığı ve TAC'yi hangi oranda artırdığı hipotezini doğrulamak amacıyla bu çalışmayı planladık.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ocak 2015 ile Aralık 2016 arasında Fırat Üniversitesi Genel Cerrahi kliniğimizde morbid obezite nedeniyle bariatrik cerrahi yapılan ve aynı ekip tarafından ameliyat edilen hastalar dahil edilmiştir. Hastaların vücut kitle indeksi 40 ve üzerindedir.

Belirtilen tarihler arasında toplamda 700 hastaya morbid obezite nedeniyle bariatrik cerrahi yapıldı. Hastalardan 245'i sigara, 67'si alkol kullanma alışkanlığı nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Hastalardan 165'i diyabet, 53'ü hipertansiyon, 41'i OSAS, 19'u gastrointestinal motilite bozuklukları ve 10'u nöropsikiyatrik hastalıklar nedeniyle ilaç kullandıkları için çalışma dışı bırakıldı. Toplamda 600 hasta oksidatif yükün obezite dışındaki patolojilerden etkilenmemesi için çalışma dışında bırakıldı. Fakültemiz etik kurulundan 01.03.2016 / 05/23 tarih ve sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra hastalara çalışma ile ilgili bilgi verildi. Hastalardan 25'i çalışmaya katılmak istemedi. Geride kalan 75 hastaya yazılı ve sözlü bilgilendirme yapılmasının ardından yazılı onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya katılan hastalardan preoperatif dönemde 3 cc venöz kan örnekleme biyokimya tüpüne alındı. Kanlar 1500 devirde 3 dakika santrifüje edildi. Santrifüje edilen örneklerin plazmaları ayrıştırılarak eppendorf tüpüne alındı. Eppendorf tüpündeki plazma örnekleri -80° soğutucuda saklandı.

Sonuçları etkileyebilecek vitamin replasmanları kesildikten 3 ay sonra, postoperatif 12. ayda hastalardan tekrar 3 cc venöz kan örnekleri alınıp, aynı yöntemle plazmaları ayrıştırılarak ölçüm yapılacak güne kadar uygun koşullarda saklandı. Plazma örneklerinden total antioksidan kapasite ve total oksidan kapasite ölçülerek hastaların preoperatif ve postoperatif TAC ve TOS düzeyleri belirlendi.

Total antioksidan kapasitesi için, kolorimetrik ölçüm içeren REL Assay Diagnostics kiti kullanıldı. Renk değişikliği ölçümünde; Advia 2400 analizör cihazı (Siemens Healthcare Diagnostics Inc. , Tarrytown, USA) kullanıldı. Tepkime; Trolox (Suda eriyen vitamin E analogu, 6 hidroksi-2.5.7.8-tetrametilkroman-2-karboksilik asid) ve total antioksidan kapasite içeren kan örnekleri ile kalibre edildi. Sonuçlar $\mu\text{molTroloxEq/L}$ olarak bulundu (150).

Serum total oksidan kapasite ölçümü için, Erel'in TOS metodu kullanıldı. Bu metot; ferrik ve ferröz demir komplekslerinin şelasyonlarındaki oksidasyon

tepkimelerine dayanmaktadır. Ferrik iyon bir kromojen ile renkli bir kompleks oluşturur ve renk yoğunluğu total oksidan düzeyi ile doğrudan ilişkilidir. Ölçümde 530 nm Advia2400 Analyzer cihazı (Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Tarrytown, USA) kullanıldı. Ölçüm testi; hidrojen peroksit ile kalibre edildi. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/ L}$ olarak bulundu (151).

2.1. İstatiksel Yöntem

Çalışmada ölçüme dayalı veriler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik veriler ise % olarak ifade edildi. Hastaların cinsiyet, yaş, preoperatif ve postoperatif vücut kitle indeksi, preoperatif ve postoperatif total oksidan kapasite, preoperatif ve postoperatif total antioksidan kapasite ölçümlerinin demografik verileri kullanıldı.

Hastaların yaş, cinsiyet, preoperatif VKİ ve postoperatif VKİ'leri ile preoperatif ve postoperatif dönemdeki TAC ve TOS düzeyleri arasındaki ilişki Pearson korelasyonu ile incelendi. Preoperatif ve postoperatif TAC ve TOS düzeyleri arasındaki farkın istatistiksel anlama sahip olup olmadığını değerlendirmek için eşleştirilmiş örneklem t-testi kullanıldı. İstatistiksel karşılaştırmalar SPSS IBM version 22 paket programı kullanılarak %95 güven aralığında yapıldı. TAC ve TOS düzeylerinde null hipotezin geçerliliğini belirlemek için örneklem sayısının yeterli olup olmadığını kontrol etmek amacıyla güç analizi yapıldı. Güç analizi, literatürde morbid obez bireylerde TAC ve TOS düzeylerini çalışmada kullandığımız yöntemle ölçen bir çalışma bulunmadığı için, *a priori* (öncüllerden sonuç olunan) bir inceleme şeklinde değil, *post hoc* analiz şeklinde yapıldı. Güç analizi için *G-Power* 3 programı kullanıldı.

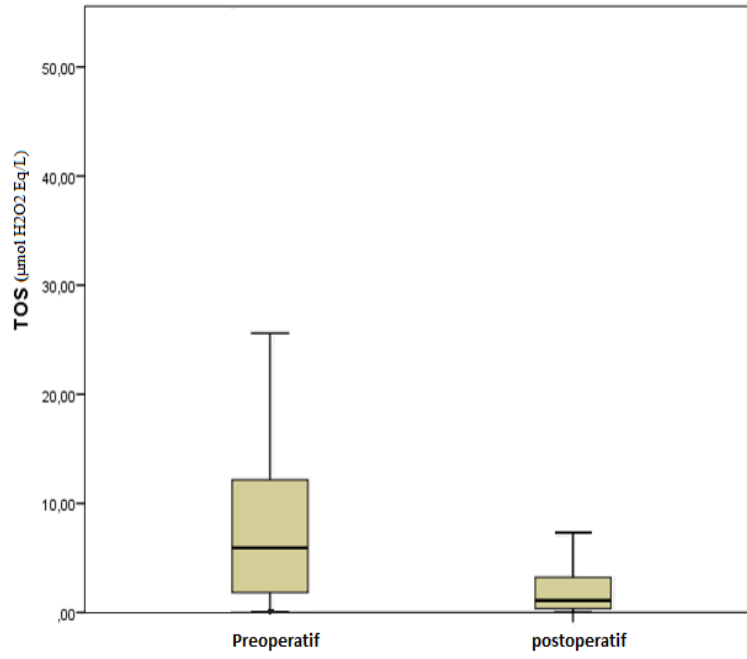
3. BULGULAR

Hastaların kadın/erkek oranı 40/35 olup ortalama yaş 33, 2 ± 9 , 7 yıl idi. Preoperatif dönemde ortalama VKİ 45, 4 ± 4 , 1 kg/m^2 , ortalama TOS 8, 36 ± 8 , $19\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/L}$ ve ortalama TAC 1, 25 ± 0 , $21\mu\text{mol TroloxEq/L}$ idi. Hastaların preoperatif TAC ve TOS düzeyleri ile demografik değişkenleri arasındaki korelasyon tablo-3’de sunulmuştur. TOS ve TAC düzeyleri cinsiyet ve yaş ile ilişkili bulunmamıştır. Buna karşılık VKİ ile TOS arasında kuvvetli bir pozitif ilişki, VKİ ile TAC arasında ise kuvvetli bir negatif ilişki tespit edilmiştir. Ayrıca TAC ve TOS arasında da kuvvetli bir negatif ilişki söz konusudur.

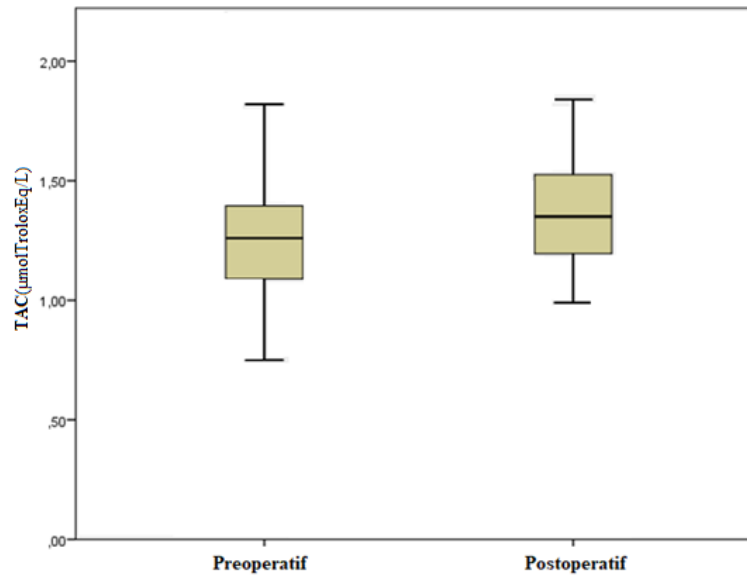
Tablo 3. Preoperatif TAC ve TOS düzeyleri ile demografik değişkenleri arasındaki korelasyon

		TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/L}$)	TAC ($\mu\text{mol TroloxEq/L}$)	Cinsiyet	Yaş	VKİ
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/L}$)	Pearson	1	-.914	-.010	-.145	.966
	P değeri		.000	.934	.216	.000
	N	75	75	75	75	75
TAC ($\mu\text{mol TroloxEq/L}$)	Pearson	-.914	1	-.041	.117	-.963
	P değeri	.000		.728	.317	.000
	N	75	75	75	75	75
Cinsiyet	Pearson	-.010	-.041	1	.043	.026
	P değeri	.934	.728		.715	.826
	N	75	75	75	75	75
Yaş	Pearson	-.145	.117	.043	1	-.117
	P değeri	.216	.317	.715		.316
	N	75	75	75	75	75
VKİ	Pearson	.966	-.963	.026	-.117	1
	P değeri	.000	.000	.826	.316	
	N	75	75	75	75	75

Sleeve gastrektomiden bir yıl sonra hastaların ortalama VKİ’si 25, 4 ± 2 , 6kg/m^2 , ortalama TOS’si 3, 67 ± 6 , $24\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/L}$ ve ortalama TAC’si 1, 36 ± 0 , $20 \mu\text{mol TroloxEq/L}$ idi. Hastaların preoperatif ve postoperatif TAC ve TOS düzeylerindeki değişim şekil-12 ve şekil-13’de sunulmuştur. Eşleştirilmiş örneklem t-testi incelemesinde hem TAC düzeyindeki hem de TOS düzeyindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (her ikisi için de $p<0.001$). Hastaların postoperatif TAC ve TOS düzeyleri ile demografik değişkenleri arasındaki korelasyon Tablo 4’de sunulmuştur. TAC ile TOS arasındaki negatif korelasyon devam ederken, VKİ düştükten sonra VKİ ile TAC ve TOS arasındaki korelasyon ortadan kalkmıştır.



Şekil 10. Preoperatif ve postoperatif TOS düzeyi değişimi



Şekil 11. Preoperatif ve postoperatif TAC düzeyi değişimi

Tablo 4. Postoperatif TAC ve TOS düzeyleri ile demografik değişkenleri arasındaki korelasyon

		TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/L)	TAC (μmol TroloxEq/L)	Cinsiyet	Yaş	VKİ
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/L)	Pearson	1	-.714	.005	-.069	-.041
	P değeri		.000	.963	.555	.725
	N	75	75	75	75	75
TAC ($\mu\text{mol TroloxEq/L}$)	Pearson	-.714	1	-.073	.108	.008
	P değeri	.000		.533	.357	.944
	N	75	75	75	75	75
Cinsiyet	Pearson	.005	-.073	1	.043	-.124
	P değeri	.963	.533		.715	.291
	N	75	75	75	75	75
Yaş	Pearson	-.069	.108	.043	1	.137
	P değeri	.555	.357	.715		.240
	N	75	75	75	75	75
VKİ	Pearson	-.041	.008	-.124	.137	1
	P değeri	.725	.944	.291	.240	
	N	75	75	75	75	75

Post hoc güç analizinde TOS için $M_z=4.68$, $SD_z=3.81$, $d_z=1.33$ olup α -hata 0.05 ve örneklem hacmi 75 iken, çalışmanın gücü $(1-\beta)=1.0$ yani %100 idi. TAC için ise $M_z=0.1$, $SD_z=0.05$, $d_z=2$ olup α -hata 0.05 ve örneklem hacmi 75 iken, güç $(1-\beta)=1.0$ yani %100 idi.

Tablo 5. Preoperatif ve postoperatif VKİ düzeyleri değişimi

TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER					
	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
EBMIL %	75	59, 39	128, 13	97, 6295	14, 61684
Geçerli N	75				

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada LSG ile tedavi edilen morbid obez bireylerin TOS düzeylerinin preoperatif döneme göre azaldığı ve TAC düzeylerinin ise arttığı gösterilmiştir.

Obezite, tip 2 diyabet, koroner kalp hastalığı ve karaciğer hastalıkları gibi sistemik hastalıkların ortaya çıkmasında en önemli risk faktörlerindendir. Bu etkisini yağ doku artışı ile ortaya çıkan kronik inflamatuvar süreç, oksidatif stres artışı ve antioksidan kapasitenin azalması ile göstermektedir (152). Obezite ile birlikte vücutta artan yağ kütlesi çeşitli mekanizmalarla oksidatif yük artışını beraberinde getirmekte, antioksidan kapasitede ise fonksiyon kaybına sebebiyet vermektedir. Oksidatif stres ve antioksidan kapasite arasındaki dengeyi antioksidan sistem lehine çevirmek, metabolik sendrom komponentlerinden olan hiperlipidemi, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve inflamatuvar hastalık riskini önemli derecede azaltmaktadır. Ameliyat olan hastalarda yağ kütlesini azaltmak sadece kozmetik değil, aynı zamanda metabolik bir iyileşme sağlamaktadır.

Vücutta temel enerji kaynağı beyaz yağ dokusundan karşılanır. Beyaz yağ doku bir depo şeklindedir, fakat gıda alımını kontrol eden esas mekanizma adipositlerden salgılanan Leptin hormonudur (153). Aşırı ve fazla kalorili beslenme neticesinde beyaz yağ doku hücrelerinde boyut artışı meydana gelmektedir. Adiposit boyut artışı, yıllık yaklaşık %10 civarında yeni adiposit oluşumu ile birlikte depo görevini yerine getirmektedir (154). Adipositlerde boyut artışı inflamatuvar hücre infiltrasyonunda artış ile karakterizedir (155). Aşırı yağ birikimi ile hücresel düzeyde stres artışı, metabolik disfonksiyon, inflamasyon ve hipoksi gibi parametreler oksidatif yükü arttırmaktadır (156). Kronik inflamasyon, insülin direnci ile bağlantılı olarak mikrovasküler yapılar ve damar endotel fonksiyonunu bozarak obezite ile ilişkili metabolik komplikasyonların gelişmesinde önemli rol oynamaktadır (157). Metabolik sendrom ve insülin direnci için visseral yağ birikimi, subkutan yağ birikiminden daha fazla risk taşır. Çünkü proinflamatuvar sitokin ve mediyatörler visseral yağ dokuda daha fazla birikir (158).

Oksidatif stres, kronik obezite durumunda vücutta meydana gelen değişikliklerin altta yatan en önemli nedenidir (159). Obez hastalarda aşırı proinflamatuvar sitokinlerin üretimi nedeniyle yağ doku disfonksiyonu meydana gelir, çünkü oksidatif stres ile sistemik inflamasyon arasında pozitif korelasyon söz

konusudur. Birçok klinik çalışmada malondialdehid, lipid hidroksiperoksidaz ve F2-izoprostanez gibi serbest radikallerin son ürünleri ve diğer biyomarker ölçümleriyle obezite ve oksidatif stres arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda ise oksidatif stres sonucu oluşan serbest radikaller ile VKİ arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (160, 161). Bunun tam aksine vücut yağı ile antioksidan kapasite arasında ise zıt bir ilişki söz konusudur (162). Nitekim yapılan çalışmalarda reaktif oksijen türleri (ROS) miktarının düşürülmesiyle steatohepatit, dislipidemi ve insülin direncinde iyileşme sağlandığı bildirilmiştir (163, 164). Hipertrofik adipositler, özellikle adipokin ürünleri beyaz yağ doku fonksiyonunu bozan ROS'in ana kaynağıdır (165). Yapılan bazı araştırmalar ROS miktarındaki artışın, obezite ile ilişkili olarak mitokondriyal disfonksiyon ve insülin direnci gelişimine neden olduğunu bildirmiştir (166). Adipositlerde yüksek ROS miktarı adinopektinin antiinflamatuvar, antiaterojenik ve insülin duyarlılığı özelliklerini baskılamaktadır. Bu nedenle oksidatif stres ile adinopektin arasında zıt ilişki olduğu anlaşılmaktadır. Adipositlerde ROS artışı proinflamatuvar sitokin (IL-6, PAI-1) ve makrofaj kemoatraktan faktör-1 (MCP-1) düzeylerinde artışa neden olurken, adinopektin düzeyinde azalmaya neden olur. Yapılan bir çalışmada obez farelerde antioksidan tedavi sonrası, hepatosteatoz, hiperlipidemi ve diyabet de iyileşme olduğu gözlenmiştir (167). Adipoz doku artışı yoğun M1 makrofaj ve T hücreleri birikimi ile IL-1 β , TNF- α , IL-17 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle obezitenin metabolik sendrom yönünde ilerlemesine neden olur. Adipoz doku artışı ile lenfosit, monosit, makrofaj ve natural killer hücrelerinin oluşturduğu proinflamatuvar immün hücreler, obez bireylerde kalıcı ve düşük derecede inflamasyon meydana getirirler (168).

Furukawa ve ark. (169) obezite ile ilişkili oksidatif stresin artıp azalmadığını ortaya koymak için, obez KKAY farelerinde yağ dokuda lipid peroksidasyonu ve H₂O₂ üretimini analiz etmişlerdir. Çalışmada beyaz yağ dokuda lipid peroksidasyonu ve H₂O₂ üretiminin spesifik olarak arttığı, fakat karaciğer, kas ve aortta artış olmadığını bildirmişlerdir. Yağ dokuda H₂O₂'in ana kaynağı olarak ifade edilen aminooksidazların ise mitokondriyal disfonksiyon ve insülin direnci gelişiminde çok etkili olmadığı düşünülmektedir, çünkü obez bireylerde beyaz yağ dokuda aktiviteleri oldukça kısıtlıdır (170). Hidrojen peroksit lipolizi inhibe ederken, lipid

sentezi, glukoz uptake'i ve dokuya glukoz transportunu arttırarak insülin direncinde rol oynamaktadır (171).

Antioksidan sistem Süperoksit dismutaz (SOD), Glutasyon peroksidaz (GPX), Glutasyon S Transferaz (GST-A4) ve katalaz gibi enzimlerle serbest radikallerin zararlı etkilerini, ROS'ni temizleyerek önlemektedir (172). Curtis ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada GST-A4'ün obez bireylerde insülin direncini azaltmakta olduğunu bildirmişlerdir (173). Yağ doku antioksidan bileşenler, yağda eriyen vitaminler (A, C ve E vitamini gibi) ve karotenoidler için bir depo görevi görür. Obez bireylerde glutasyon, TAC ve lipofilik vitamin düzeylerinde azalma söz konusudur (174-176). Obez bireylerde LDL ve VLDL lipoprotein düzeylerinde artış söz konusudur. Diyabet olmayan aşırı kilolu bireylerde ateroskleroz gelişiminin lipid peroksidasyonunun sonucu olduğu bildirilmiştir (177).

Cabrera ve arkadaşları RYGB sonrası oksidatif stresteki değişiklikleri inceledikleri çalışmalarında göstermişlerdir ki, obez bireylerde oksidasyon belirteçleri kontrol grubundaki bireylerden daha yüksektir ve antioksidan savunma indeksleri ise daha düşüktür (178). RYGB'dan 12 ay sonra oksidasyon belirteçlerinde belirgin olarak azalma saptansa da kontrol grubuna göre hala yüksek kalmıştır. Cerrahi sonrası inflamatuvar belirteçlerdeki azalma ile ilişkili olarak daha yüksek bir antioksidan savunma gözlemlendiğini belirtmişlerdir. Bu bulgular obezite ile ilişkili patolojilerin kontrol altına alınması ve önlenmesinde potansiyel tedavi hedefinin yağ dokusu olduğu görüşünü desteklemektedir.

Peng ve arkadaşları yaptıkları çalışmada RYGB'ın portal dolaşım ve enterohepatik sirkülasyonu etkileyerek karaciğerdeki metabolizma faaliyetleri üzerinde tek başına restriktif nitelikteki ameliyatlara göre oksidatif stres ve total antioksidan kapasite üzerinde daha farklı etkilere neden olabileceğini bildirmişlerdir (179).

Cătoi ve ark. (180) vertikal band gastroplasti yapılan hastalarda postoperatif 6. ayda NO düzeyinde artış ve total antioksidan yanıtta azalma olurken, birinci yıl sonunda NO düzeyinde azalma ve total antioksidan yanıtta artış olduğunu bildirmişlerdir.

Bawahab ve ark. (181) ise morbid obez bireylerde antioksidan belirteçlerin plazma aktivitelerinin yüksek olduğunu, obezitede kronik inflamasyon ve oksidatif

stres varlığının süperoksit radikallerinde artışla ve buna adaptif yanıt olarak SOD aktivitesinde azalma ile sonuçlanacağını bildirmişlerdir. Çalışmada sleeve gastrektomi ile sağlanan kilo kaybının ROS'nin üretimini inhibe ederek SOD, GPx, GST ve vitamin C üzerindeki uyarıcı etkiyi azalttığını göstermişlerdir (181).

Biz çalışmamızda kısıtlayıcı bir yöntem olan sleeve gastrektominin 1 yıl sonunda morbid obez bireylerdeki TOS'in azalmasını ve TAC'nin artmasını sağladığını gösterdik.

Plazmada serbest oksijen radikallerini temizleme işlemine katkıda bulunan antioksidan moleküller endojen (ürik asit, albümin, tiyol bileşikleri) ve ekzojen (askorbik asit ve vitamin E gibi) olabilirler. Bu nedenle antioksidanlardan zengin besinlerin (zeytinyağı, sebze, meyve, çay, şarap vb) tüketilmesi plazma antioksidan kapasitesinin artmasına neden olabilir. Endojen ve ekzojen antioksidan bileşiklerin toplamı ekstrasellüler sıvıdaki total antioksidan aktiviteyi oluşturur. Antioksidanların plazma düzeyleri akut oksidatif stres esnasında tüketilmelerine bağlı olarak düşebilir. Farklı antioksidanlar arasındaki kooperasyon ROS tarafından oluşturulan saldırıya karşı, tek başına bir bileşikten daha güçlü koruma sağlar (182, 183). Bu nedenle TAC, plazma ve vücut sıvılarındaki tüm antioksidanların kümülatif etkisini değerlendirmek için, ayrı ayrı her bir antioksidan parametrenin ölçümünden daha yararlı biyolojik bilgi sağlayabilir (184).

Biz bu çalışmada antioksidan sistemi ve oksidatif stresi ölçmek için ayrı ayrı oksidatif ve antioksidan özellikleri bulunan bileşikler ölçmek yerine, TOS ve TAC'yi değerlendirmeyi hedefledik. Literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak hastaların postoperatif dönemdeki TAC ölçümleri, sonuçları etkileyebilecek vitamin replasmanları kesildikten üç ay sonra yapıldı.

Sonuç olarak;

Morbid obez bireylerde kısıtlayıcı bir yöntem olan sleeve gastrektomi ile sağlanan kilo kontrolü ve dolayısı ile yağ dokusundaki azalma, oksidatif stresin azalmasına ve antioksidan yanıtın artmasına neden olmaktadır. Antioksidan yanıtındaki artışın, oksidatif stresin azalması nedeni ile antioksidan bileşiklerin tüketiminin azalmasına bağlı olması muhtemeldir.

5. KAYNAKLAR

1. Gürel S, İnan G. Çocukluk çağı obezitesi tanı yöntemleri, prevalansı ve etiyolojisi. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2001; 2: 39-46.
2. Haslam DW, James WP. Obesity. Lancet 2005; 366:1197-209
3. Williams EP, Mesidor M, Winters K, Dubbert PM, Wyatt SB. Overweight and obesity: prevalence, consequences and causes of a growing public health problem. Curr. Obes. Rep 2015; 4: 363-370.
4. Artan N. Zayıflama Diyeti Uygulanan Yetişkin Kadınlarda Biyokimyasal ve Antropometrik bulguların İzlenmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Ankara: 2003.
5. Orhan Y, Bozbora A. Obezite. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2008.
6. Kandemir N. Obezitenin sınıflandırması ve klinik özellikleri. Katkı Pediatri Dergisi 2000; 21: 500-506.
7. Ersoy R, Çakır B. Obezite. Turkish Medical Journal 2007;1:109-111.
8. Rudolph AM, Kamei KR, Overby JK. Rudolph's Fundamentals of Pediatrics (Çv.Ed.Yurdakök M.) s. 12-71 Ankara: Öncü Basımevi, 2003.
9. Günöz H, Çocuk ve Adölesanlarda Obezite. Aktüel Tıp Dergisi, 2001;6:58-61.
10. Maffeis C. A etiology of overweight and obesity in children and adolescents. Eur J Pediatr. 2000; 159: 35-44.
11. Coşansu G, Demirezen E, Erdoğan S. Adölesanlarda Obezite Sıklığı ve İlişkili Faktörler. Hemşirelik Formu, 2005;5.
12. Parlak A, Çetinkaya S. Çocuklarda Obezitenin Oluşumunu Etkileyen Faktörler Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi 2007; 2: 27-33.
13. Tola HT, Akyol P, Eren E, Dünder N. Isparta'daki çocuk ve adölesanlarda obezite sıklığı ve obeziteyi etkileyen faktörler. Çocuk Dergisi 2007; 7: 100-104.

14. Ersü D. Determining the Relationship between Obesity and Nutritional Status and Renal and Hepatic Functions in Children and Adolescents. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. 2017; 44: 19: 2458-9799.
 15. Erbaba H. Obesity and Related Issues in Adolescent Girls. Archives of pediatrics/review. 2017; 2: 1-7.
-
16. Perusse L, Bouchard C. Role of genetic factors in childhood obesity and insusceptibility to dietary variations. AnnMed 1999; 31: 19-25.
 17. Davies PSW. Childhood obesity. Clinical Obesity, 1 ed. Oxford: Blackwell Science Limited, 1998: 292-310.
 18. Süsleyici Duman B, Kayhan FE, Sesal C. Obezite genetiği. Türkiye Klinikleri J MedSci 2009; 29: 520-525.
 19. Hill JO. Genetic versus enviromental aetiology of the metabolic syndrome among male and female twins. Diabetologia 2001; 44: 537-543.
 20. Comuzzie AG, Hixson JE, Almasy L, Mitchell BD. A major quantitative trait locus determining serum leptin levels and fatmass is located on human chromosome 2. Nat Gen et 1997; 15: 273-276.
 21. Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Berkemeier LR, et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. Cell 1997; 88: 131-134.
 22. Farooqi IS, O'Rahilly S. Monogenic human obesity syndromes. Recent Prog Horm Res. 2004; 59: 409-424.
 23. Campanella G. Epigenome-wide association study of adiposity and future risk of obesity-related diseases.Int J Obes (Lond). 2018: 64-67.
 24. Kral TVE. Identifying behavioral phenotypes for childhood obesity.Appetite 2018; 127: 87-96
 25. Wang C. A randomized trial Examining The Impact Of Communicating Genetic And Lifestyle Risks For Obesity.Obesity (Silver Spring) 2016; 24: 2481-2490.

26. Gümüşler A. Rize ili Çayeli ilçesindeki lise öğrencilerinde obezite sıklığı ve beslenme alışkanlıkları. Yüksek Lisans Tezi, Trabzon: Karadeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, 2006.
27. Ergün A. Yağ hücresi ve salgı ürünlerinin fonksiyonları. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2006; 56: 179-188.
28. Köksal G, Özel HG. Çocuk ve Ergenlik Döneminde Obezite. İstanbul: Klasmat Matbaacılık.2008: 8-28.
29. Chen LW. Associations of maternal macro nutrient intake during pregnancy with infant BMI peak characteristics and childhood BMI. Am J Clin Nutr 2017; 105: 705–713.
30. Lin X. Developmental pathways to adiposity begin before birth and are influenced by genotype, prenatal environment and epigenome. BMC Med 2017; 15: 50.
31. Turan T, Ceylan SS, Çetinkaya B, Altundağ S. Meslek Lisesi Öğrencilerinin Obezite Durumlarının ve Beslenme Alışkanlıklarının İncelenmesi 2006. www.millipediatri.org.tr/bildiriler/HP-17.htm Erişim Tarihi: 21.04.2018
32. Limnili G. Balçova bölgesi 15-17 yaş arası lise öğrencilerinde obezite sıklığı ve sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının obeziteyle ilişkisi. Doktora Tezi. İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile hekimliği Anabilim Dalı, 2010.
33. Dişçiğil G, Günümüzün çocukluk ve adolösan çağı epidemisi: Obezite. Turkish Journal of Family Practice 2007;11: 92-96.
34. Erbaş Ü. Orta yaş obez bayanlara yönelik kalistenik egzersizlerin fiziksel ve fizyolojik etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Ankara. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Ana Bilim Dalı, 2007.
35. Babaoğlu K, Hatun S. Çocukluk Çağında Obezite. STED 2002; 11:8-10.
36. Tüzün M, Kabalak T, Yılmaz C, Yılmaz R, Hamulu F, Çoker M, Darcan S, Özgen G, Çetinkalp S, Aksakal EÇ, Donduran S. Obezite ve Tedavisi, Yılmaz C. (Ed.), İzmir. Mart Matbaacılık: 1999: 22-23.
37. Pedro G-M. Obesity. Nature Reviews Disease Primers, Article number 2017; 15: 170-134

38. Dearden L, Ozanne SE. Early life origins of metabolic disease: developmental programming of hypothalamic pathways controlling energy hemostasis. *Front. Neuroendocrinol* 2015; 39: 3–16.
39. Mutch DM, Clement K. Genetics of human Obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 647-664
40. Öztora S. İlköğretim Çağındaki Çocuklarda Obezite Prevalansının Belirlenmesi ve Risk Faktörlerinin Araştırılması. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2006; 2: 11-14.
41. Marie NG. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet* 2014; 384: 766–781.
42. World Health Organization Obesity and overweight. WHO <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/2015>. Erişim tarihi 20.04.2018
43. Türkiye'de Obezite Tedavisinde Obezite Cerrahisinin Yeri. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, 2014.
44. Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye Obezite ve Hipertansiyon taraması sonuçları. *Endokrinolojide Yönelişler* 2002; 11: 1-16.
45. Bray GA. Classification and evaluation of the obesities. *Med Clin North Am* 1989;73: 161-184.
46. Wilson DJ, Foster DW, Kronenberg MH, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology* 9th Edition, Philadelphia: WB. Saunders Company, 1998.
47. Kissebah AH, Sonnenberg GE, Myklebust J, Goldstein M. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *ProcNatAcadSci USA* 2000; 97: 14478-14483.
48. Whitaker R, Wright J, Pepe M. Predicting adult obesity from childhood and parent obesity. *N Engl J Med* 1997; 337: 869-873.
49. Ram Weiss MD, James D. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350: 2362-2374

50. Giralt M, Villarroya F. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions *Endocrinology* 2013; 154: 2992-3000.
51. Sacks H, Symonds ME. Anatomical locations of human Brown adipose tissue functional relevance and implications in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2013; 62: 1783–1790.
52. Dadson P. Brown adipose tissue lipid metabolism in morbid obesity: Effect of bariatric surgery-induced weight loss. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1280-1288.
53. Dewal RS. Effects of exercise on brown and beige adipocytes. *Biochim Biophys Acta* 2018; 18: 375-376.
54. Clarke RE. The role of corticostriatal-hypothalamic neural circuits in feeding behaviour: implications for obesity. *Send to J Neurochem*. 2018.
55. Dodd GT. TCPTP Regulates Insulin Signalling in AgRP Neurons to Coordinate Glucose Metabolism with Feeding. *Diabetes* 2018.
56. Kushner RF, Roth JL. Assessment of the obese patient. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32: 915-33.
57. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Eng J Med*. 2002; 346: 591-602.
58. Baştürk S. Sleeve gastrektominin orta ve uzun dönem sonuçları, obeziteye eşlik eden komorbiditelere etkileri *Uzmanlık Tezi*. Denizli: Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2015.
59. Kuk JL, Ross R. Measurement of Body Composition in Obesity. IN: Kushner RF, Bessesen DH, Treatment of the obese patient. New Jersey: Humana Press Inc 2007: 121-44.
60. Adapted from WHO, 1995, WHO, 2000 and WHO 2004.http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html Erişim Tarihi 02.05.2018
61. Bodur S, Uguz M. 11-15 Yaş Çocuklarda Vücut Yağ Yüzdesinin Beden Kütle İndeksi ve Biyoelektriksel İmpedans ile Değerlendirilmesi. *Genel Tıp Dergisi* 2007; 17: 21-27.

62. Bowden RG, Lanning BA, Doyle EI, Johnston HM, Nassar EI, Slonaker B, et al. Comparison of body composition measures to dual-energy X-ray absorptiometry. *J ExercPhysiol* 2005; 8: 1–9.
63. Gallagher D, Visser M, Sepulveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex and ethnic groups. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 228-239.
64. Smalley KJ, Knerr AN, Kendrick ZV, Colliver JA. Reassessment of body mass indices. *AmClinNut*1990;52: 405-408.
65. Martinez JA. Body-weight regulation: causes of obesity. *Proc Nutr Soc* 2000; 59: 337–345.
66. An R. Health care expenses in relation to Obesity and smoking among U.S. adults by gender, race/ethnicity, and age group: 1998-2011. *Public Health*. 2015;129:29-36.
67. Despres JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation* 2012; 126: 1301–1313.
68. Holtain Skin Fold Caliper Kullanım Kılavuzu. <https://tarti.com/kullanim-kilavuzlari/11.pdf> Erişim Tarihi 01.05.2018.
69. Siervogel RM, Roche AF, Himes JH, Chumlea WC, Mc Cammon R. Subcutaneous fat distribution in males and females from 1 to 39 years of age. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 162-171.
70. Guagnano MT, Manigrasso MR, Capani F, Davi G. The "problem obesity": view point of the internist. *Ann Ital Chir* 2005; 76: 407-411.
71. Keller KB, Lemberg L. Obesity and the metabolic syndrome. *Am J Crit Care* 2003; 12: 167-170.
72. Greenspan SF, Gardner DG. Basic and Clinical Endocrinology. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2004.
73. Gibson RS. Principles of Nutritional Assesment. Oxford: Oxford University Press 1990:347-60.

74. Despre's JP. Dyslipidemia and obesity. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1994;8:629-660.
75. Svendsen O, Hassager C, Bergmann I, Christiansen C. Measurement of abdominal and intra-abdominal fat in postmenopausal women by dual energy X-ray absorptiometry and anthropometry: comparison with computerised tomography. *Int J Obes* 1993; 17: 45-51.
76. Kvist H, Sjostrom L, Tylen U. Adipose tissue determinations in women by computed tomography. *Int J Obes* 1986; 10: 53-67.
77. Houtkooper LB, Lohman TG, Going SB, Howell WH. Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 436-448.
78. Ricciardi R, Talbot LA. Use of bioelectrical impedance analysis in the evaluation, treatment, and prevention of overweight and obesity. *J Am Acad Nurse Pract* 2007;19: 235-241.
79. Guo F, Moellering DR, Garvey WT. The progression of cardio metabolic disease: validation of a new cardiometabolic disease staging system applicable to obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22: 110–118.
80. Ejike CE, Ijeh II. Obesity in young-adult Nigerians: variations in prevalence determined by anthropometry and bioelectrical impedance analysis, and the development of % body fat prediction equations. *International Archives of Medicine* 2012;5: 22.
81. Shea JL, King MTC, Yi Y. Body fat percentage is associated with cardiometabolic dysregulation in BMI-defined normal weight subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012; 22: 741-747.
82. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36: 286–294.
83. Lavie CJ, De Schutter A, Milani RV. Healthy obese versus unhealthy lean: the obesity paradox. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 55–62.
84. Ross, R. Does the relationship between waist circumference, morbidity and mortality depend on measurement protocol for waist circumference? *Obes Rev* 2008; 9: 312–325.

85. Labayen, I. Early life programming of abdominal adiposity in adolescents: the HELENA study. *Diabetes Care* 2009; 32: 2120–2122.
86. Lyznicki JM, Young DC, Riggs JA, Davis RM. Obesity: Assessment and Management in primary care. *Am FamPhys* 2001;63: 2185-2196.
87. McAllister EJ. Ten putative contributors to the obesity epidemic. *CritRevFood Sci Nutr*2009; 49: 868–913).
88. Karnak İ. Obezite tedavisinde cerrahinin yeri. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000;21: 554-573.
89. Sağlam F, Güven H, Okmeydanı eğitim ve araştırma hastanesi. obezitenin cerrahi tedavisi. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2014; 30: 60-65
90. Bray GA. Use and abuse of appetite-suppressant drugs in the treatment of obesity. *Ann Intern Med* 1993; 119: 707-713.
91. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar H, et al. Randomized placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Ter Arkh* 2000; 72: 50-54.
92. Sungurtekin U. Obezitenin cerrahi Tedavisi. *Cerrahinin İlkeleri*. Branicordi FC et al. (Eds. Çev. Geçim İE, Demirkan A). İstanbul: Tarlan Ltd. Şti, 2008: 1040-1045.
93. Tessier DJ, Eagon JC. Surgical management of morbid obesity. *Curr Probl Surg* 2008; 45: 68-137
94. [No authors listed] Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Am JClin Nutr* 1992; 52: 615-619.
95. Varela JE, Wilson SE, Nguyen NT. Outcomes of bariatric surgery in the elderly. *Am Surg* 2006; 72: 865-869.
96. Carvalho MR. Intra-gastric ballon in the treatment of morbid obesity. *Acta Med Port* 2011;24: 489-498.
97. Ninh T. Nguyen Bariatric surgery for Obesity and metabolic disorders: state of the art. *Nature reviews Gastroenterology & Hepatology* 2017; 14: 160-169.

98. Hess DW, Hess DS. Laparoscopic Vertical Banded Gastroplasty with Complete Transection of the Staple-Line. *Obes Surg* 1994;4: 44-46.
99. Thereaux J. Conversion of Vertical Banded Gastroplasty to Laparoscopic Gastric Bypass: a Step-By-Step Teaching Video. *Obes Surg* 2016;26: 238-240.
100. Yüce K. Vertikal bant gastroplasti Genel Cerrahi Uzmanı. İstanbul Hospital. Erişim 02.05.2018.
101. Giet L. Medium and long-term results of gastric banding: outcomes from a large private clinic in UK. *BMC Obes* 2018
102. Michael P. Living with a Gastric Band: A Qualite Study. *Healthcare* 2014; 2: 47-59.
103. Menenakos E, Stamou K, Albanopoulos K, Papailiou J, Theodorou D, Leandros E. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Performed with Intent to Treat Morbid Obesity: A Prospective Single-Center Study of 261 Patients with a Median Follow-up of 1 Year. *Obes Surg* 2010; 20: 276-282.
104. Alia Medical Media/Shutterstock.com 05.05.2018 de Erişim sağlanmıştır.
105. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matuso H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone releasing a cylated peptide. *Nature* 1999; 402: 656-660
106. Sudan R, Jacobs DO. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Surg Clin North Am* 2011; 91: 1281-1293.
107. Keshishian A. Normal Anatomy Compared to Duodenal Switch All Rights Resevered<https://www.dssurgery.com/weight-loss-surgery/compare-procedures/normal-anatomy-compared-to-duodenal-switch/> Erişim Tarihi: 20.02.2018.
108. Organ CH, Kessler E, Lane M. Long-term results of jejunoileal bypass in the young. *Am Surg* 1984; 50: 589-593.
109. Kevin M. Intermittent confusion in a cirrhotic patient. Not what it seems. *Journal of Gastrointestinal, Digestive System Fellow, Department of Clinical Nutrition. USA Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, 2015.*

110. Campos GM, Rabl C, Roll GR, Peeva S, Prado K, Smith J, Vittinghoff E. Better Weight Loss, Resolution of Diabetes, and Quality of Life for Laparoscopic Gastric Bypass vs Banding. *Arch Surg* 2011; 146:149-55.
111. Al Harakeh AB. Complications of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Clin North Am* 2011; 91: 1225-1237.
112. <https://mexicobariatriccenter.com/services-list/rny-gastric-bypass-surgery/> 27.04.2018 de erişim sağlamıştır.
113. Laura M. Establishing a Reproducible Murine Animal Model of Single Anastomosis Duodenoileal Bypass with Sleeve Gastrectomy (SADI-S). *Obes Surg*. *Obes Surg* 2018 [Epub ahead of print]
114. Zengin K, Sen B, Özben V, Taşkın M. Detachment of the connecting tube from the port and migration into jejunal wall. *Obes Surg* 2006; 16: 206-7.
115. Kothari S. Bariatric and Metabolic Surgery. *Surgical Clinics of North America* Saunders Inc 2012.
116. Dushyant S. Jejunoileal bypass: A surgery of the past and a review of its complications. *World J Gastroenterol*. 2009; 15: 2277–2279.
117. Poulouse BK, Griffin MR, Moore DE, Zhu Y, Smalley W, Richards WO, et al. Risk factors for post-operative mortality in bariatric surgery. *J Surg Res* 2005; 127: 1-7.
118. Taşkın M, Zengin K, Ünal E. Intraluminal duodenal obstruction by a gastric band following erosion. *Obes Surg* 2001; 11: 90-92.
119. Dixon JB, O’Brien PE: Changes in comorbidities and improvements in quality of life after LAP-BAND placement. *Am J Surg* 2002; 184: 51-54.
120. Sjostrom CD, Lissner L, Wedel H, Sjöström L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: The SOS Intervention Study. *Obes Res* 1999; 7: 477–84
121. Christou NV, Sampalis JS, Lieberman M, Look D, Auger S, McLean AP, et al. Surgery decreases long-term mortality, morbidity and health care use in morbidly obese patients. *Ann Surg* 2004; 240: 416–423.

122. Frigg A, Peterli R, Peters T, Ackermann C, Tondelli P. Reduction in comorbidities 4 years after laparoscopic adjustable gastric banding. *Obes Surg* 2004; 14: 216–223.
123. Eriksson Hogling D. Body fat mass and distribution as predictors of metabolic outcome and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2018 [Epub ahead of print]
124. Önal H. Obezite-Osmotik Frajilite-Oksidatif Stres İlişkisi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2009.
125. Koçak ÖS. Obez Çocuklarda Serum Ko-Enzim Q10 ve Bazı Oksidatif Stres Belirteçlerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Kayseri: Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Biyokimya Anabilim Dalı, 2012.
126. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001; 54: 176-186.
127. Yigit A, Yurdakök M. Yeni doğanlarda serbest radikallere bağlı hastalıklar. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1997; 39: 749-765.
128. Cros CE, Halliwell B, Borish ET. Oxygen Radicals And Human Disease. *Annals IntMed* 1987; 107: 526-45.
129. Buhimschi IA, Buhimschi CS, Pupkin M. Beneficial impact of term labor: Nonenzymatic antioxidant reserve in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 181-188.
130. Alturfan AA. Evaluation of the interaction between proliferation, oxidant-antioxidant status, Wnt pathway, and apoptosis in zebrafish embryos exposed to silver nanoparticles used in textile industry *Mol Biol Rep* 2012;39: 4589-4596.
131. Kahraman FU, Torun E, Osmanoğlu NK, Oruçlu S, Özer ÖF. Serum oxidative stress parameters and paraoxonase-1 in children and adolescent sex posed to passive smoking. *Pediatr Int* 2017; 59: 68-73.
132. Büyüksulu N, Yiğitbaşı T. Reaktif Oksijen Türleri ve Obezitede Oksidatif Stres. İstanbul Medipol Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü ve Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, 2010.

133. Kremer T, Protection of pulmonary epithelial cells from oxidative stres by MYH adenin eglycosylase. *Respiratory Research* 2004; 5: 16-20.
134. Jensen SJK, Oxidative stres and free radicals. *J MolStruct* 2003; 666: 387-392.
135. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp dergisi* 2002; 33: 110-118.
136. Scirocco A. Myogenic oxidative imbalance interferes with antral motility in obese subjects. *Dig Liver Dis* 2018 [Epub ahead of print]
137. Romay C, Pascual C, Lissi EA. There action between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29: 175-183.
138. Engin A, Altan N. Effects of obstructive jaun dice on the antioxidative capacity of human red blood cells. *Hematologia* 2000; 30: 91-96.
139. Yardım-Akaydın S, Sepici A, Özkan Y, Şimşek B, Sepici V. Evaluation of All onto in levels as a new marker of oxidative stress in Behçet's disease. *Sc and J Rheumatol* 2006; 35: 61-64.
140. Kuyvenhoven JP, Meinders AE. Oxidative stres and diabetes mellitus, Pathogenesis of long-term complications. *Eur J Intern Med* 1999; 10: 9-19.
141. Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review. *Ann Bot* 2003; 91: 179-194.
142. Dillard CJ, Downey JE, Tappel AL. Effect of antioxidants on lipid peroxidation in iron-loaded rats. *Lipids* 1984; 19: 127-133.
143. Fleming I, Busse R. Molecular mechanisms involved in the regulation of the endothelial nitricoxide synthase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284: 1–12.
144. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106-1110.
145. Weltman MD, Farrell GC, Liddle C. Increased hepatocyte CYP2E1 expression in a rat nutritional model of hepatic steatosis with inflammation. *Gastroenterology* 1996; 111: 1645-1653.

146. Parola M, Pinzani M, Casini A. Stimulation of lipid peroxidation or 4-hydroxynonenal treatment increases procollagen alpha 1 gene expression in human liver fat-storing cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 194: 1044-50.
147. Curzio M, Esterbauer H, Dianzani MU. Chemotactic activity of hydroxy alkenals On rat neutrophils. *Int J Tissue React* 1985; 7: 137-42.
148. Baeuerle PA, Henkel T. Function and activation of NF-kappa B in the immune system. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 141-79.
149. Ofosu A. Non-alcoholic fatty liver disease: controlling an emerging epidemic, challenges, and future directions. *Ann Gastroenterol*. 2018;31: 288-295. [Epub ahead of print]
150. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total antioksidant status. *Clin Biochem* 2005; 38: 1103-1111.
151. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004; 37: 277-285.
152. Soazing Lly. Hindawi Publishing Corporation *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2014: 145: 18-22.
153. Traber MG, Kayden HJ. Tocopherol distribution and intracellular localization in human adipose tissue. *AmJ ClinNut*1987; 46: 488–495.
154. Spalding KL, Arner E, Westermark PO. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*, 2008; 453: 783– 787.
155. Weisberg SP, McCannD, DesaiM, RosenbaumM, LeibelRL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *JClin Inves* 2003; 112: 1796–1808.
156. Qatanani M, LazarMA. Mechanisms of obesity associated insulin resistance: many choices on themenu. *Genes, Development*, 2007; 21: 1443–1455.
157. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual Review of Immunology*.2011; 29: 415-445.

158. Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, Kim JI, Kim JB. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016; 7: 30
159. Roberts CK, SindhuKK, Oxidative stres and metabolic syndrome, *Life Sciences*, 2009; 84: 705-712.
160. Vincent HK, TaylorAG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *IntJObesity*, 2006; 30: 400–418.
161. Sankhla M, Sharma TK, Mathur K. Relationship of oxidative stress with obesity and its role in obesity induced metabolic syndrome. *Clinical Laboratory*2012; 58: 385–392.
162. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C. The implication of obesity on total antioxidant capacity in apparently healthy men and women: the ATTICA study. *Nutrition Metabolism & Cardiovascular Diseases*2007; 17: 590–597.
163. Houstis N, Rosen ED, Lander ES. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature* 2006; 440: 944–948.
164. Konrad T, Vicini P, Kusterer K. α -lipoic acid treatment decreases serum lactate and pyruvate concentrations and improves glucose effectiveness in lean and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 1999; 22: 280-287.
165. DePauw A, Tejerina S, Raes M, Keijer JT. Mitochondrial (dys)function in adipocyte (de) differentiation and systemic metabolic alterations. *American Journal of Pathol* 2009; 175: 927–939.
166. Fujita K, Nishizawa H, Funahashi T, Shimomura I, Shimabukuro M, Systemic oxidative stress is associated with visceral fat accumulation and the metabolic syndrome. *Circulation Journal* 2006; 70: 1437-1442.
167. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–432.
168. Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med* 2012;18: 363-374
169. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome, ” *Journal of Clinical Investigation*, 2004; 114: 1752–1761.

170. Visentin V, Prévot D, De Saint Front V.D. Alteration of amino oxidase activity in the adipose tissue of obese subjects. *Obesity Research*, 2004; 12: 547–555.
171. Little SA, de Haen C, Effects of hydrogen peroxide on basal and hormone-stimulated lipolysis in perfused rat fat cells in relation to the mechanism of action of insulin. *Journal of Biological Chemistry*. 1980; 255: 10888-10895.
172. Galinier A, Carrière A, Fernandez Y. Adipose tissue proadipogenic redox changes in obesity. *The Journal of Biological Chemistry* 2006; 281: 12682–12687.
173. Curtis JM, Grimsrud PA, Wright WS. Down regulation of adipose glutathione S-transferase A4 leads to increased protein carbonylation, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction. *Diabetes*, 2010; 59: 1132-1142.
174. Neuhouwer ML, Rock CL, Eldridge A.L. Serum concentrations of retinol, α -tocopherol and the carotenoids are influenced by diet, race and obesity in a sample of healthy adolescents. *Journal of Nutrition*, 2001; 131: 2184–2191.
175. Kuno T, Hozumi M, Morinobu T, Murata T, Mingci Z, Tamai H. Antioxidant vitamin levels in plasma and low density lipoprotein of obese girls. *Free Radical Research*, 1998; 28: 81–86.
176. Landrier JF, Marcotorchino J, Tourniaire F, Lipophilic micronutrients and adipose tissue biology. *Nutrients*, 2012; 4: 1622–1649.
177. van Gaal L F, Vertommen J, de Leeuw I H. The in vitro oxidizability of lipoprotein particles in obese and nonobese subjects. *Atherosclerosis*, 1998; 137: 39–44.
178. Cabrera E. Reduction in Plasma Levels of Inflammatory and Oxidative Stress Indicators After Roux-En-Y Gastric Bypass. *Obes Surgery* 2010; 20: 42-49.
179. Peng Y, Murr MM. Roux –en-Y gastric bypass improves hepatic mitochondrial function in obese rats. *Surg Obes Relat Dis*. 2013; 9: 429-435.
180. Cătoi A. Nitric Oxide, Oxidant Status and Antioxidant Response in Morbidly Obese Patients: the Impact of 1-Year Surgical Weight Loss. *Obes Surgery* 2013. 23: 1858-1863

- 181.** Bawahab M. Effects of Weight Reduction After Sleeve Gastrectomy on Metabolic Variables in Saudi Obese Subjects in Aseer Province of Kingdom of Saudi Arabia. *Obes Surgery* 2017; 27: 2005-2014.
- 182.** Malliaraki N, Mpliamplias D, Kampa M. Total and corrected antioxidant capacity in hemodialyzed patients. *BMC Nephrol* 2003; 4: 4-6.
- 183.** Kampa M, Nistikaki A, Tsaousis V. A new automated method for the determination of the Total Antioxidant Capacity (TAC) of human plasma, based on the crocin bleaching assay. *BMC Clin Pathol* 2002; 28: 2-3.
- 184.** Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the Total Antioxidant Capacity the right tool? *Redox Rep* 2004; 9: 145-152.



6. ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Elazığ'da dünyaya geldim. İlk ve orta öğrenimimi Elazığ'da 2002 yılında tamamladım. 2008 yılında Elazığ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. 2008-2009 yılları arasında Muş Merkez Yaygın Sağlık Ocağında meslek hayatıma pratisyen hekim olarak başladım. 2009-2010 yılları arasında Elazığ 112 Acil Sağlık Hizmetlerinde ambulans ekip doktoru ve komuta kontrol merkezinde komuta ekip doktoru olarak görev aldım. 2011 yılında Elazığ Arıcak ilçesi Üçocuk Beldesine bağlı sağlık ocağında 8 ay süreyle aile hekimi olarak görev yaptım. 2011-2013 yılları arasında Elazığ Özel Anadolu, Elazığ Özel Medikal Park ve Batman Özel Medikal Park hastanelerinde aşamalı olarak Acil servis hekimliği, Acil servis sorumlu hekimliği, hastane Genel Koordinatörlüğü, Başhekim yardımcılığı ve Başhekimlik gibi pozisyonlarda görev aldım. Başhekimlik görevim devam ediyorken 2013 yılında Kars Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında araştırma görevlisi doktor olarak görev yapmaya başladım. Bir yıl süre ile fakülte asistan temsilcisi olarak görev aldım. 2014 yılında Elazığ Fırat Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında göreve başladım. Yaklaşık 2 yıl süre ile fakülte asistan temsilcisi olarak görev yaptım. Fırat Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında görevime devam etmekteyim.