

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

MORBİD OBEZİTE TANILI HASTALARDA ROUX-EN-Y
GASTRİK BYPASS VE AYARLANABİLİR GASTRİK BANT
OPERASYONLARININ RESİSTİN, APELİN VE VİSFATİN
PEPTİTLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. M. Ferhat ÇELİK

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. A. Kağan ZENGİN

İSTANBUL – 2012

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ	III
ŞEKİLLER LİSTESİ	III
ÖNSÖZ	IV
KISALTMALAR	V
ÖZ	VI
ABSTRACT	VIII
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
Obezite – Morbid Obezite	2
Tanı ve Değerlendirme Yöntemleri.....	8
Komplikasyonlar	10
Tedavi.....	11
İnsülin Direnci	19
GEREÇ VE YÖNTEM	20
BULGULAR.....	22
TARTIŞMA	26
SONUÇLAR	32
KAYNAKLAR	33

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. Obezitenin etyolojisi.....	3
Tablo 2. Morbid obezitenin komplikasyonları.....	11
Tablo 3. Obezitede tedavi stratejileri.....	12
Tablo 4. Cerrahi tedavi yöntemleri.....	15
Tablo 5. Morbid obezite cerrahisinde erken dönem komplikasyonlar.....	18
Tablo 6. Morbid obezite cerrahisinde geç dönem komplikasyonlar.....	19
Tablo 7. Her iki gruptaki parametrelerin karşılaştırılması.....	24
Tablo 8. Her iki grupta Resistin parametreleri.....	25
Tablo 9. Her iki grupta Apelin parametreleri.....	25
Tablo 10. Her iki grupta Visfatin parametreleri.....	25
Tablo 11. Her iki grupta Adipokinlerin değişimleri.....	25

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Bariyatrik cerrahi teknikleri.....	16
---	----

ÖNSÖZ

Obezite, son yıllarda görülme sıklığının artması, beraberinde getirdiği sağlık problemleriyle yaşam kalitesini ve süresini düşürmesi yüzünden günümüzün en önemli sağlık sorunlarından birisidir. Uzun süredir egzersiz, diyet ve tıbbi tedavilerle istenen başarının sağlanamaması araştırmacıları yeni cerrahi teknikler ve beslenmenin düzenlenmesinde rol oynayan moleküller üzerinde çalışmaya yönlendirmiştir.

Resistin, yağ hücresinden salgılanan 114 amino asit dizisine sahip bir polipeptittir. Resistin, obez ve insülin direnci gelişmiş farelerde yüksek plazma düzeylerinde saptanmıştır.

Apelin, insulin hormonu ve obezitenin regüle ettiği ve adipositlerden salınan bir adipokinidir. Obezlerde ve insülin eksikliğinde apelin ekspresyonu artar.

Visfatin de glukoz metabolizmasında rolü olduğu ileri sürülen bir adipositokindir. Visfatin, insülin reseptörüne bağlanarak insülin duyarlılığını artırır, kan insülin ve glukoz değerlerinde düşmeye neden olur.

Medikal tedaviye yanıt alınamayan morbid obez hastalarda cerrahi tedavi uygulanmalıdır. Bu amaçla Roux – en – Y gastrik bypass (RYGBP) ve laparoskopik gastrik bant ligasyonu (LAGB) bu hastalarda sık uygulanan ameliyatlardır.

Bu çalışmanın amacı obezite ile ilişkileri olduğu bilinen resistin, apelin, ve visfatin peptitlerinin plazma düzeyleri üzerine RYGBP ve LAGB ameliyatlarının etkilerini randomize prospektif olarak araştırmaktır.

Bu tez 11045 proje numarası ile İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafınca desteklenmektedir.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ertuğrul GÖKSOY'a, tez danışmanım Doç. Dr. A. Kağan ZENGİN'e, tezimin hazırlanmasında yardımcı olan Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Hafize UZUN ve Uzm.Dr. Hayriye ERMAN ÇİÇEKÇİ'ye, cerrahi eğitimimde emeği geçen tüm öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Dr. M. Ferhat ÇELİK

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
Anti-CART	Kokain ve amfetamin ilişkili çeviri antikorları
CART	Kokain ve amfetamin ilişkili çeviri
CCK	Kolesistokinin
CRH	Kortikotropin serbestleyici hormon
GBP	Gastrik bypass
GH	Büyüme Hormonu
GLP-1	Glukagon benzeri peptid-1
IR	İnsülin rezistansı
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LAGB	Laparoskopik ayarlanabilir gastrik bant
MC ₄	Melanokortin-4 reseptörleri
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asid
POMC	Pre-opiyomelanokortin
RYGBP	Roux-en-Y Gastrik bypass
SILS	Single incision laparoscopic surgery
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
α -MSH	α -Melanosit uyarıcı hormon

ÖZ

Giriş

Obezite, son yıllarda görülme sıklığının artması nedeniyle günümüzün önemli sağlık sorunlarından. Uzun süredir egzersiz, diyet ve tıbbi tedavilerle istenen başarının sağlanamamış olması, araştırmacıları yeni cerrahi teknikler geliştirme ve beslenmede rol oynayan moleküller üzerine çalışmaya yoğunlaştırmaktadır. Bu amaçla son yıllarda keşfedilen resistin, visfatin, ve apelin en çok çalışılan peptitlerdir. Obezite cerrahisinde, hastanın beslenme miktarını azaltmak amacıyla yapılan RYGBP ve LAGB ameliyatları restriktif etkileri ile son yılların popüler girişimleridir.

Amaç

Bu çalışmada, RYGBP ve LAGB uygulanan obez hastalarda insülin metabolizmasında ve obezitede rolü olduğu düşünülen resistin, apelin ve visfatin düzeyleri ölçülerek, cerrahi tekniklerin karşılaştırılması randomize prospektif klinik çalışma olarak sunulmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 15 RYGBP ve 15 LAGB ameliyatı uygulanan morbid obez hasta dahil edildi. Her iki gruptan ameliyat öncesi ve sonrası altıncı ayda alınan venöz kan örnekleri ELİSA yöntemi ile resistin, apelin ve visfatin düzeyleri ölçüldü. Hastaların demografik özellikleri, ek hastalıkları, ameliyat ve altı aylık takipte gelişen komplikasyonlar, hastanede kalış süreleri, ameliyat öncesi ve sonrası altıncı aydaki kilo değerleri kaydedildi.

Bulgular

RYGBP grubunda (6 erkek, 9 kadın) yaş ortalaması $39,5 \pm 8,49$ (25-52), LAGB grubunda (5 erkek, 10 kadın) ise yaş ortalaması $35,8 \pm 6,03$ (27-45) idi. Yaş, cinsiyet ve ameliyat öncesi vücut kitle indekslerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Hastanede kalış süresi RYGBP sonrası daha fazlaydı. Kilo verme oranı için iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,267$). Resistin

RYGBP grubunda ameliyat öncesi $9,39 \pm 2,06$ ng/ml, ameliyat sonrası $5,78 \pm 1,81$ ng/ml, LAGB grubunda ameliyat öncesi $8,69 \pm 1,61$ ng/ml, ameliyat sonrası $5,67 \pm 1,01$ ng/ml ölçülerek istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,000$). Apelin RYGBP grubunda ameliyat öncesi $0,38 \pm 0,09$ ng/ml, ameliyat sonrası $0,29 \pm 0,05$ ng/ml ölçülerek anlamlı fark saptandı ($p=0,000$). LAGB grubunda ise ameliyat öncesi $0,38 \pm 0,06$ ng/ml, ameliyat sonrası $0,3 \pm 0,08$ ng/ml ölçülerek anlamlı fark saptandı ($p=0,000$). Visfatin RYGBP grubunda ameliyat öncesi $17,29 \pm 2,71$ ng/ml, ameliyat sonrası $11,19 \pm 2,4$ ng/ml, LAGB grubunda ise ameliyat öncesi $17,23 \pm 1,88$ ng/ml, ameliyat sonrası $11,28 \pm 1,82$ ng/ml ölçülerek anlamlı fark saptandı ($p=0,000$). İki grup arasında apelin, resistin, visfatin değişimleri için anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tartışma

Morbid obezite günümüzde epidemi haline gelmiştir ve cerrahi işlem haricinde etkin ve uzun vadeli tedavi şansı bulunmamaktadır. RYGBP ve LAGB operasyonları, son yıllarda obezite cerrahisinde sıklıkla uygulanmaktadır. Apelin hem glukoz hemostazının düzenlenmesinde hem de obezitede rol oynamaktadır. Bizim çalışmamızda apelin seviyesi ameliyat sonrası düşmekle beraber iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Resistin obez hayvanlarda artmış seviyelerde saptanan, karaciğerde glukoz üretimini bozarak insülin direncine neden olan bir peptittir. Aynı şekilde LAGB ve RYGBP grubunda cerrahi sonrası resistin seviyesinde belirgin düşüş olmakla beraber istatistiksel olarak iki grup arasında fark saptanmamıştır. Visfatin ise insülin reseptörüne bağlanarak insülini taklit eden, metabolik sendrom gelişiminde rol oynayan ve adipositlerden salınan bir peptittir. Bizim çalışmamızda her iki ameliyat sonrası visfatin değerlerinde anlamlı düşüş saptanmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Sonuç

Bizim çalışmamızda her iki grup arasında ameliyat sonrası altıncı ayda resistin, apelin ve visfatin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamasına rağmen ameliyat öncesi değerlere göre azalma gözlemlendi. Elde edilen verilere göre RYGBP ve LAGB'nin bu peptidler üzerine etkisi benzer bulunmuştur.

ABSTRACT

Introduction

Obesity is an important health issue due to recently increased incidence. With unsatisfying results of exercise, diet and medical treatments for obesity in long-term researches, researchers tended to development of new techniques and studies on molecules acting on eating behavior. Recently invented peptides apelin, resistin, visfatin are mostly studied on molecules. About obesity surgery food intake decreasing procedures RYGBP and LAGB are popular interventions with restrictive effects recently.

Purpose

This study aimed to measure molecules -apelin, resistin, visfatin- effective on insulin metabolism and obesity in obese patients underwent to RYGBP and LAGB operations and comparing serum values of these peptides between surgical techniques as randomized prospective clinical study.

Materials and Methods

Fifteen patients underwent to RYGBP and 15 patients underwent to LAGB who are morbidly obese are included in the study. Venous blood samples are obtained from patients and apelin, resistin, visfatin levels are measured before surgery and sixth month after surgery via ELISA. Demographical properties, comorbidities, operations, and complications that are developed in six months follow-up period, stay time in hospital, and body weight before surgery and at sixth month after surgery of patients are recorded.

Findings

In RYGBP group (6 male, 9 female) average age was 39.5 ± 8.49 (25-52), in LAGB group (5 male, 10 female) was 35.8 ± 6.03 (27-45). There were no significant statistical differences between both groups for age, gender, pre-operative body mass index ($p > 0.05$). Stay time in hospital for RYGBP was more than LAGB group. There

wa no differences between groups for weight loss ratio. Resistin levels were measured 9.39 ± 2.06 ng/ml pre-operatively, 5.78 ± 1.81 ng/ml post-operatively in RYGBP group, for LAGB group were 8.69 ± 1.61 ng/ml pre-operatively and 5.67 ± 1.01 ng/ml post-operatively and statistically meaningful difference is detected ($p=0.000$). For apelin those values were 0.38 ± 0.09 ng/ml, 0.29 ± 0.05 ng/ml and 0.38 ± 0.06 ng/ml, 0.3 ± 0.08 ng/ml ($p=0.000$) respectively. For visfatin those values were 17.29 ± 2.71 ng/ml, 1.19 ± 2.4 ng/ml, 17.23 ± 1.88 ng/ml, 11.28 ± 1.82 ng/ml ($p=0.000$) respectively. There were no statistically meaningful difference for changes in apelin, resistin, visfatin values between groups ($p>0.05$).

Discussion

Morbid obesity became an epidemi for today and there is no sufficient and long-term treatment chance for obesity except surgery. RYGBP and LAGB are performed in common recently for bariatric surgery. Apelin both plays role on obesity and glucose metabolism. High levels of apelin in obese patients suggest that apelin has effect on satiety. In this study apelin levels are decreased after operation in both groups but there was no statistically meaningful difference between groups.

Resistin is a peptide causing insulin resistance via disturbing glucose production in liver with high blood levels in obese animals. As the apelin, resistin levels are also significantly decreased in LAGB and RYGBP groups but there was no statistically meaningful difference between them. Visfatin is a peptide, that contributes on establishment of metabolic syndrome, released from adipocytes and is an insulin-mimicking peptide acting by binding to insulin receptor. In this study we detected significant decrease in both groups after surgery but no statistically meaningful difference is observed.

Conclusion

Feeding amount decreasing operations in bariatric surgery, both RYGBP and LAGB, have been compared frequently by investigators recently. According to values obtained by our study RYGBP and LAGB has similar effect on apelin, resistin, visfatin values.

In both groups for resistin, apelin, visfatin values six month after surgery there is no significant difference between groups but a significant decrease observed.

GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite; son yıllarda görülme sıklığının artması, beraberinde getirdiği sağlık problemleriyle yaşam kalitesini ve süresini düşürmesi nedeniyle günümüzün en önemli sağlık sorunlarından birisidir (3). Uzun süredir egzersiz, diyet ve tıbbi tedavilerle istenen başarının sağlanamaması araştırmacıları yeni cerrahi teknikler ve beslenmenin düzenlenmesinde rol oynayan moleküller üzerinde çalışmaya yönlendirmiştir. Kısa zaman önce keşfedilen resistin, visfatin ve apelin gibi moleküller önem kazanmıştır.

Birçok cerrahi yöntem, yıllardır yarar ve zarar açısından araştırılmasına rağmen, henüz dünya çapında altın standart olarak kabul edilen bir yöntem bulunamamıştır. Son yıllarda Laporoskopik Ayarlanabilir Gastrik Bant (LAGB) ameliyatı kolay uygulanabilirliği nedeniyle tercih edilmesine rağmen Roux – en – Y Gastrik Bypass (RYGBP) ameliyatı daha çok uygulanmaktadır (4). Her iki işlem de hastanın beslenme miktarını azaltıp kilo alımını engelleyerek obezite tedavisinde kullanılmaktadır.

Çalışmamız bariatrik cerrahide uygulanan iki ameliyat tekniğinin bu peptitler üzerindeki etkilerini değerlendirerek, birbirleriyle karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

GENEL BİLGİLER

Obezite – Morbid Obezite

Tanım

Obezite kelime anlamı olarak latince kökenli “ob: den ötürü” ve “esum: yemek” kelimelerinin birleşmesiyle oluşan “yemekten ötürü” manasına gelmektedir (5). Ortalama yağ miktarı, bir kadın için vücut ağırlığının % 26,9'u, erkek için ise % 14,7'sidir (6). Obezite vücuttaki yağ değerinin olması gerekenden çok artış göstermesidir.

Erişkinlerde obezitenin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerden biri de vücut kitle indeksidir (VKİ). VKİ'nin hesaplanmasında kullanılan formül “ $VKİ = vücut\ ağırlığı(kg) / boy(m^2)$ ” olarak belirlenmiştir. VKİ 30'un üzerinde olan erişkinler obez olarak tanımlanırken 40'ın üzerinde olan erişkinler ise morbid obez olarak tanımlanmaktadır (7). Ayrıca kişinin hayatını tehlikeye sokan ve yaşam süresini kısaltacak ölçüde olan obezite, morbid obezite olarak tanımlanır (8). İnsülin direncinin klinik belirtileri gözlenen hastalarda morbidite ve mortalite riski yüksektir. Yüksek morbidite riski olan hastalar aynı zamanda kilo kaybından ciddi yarar sağlamaktadırlar (9).

Epidemiyoloji

Son dekatlarda, dünya çapında obezite sıklığında bir artış görülmektedir. Obezite prevalansı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2008 yılı verilerine göre dünya çapında erkeklerde %10, kadınlarda %14 iken bu oran Amerika Birleşik Devletleri (ABD) için kadınlarda %33,2, erkeklerde %30,2 ve Türkiye için kadınlarda %35,6, erkeklerde %22,8 dir (10). Dünyada obezite epidemik boyutlara ulaşmış durumdadır (11).

Etyoloji

Normal olarak alınan enerji yağ dokusu içerisinde trigliserit olarak depolanır. Fiziksel aktivitede azalma, batılı toplumlardaki morbid obezite prevalans artışında

önemli bir nedendir (12). Hipotalamusta bulunan arkuat çekirdek merkezi sinir sisteminde bulunan enerji dengesini düzenleyen karmaşık nöronal ağın kontrolünü sağlayan merkezdir. Enerji dengesinin kontrolünde arkuat çekirdek dışında çevre organlardan salınan ghrelin, insülin, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), PYY 3-36, kolesistokinin (CCK) gibi medyatörler de görev almaktadır. Bu öğelerden her biri, iştahın ve/veya enerji metabolizmasının belirleyici molekülleridir (13). Obezitenin etyolojisi genel hatları ile Tablo 1’de özetlenmiştir (1).

Tablo 1. Obezitenin etyolojisi (1).

Beslenme bozuklukları	Nörohormonal nedenler
Yağdan zengin beslenme	Hipotiroidi
Hızlı ve hazır yemeklerle beslenme	Cushing Sendromu
Fiziksel aktivite	Polikistik Over Sendromu
Yaşlılık	Psödohipoparatiroidi
Ameliyat sonrası dönem	Hipogonadizm
Çalışma koşulları	Büyüme Hormonu eksikliği
Genetik Özellikler	Leptin yetersizliği veya reseptör bozuklukları
X kromozomuna bağlı bozukluklar	Hipotalamik sendrom
Otozomal resesif	İnsülinoma veya hiperinsülinizm
	İyatrojenik nedenler
	Hipotalamik cerrahi
	Psikotropik ve kortikosteroid ilaçlar

Enerji alımını azaltan moleküller: Anoreksijenikler

Leptin, besin alımını azaltan bir plazma proteindir. Leptini kodlayan genlerdeki mutasyonlar ve leptinin plazma seviyesinin düşük olması morbid obezite nedenidir (14).

Leptin eksikliğinde kullanılan rekombine insan leptininin hastayı zayıflatması, obezite etiyojisinde bu hormonu ön plana çıkartmıştır. Ancak, yüksek miktarda uygulanan leptinin bile yapmış olduğı ağırlık kaybı çok az olarak bulunmuştur (15).

Leptin pre-opiyomelanokortin (POMC) salınımını arttırır. POMC oluşurken bir yandan da α -Melanosit uyarıcı hormon (α -MSH) üretilir. α -MSH ise hipotalamusta bulunan Melanokortin-4 reseptörleri (MC₄) aracılığı ile iştahı belirgin bir şekilde baskılar (16).

Kokain ve amfetamin ilişkili çeviri (CART) santral yolla uygulandığında besin alımını azaltırken, antikorları (anti-CART) ise beslenme ihtiyacını uyarır (17).

Enerji dengesinde rol oynayan bir hipotalamik nöropeptit olan kortikotropin serbestleyici hormon (CRH) paraventriküler nükleusa uygulandığında beslenmeyi güçlü olarak baskılar (18).

Enerji alımını artıran moleküller: Oreksijenikler

Ghrelin

Ghrelin, temel olarak mide fundus mukozasındaki özelleşmiş enterokromafin hücreleri tarafından eksprese edilen vücudun enerji dengesinin sağlanmasına katılan 1999 yılında Kojima ve ark. (19) tarafından tanımlanmış 28 amino asitlik (aa) lipopeptid yapıda bir peptittir (20).

Vücutta hipotalamus, hipofiz, ince barsak, tükürük bezi, tiroit bezi, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, santral sinir sistemi, akciğer, plasenta, gonadlar, immün sistem, meme ve dişlerde de sentezlenmektedir (21-24).

Ghrelin'in insan vücudundaki etkileri kısaca şu şekilde özetlenebilir:

Ghrelin Adrenokortikotropin hormon (ACTH), kortizol, açlık, büyüme hormonu (GH), gastrik asit, mide boşalması, mide hareketleri, gastrik turnover, intestinal mukoza, gıda alımı, iştah, kalpte inotropik, kan glukoza, kemik oluşumu, parasempatik aktivite, plasental ve fetal büyüme, prolaktin, uyku, yağ dokusu, vazodilatasyon, vücut ağırlığı üzerinde pozitif etki gösterirken arteriyel basınç, ısı regülasyonu ve yağ dokusunda negatif etki gösterir. Ayrıca insülin, karbonhidrat

metabolizması ve proliferasyon üzerine hem pozitif hem negatif etki etmektedir (20, 22, 25, 26).

Oreksinler

Oreksin eski Yunancada iştah anlamına gelen bir kelimedir. Oreksin-A ve Oreksin-B insanlarda subtaalamik çekirdekte tanımlanan 130 aa dizisine sahip olan prepro-oreksin isimli prekürsör proteinin proteolizi ile sentezlenirler (27). Prepro-oreksin insan periferik dokularında saptanamamıştır (28). Yokobori ve ark'nın (29) çalışmasına göre Oreksin-A'nın intraserebroventriküler yolla uygulanması iştahı arttırmaktadır.

Otuz altı amino asitten oluşan Nöropeptid Y beyinde ve periferik sinir sisteminde yaygın bir dağılıma sahiptir. Nöropeptid Y ile ilişkili yolağın uyarılması iştahı artırır, enerji harcanmasını azaltarak depolanmasını artırır (30).

Agouti-ilişkili proteinin aşırı sentezi obezite ile sonuçlanır. α -melanosit uyarıcı hormonu antagonize etmesi de bu etkisinde kısmen rol oynar (31).

Melanosit konsantre edici hormon, 19 amino asitli siklik bir nöropeptittir. Açlıkta ve leptin yetmezlikli farelerde artmış olduğu gösterilmiştir. Melanosit konsantre edici hormonun intraserebroventriküler yolla uygulanması, besin alımını artırır ve yokluğunda vücut ağırlığı azalır (31).

Adiponektin

Adiponektin yağ hücreleri tarafından salınan adipositokinlerden ikinci en çok bilineni olarak görülmektedir. Ekspresyonu ve salınımı şişmanlıkta ve/veya tip II diyabette azalır. Adiponektinin esas olarak, obez farelerde karaciğer ve kaslardaki trigliserit içeriğini azaltarak insulin rezistansını azaltabileceği gösterilmiştir. Bu etkilerin dışında anti-enflamatuar, vasküloprotektif, anti-diyabetik etkileri de vardır. Adiponektin (30-kDa adiposit tamamlayıcı-ilişkili protein; Acrp30 olarak da bilinir), büyüklüğü 180 kDa (heksamer; LMW) ile 400-600 kDa (16-mer; HMW) arasında değişen daha büyük polimerik komplekslere polimerize olan trimerleri oluşturan 247 amino asitlik protein monomeridir (32).

Adiponektin, “faydalı” bir adipositokin olarak kabul edilmektedir. Adipositlerdeki leptin ifadesini artırdığı görülen TNF- α veya IL-6 gibi enflamatuar

aracılar adiponektin ifadesinde ve salınımında bir düşüşe yol açmaktadır. Esas olarak adipoz dokudan gelmesine rağmen, obez kişilerdeki adiponektin seviyelerinin azaldığının görülmesi ilginçtir. Ancak obeziteyle ilişkili enflamasyon, bu gözlemlerin adiponektin ifadesini inhibe ederek açıklamaktadır (33). Adiponektin ve TNF- α arasındaki ilişkinin karşılıklı olduğu görülmektedir. Çünkü aşırı adiponektine maruz kalan fareler, adipoz dokuda ve yüksek plazma TNF- α konsantrasyonlarında yüksek seviyelerde faktör-alfa (TNF-alfa) mRNA tümör nekrozu göstermektedir (34). Sonraki adiponektin etkilerinin NF κ B yolunun inhibe edilmesiyle başlaması muhtemeldir. Aynı şekilde adiponektin, NF κ B'e bağımlı olan bağışıklık hücresi fonksiyonlarında olduğu kadar enflamasyonu daha fazla düşüren vasküler adhezyon moleküler ifadesinde de çok sayıda değişikliğe yol açabilir. Leptinin aksine, adiponektinin uyum sağlayıcı bağışıklık tepkileri üzerindeki etkileriyle ilgili veriler nispeten seyrek olsa da, adiponektin uyum sağlayıcı bağışıklık üzerinde hareket ederek, T hücresi aktivasyonunu ve üremeyi inhibe eder Adiponektinin şimdiye kadar belirlenen en önemli fonksiyonları anti-aterojenik, anti-enflematuar ve insülin-duyarlılığı etkilerdir (35).

Özetle leptin ve adiponektin kas üzerinde akut ve kronik benzer etkiye sahiptir. Her biri serbest yağ oksidasyonunu artırır. Düşük miktarda lipid birikimi (serbest yağ asitlerinin transportunda azalma ve lipolizde artma) insülin hassasiyetinin artmasıyla sonuçlanır. Bu etki AMPK yolağının aktivasyonunda etkilidir. İskelet kaslarında bu adipokinlerin her birinin rezistansının derecesi obezitenin ilerlemesiyle oluşur. Serbest yağ asitlerinin alımındaki artış ve oksidasyonundaki azalma çeşitli lipid türlerinin birikimine neden olur ve bu da insülin sinyalinini bozar (36).

Apelin

Uyarı üzerine adipositlerden, örneğin insülininden salınan başka bir kısa peptittir. Buna göre, plazma apelin seviyeleri obezitede insülin direnci ve hiperinsülinemi ile bağlantılı olarak artmaktadır. 13, 17 veya 36 amino asitten oluşan üç apelin formunun hepsi de genel 77 amino-asit öncüleridir (37). Kardiyovasküler sistemde, apelin endotel-bağımlı, nitrik oksit aracılığıyla gelişen vazodilatasyon sağlar ve arteriyel kan basıncını azaltır (38). Ayrıca, apelin, güçlü ve uzun ömürlü pozitif inotropik aktivite sergiler.

Resistin

Resistin, insüline karşı gösterdiği dirençten (resistance) dolayı bu şekilde adlandırılmıştır (39). Resistin, insanlarda en çok birkaç bağlantılı varyant şeklinde bulunan 114 amino asitli bir peptittir. Monomerik peptitler oligomerik yapılar oluştururlar. Sirkülasyondaki resistin seviyeleri obez fare modellerinde ve obez insanlarda artmakta ve anti-diyabetik ilaç rosiglitazon ile azalmakta ve yine diyet uygulanan ve obezitenin genetik formları ile artmakta ve anti-resistin antikorunun idaresinin, diyet uygulanan obez farelerde kan şekeri ve insülin hareketini geliştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca, normal farelerin rekombinant resistin ile tedavisi, glukoz toleransını ve insülin faaliyetini bozar. Adipositler tarafından insülinle uyarılan glukoz alımı resistin nötralizasyonu ile artar ve resistin tedavisi ile azaltılır (39).

Son yıllarda resistinin, doğrudan adipositlerden gelmediği (40) ve daha çok yağ dokuyu süzen enflamatuar hücrelerden doğduğu tartışılmaktadır (41). Resistin salınımı iltihaplanma, LPS, IL-6, hiperglisemi, büyüme ve gonadal hormonlar ile uyarılıyor gibi görünmektedir. Resistin yağ dokusu içerisinde salındığında, adipositlerin üzerinde insülin direncine sebep olmaktadır.

Visfatin

Visfatin, visseral adipoz doku tarafından tercihli olarak üretiliyor gibi görünen en sonuncu adipositokin (önceden pre-B hücre kolonisini artırıcı faktör; PBEF olarak bilinmekteydi) (42) olup insülin benzeri etki göstermektedir. Visfatin salgılanması obez hayvan modellerinde artmakta ve plazma konsantrasyonları abdominal obezitesi veya tip 2 diyabeti olan insanlarda artmaktadır. Visfatin insülin reseptörüne insülinden uzak bir yerde bağlanır ve hepatositlerden glukoz salınımını azaltarak ve periferel dokulardaki glukoz kullanımını teşvik ederek hipoglisemik etki oluşturur (37). Sonraki özelliği nedeniyle bu molekül diyabet hastalarının potansiyel tedavisinde çok faydalıdır. İlginç bir şekilde, PBEF olarak bilinen visfatin, enflamatuar hücrelerde de tespit edilmiş ve bunun seviyeleri çeşitli enflamatuar şartlarda artmıştır (42).

Opioid peptidler, Nitrik oksit, Kortikosteroidler, Glikoz, triptofan, yağ asitleri iştahı artırıp beslenmeyi indükleyen diğer moleküllerdir.

Tanı ve Değerlendirme Yöntemleri

Bir insanın şişman olup olmadığı dış görünüşünden anlaşılabilir. Değerlendirme sırasında hikaye, fizik muayene, antropometrik ölçümler ve laboratuvar testleri birlikte kullanılarak, yeme bozukluklarına sebep olabilecek hastalıkların dışlanması ve mevcut durumun hastada yol açtığı hasarlar tespit edilebilir.

Anamnez

Obez hastada kilo alımının tarihsel gelişimi, fazla kilonun hastada yol açtığı hasarlar, hastanın tedaviden beklentileri ve kilo almaya kaç yaşında başladığı, kilo alımına sebep olan faktörler araştırılmalıdır. Ailede kilolu kişilerin olup olmadığı da önemlidir. Kadınlar için gebelik, çocuk büyüme yaşları, menapoz kilo almak için riskli zamanlardır. Çoğu insanda sigaranın bırakılmasıyla kilo alımı gözlenmektedir (43, 44).

Fizik Muayene

Obezitenin derecesini belirlemek için VKİ hesaplanması gerekir. 1832 yılında, Qutelet (45) tarafından ilk kez tanımlanan bu indeks boy ve ağırlık ölçümlerinden yararlanılarak hesaplanır. Erişkinlerde normal VKİ 18,5 ile 24,9 kg/m² arasındadır. Şişman için VKİ 25 - 29,9 kg/m², obez için VKİ 30 kg/m² üzeri olarak belirlenmiştir. Ayrıca 30 ile 34,9 kg/m² olanlar sınıf 1 obez, 35 ile 39,9 kg/m² olanlar sınıf 2 obez, 40 kg/m² üzerinde olanlar sınıf 3 obez olarak sınıflandırılmıştır. Vücut kitle indeksi yanında bel çevresi de önemli bir ölçümdür. Çalışmalar, bel çevresinin erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm'yi geçtiği koşullarda artmış kardiovasküler mortaliteden bahsetmektedirler (43, 44)

Antropometrik Ölçümler

Antropometrik ölçütler ham veriler (yaşa göre boy, yaşa göre ağırlık, vb.) veya bu verilerin kombine edilmesi (boy-cilt kıvrım kalınlığı vb.) sonucu elde edilirler. Büyüme ölçen antropometrik testlerle birlikte, vücut içindeki yağ ve protein miktarlarını ölçmeyi hedefleyen testler de bulunmaktadır (12).

Vücut Yağ Miktarının Değerlendirilmesi

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

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

b) Biseps deri kıvrım kalınlığı ölçümü

c) Midaksiller deri kıvrımı ölçümü

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

e) Suprailiak deri kıvrımı

Deri altı yağ dokusunun kalınlığı, vücudun çeşitli bölgelerinde değişim göstermektedir. 16 yaşından küçüklerde triseps deri kalınlığının, erişkin erkeklerde ise midaksiller subskapular ve deri kalınlığının ölçülmesi önerilmektedir (38).

Bel – kalça oranı: Deri altı yağ dokusunun ve karın içi yağ miktarının dağılımını tanımlamak için tercih edilen bir yöntemdir. Bel/kalça oranının normal değeri <0,85'dir. Bu değer sıklıkla obezite ile ateroskleroz ve damarsal hastalıklar arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Bel/kalça oranının 1 den fazla olmasının mortalite ve morbiditeyi artırdığını gösteren yayınlar vardır (46, 47).

Ekstremiteler yağ alanı: Deri kıvrım kalınlığı ve ekstremiteler çevresinin ölçümü ile hesaplanan ekstremiteler yağ alanı, antropometrik indeksler için kullanılabilir. Vücut toplam yağ oranını belirlemede tek deri kıvrım kalınlığı ölçümüne göre daha güvenilir bir yöntemdir. Ancak ileri derecede beslenme yetersizliği mevcut hastalarda, ödem ve asiti bulunan kişilerde güvenilir değildir (12).

Deri kıvrımı ölçümü – Vücut dansitesi: Vücutun çeşitli bölgelerinden ölçülen deri kıvrım kalınlıkları vücut yoğunluğunu hesaplamak için kullanılabilir. Vücut yoğunluğundan da geliştirilmiş formüller ile toplam yağ oranı hesaplanabilir (12).

Yağ içermeyen kitlenin değerlendirilmesi

Yağ içermeyen kitle protein, su, ve minerallerin bir karışımıdır. Bunun için kol-kas çevresi ve kol-kas alanı ölçümleri kullanılır (12).

Kol çevresi ölçümü: Kol hem kas hem de deri altı yağ dokusu bulundurduğu için kol çevresindeki azalma her iki parametredeki azalmayı gösterebilir. Kas çevresi ölçümü toplam kas miktarını belirlemek için kullanılır ve saha taramalarında tercih edilir (12).

Kol – kas alanı: Bu ölçüm kas çevresi ölçümüne göre gerçeği daha iyi yansıtmaya rağmen bazen % 20–25 oranında fazla bir ölçüm yapılabilir. Bunun için düzeltilmiş formüller kullanılır. Elde edilen sonuçtan, erkeklerde 10.0 kadınlarda ise 6.5 çıkartılarak hesaplama yapılır. Şişman ve yaşlı insanlarda kullanılması önerilmemektedir (12).

Laboratuvar Yöntemleri

Rutin laboratuvar ölçümleri:

Fizik muayene ile birlikte obeziteye yol açacak ikincil hastalıklar (diabetes mellitus, tiroit hormon bozuklukları, hipotalamik hastalıklar, polikistik over sendromu vb.) açısından laboratuvar tetkikleri ile birlikte obezitenin kendisinin neden olabileceği lipid metabolizması bozuklukları, insulin direnci gibi sorunlar da araştırılmalıdır (36).

Vücut bileşiminin laboratuvar teknikleri ile ölçülmesi:

Vücut bileşiminin ölçülmesi için geliştirilmiş altın standart bir test yoktur. Total vücut geçirgenliği, siklopropan veya kripton ile yağ miktarı tayini biyoelektrik empedans, bilgisayarlı tomografi, dual enerji X ışını absorpsiyometresi, Nükleer Manyetik Resonans, hidrodansitometri ve nötron aktivasyonu kullanılan testler arasındadır (48-50).

Komplikasyonlar

Obezite, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetersizliği ve serebrovasküler hastalık nedenleri arasında gösterilmektedir. Obezitenin kardiyovasküler hastalık (KVH) açısından bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır (7). Kilo alımı, KVH insidansını artırmaktadır. Kilo kaybı ise özellikle erkek

hastalarda diğerk risk faktörlerine yapmış olduğu etkiler yoluyla (kan basıncı, glukoz toleransı ve pulmoner fonksiyon) KVH riskini düşürmektedir.

Morbid obezitenin komplikasyonları Tablo 2’ de gösterilmiştir.

Tablo 2. Morbid obezitenin komplikasyonları.

• Hipertansiyon	• Hepatosteatoz
• Aterosklerotik kalp hastalığı	• Gut
• Diyabetes Mellitus	• Varis ve tromboemboli
• Fıtık gelişimi	• Cilt enfeksiyonları
• Osteoartroz	• Cerrahi ve doğumda artmış risk
• Alveolar ventilasyon azlığı	• Hipertrigliseridemi
• İntihar eğilimi	• Endometrium kanseri
• Serebrovasküler hastalık	• Safra kesesinde taş gelişimi

Obez hastalarda kolesterol yükselmesi ve safra içeriğindeki değişimler sonucu safra taşı insidansı artar. Alveolar ventilasyon azalması sonucu uyku-apne sendromu gelişebilir. VKİ arttıkça diyabet riski de yükselmektedir. Obez erkek hastalarda kolon, prostat, kadınlarda ise üreme sistemi kanserleri daha sık görülür. Hiperinsülinemi ve insülin direnci sıktır. Osteoartrit kilo fazlalığının yapmış olduğu travma sebebiyle oluşur. Bu hastalarda psikolojik sorunlara eğilim artmaktadır. Özellikle visseral obezite nedeniyle erkeklerde testosteronda azalma gözlenirken, kadınlarda ise androjen artar ve böylece disfonksiyonel uterin kanamalar, hirsitismus ve akne gelişimi artar. Obezlerde GH, visseral obezitesi olanlarda ise IGF–1 azalır, Serbest IGF ise artmaktadır ve GH’u baskılamaktadır (51).

Tedavi

Obezite tedavisi, alınan enerjiden fazlasının harcanmasını amaçlar. Tedavi planı medikal tedavi, cerrahi tedavi, egzersiz, diyet ve davranış değişikliği olarak beş ana başlık altında toplanabilir (Tablo 3) (2).

Tablo 3. Obezitede tedavi stratejileri (2).

Tedavi	Vücut Kitle İndeksi				
	25 – 26,9	27 – 29,9	30 – 34,9	35 – 39,9	≥ 40
Medikal tedavi	Ek hastalık olduğunda	Ek hastalık olduğunda	Verilebilir	Verilebilir	Verilebilir
Cerrahi tedavi	Ek hastalık olduğunda	Ek hastalık olduğunda	Uygulanabilir	Uygulanabilir	Uygulanabilir
Egzersiz	Ek hastalık olduğunda	Ek hastalık olduğunda	Yapılabilir	Yapılabilir	Yapılabilir
Diyet	-	Ek hastalık olduğunda	Uygulanabilir	Uygulanabilir	Uygulanabilir
Davranış değişikliği	-	-	Ek hastalık olduğunda	Ek hastalık olduğunda	Ek hastalık olduğunda

Diyet tedavisi

Kilo kaybına yol açan en önemli faktör alınan enerji miktarının azaltılmasıdır. Kalorisi düşük diyet kadınlarda 1000 – 1200 kcal/gün iken erkekler de ise 1200-1600 kcal/gündür. Uzun vadede kalorisi düşük ve çok düşük diyetlerle yapılan beslenme arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (52, 53). Kilo verilmesinde karbonhidrat ve yağların alım miktarı, vücutta depo edilme ve kullanılma şekilleri önemlidir. Dengeli diyetler uygun miktarda karbonhidrat protein ve yağ içerir. Toplam kalori alımı azaltılarak kilo verilmesi sağlanır.

Egzersiz

Enerji tüketimini arttırmak için uygulanabilir. Egzersizin kilo kaybettirici faydası yanında metabolik, solunum, kalp ve damar fonksiyonları üzerinde de olumlu etkisi vardır (54, 55). Kalori alımında artış olmadığı sürece egzersiz ile erkekler günde 474 kcal, kadınlar 384 kcal enerji harcamaktadır (56).

Davranış tedavisi

a) Obeziteye yol açan davranışları saptamak için hastaların tükettikleri tüm gıdaları ve gıdaların yağ içeriğini, kalorilerini ve gerçekleştirdikleri fiziksel aktiviteleri kaydetmeleri ile izlem yapılır.

b) Davranışları kontrol eden uyarıların değiştirilmesi sağlanır. Çünkü gıdaların görülmesi, kokularının açlık duygularını tetiklemesi ve gıda seçimlerini etkilemesi mümkündür.

c) Hastalara davranışlarındaki pozitif yönlerdeki değişiklikleri oluşturmaları halinde kendilerini sözlü veya küçük hediyelerle ödüllendirmeleri gösterilerek yeni davranışların pekiştirilmesi sağlanır (57, 58).

Medikal tedavi

Diyet, egzersiz ve davranış tedavisinin yetmediği durumlarda medikal tedavi gündeme gelir. Obezite tedavisinde kullanılan ilaçların en önemli dezavantajları; bazı yan etkilere sahip olmaları, etkilerinin sınırlı olması ve ilaç bırakıldığında kilo alınmasıdır. Tedavinin birinci ayında 2 kg kilo, 3 – 6 ay içerisinde vücut ağırlığının %5 inden fazla kilonun verilmesi ve ulaşılan bu yeni kilonun korunması tedavinin olumlu olduğunu gösterir (59). Burada önemli olan kullanılan ilaç üzerine yapılmış olan çalışmalarda etkinlik süresi göz önüne alınarak tedaviye devam edilmesidir. Ne yazık ki ilaçlar yeterli kür sağlayamaz. Kilo kaybı oluşturmak için kişinin aldığı enerji harcadığından az olmalıdır. Obezite ilaçlarından beklenen alınan gıdayı azaltması veya enerji harcanmasını arttırmasıdır. Günümüzde enerji harcamasını arttıran ilaç henüz üretilmemiştir. Enerji alımını azaltan ilaçlar ise kabaca iki gruba ayrılabilir: Santral etkili ve periferik etkili.

Santral sinir sistemine etki ederek gıda alımını azaltan ilaçlar:

Sibutramin: Sinir uçlarında noradrenalin, adrenalin, serotonin ve daha az oranda da dopaminin geri alım inhibitörü olarak etki eder, sinaptik aralıkta bu nörotransmitterlerin artışını sağlar ve gıda alımını azaltır (60). Diğer semptomimetik ilaçlar da benzetamin, dietilpropion, fendimetrazin ve fentermin; norepinefrin gibi etki gösterdikleri için beraber gruplandırılır.

Rimonabant: Endocannabinoid sistemin cannaboid reseptör 1 seviyesinde spesifik blokajını sağlar. Cannaboid 1 reseptörü iştah ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde görevlidir (61).

Taranabant: Cannaboid reseptör 1'e artmış afinite ile bağlanır ve rimonabanta göre cannaboid reseptör 1 için daha selektiftir (62).

Periferik metabolizmaya etkili ilaçlar:

Orlistat: Streptomyces'den üretilen lipstatin derivesinden elde edilmiştir. Bir lipaz inhibitörüdür ve gastrik ve pankreatik lipazları inhibe eder ve böylece diyetle alınan yağların emilimini bozar (63).

Cerrahi Tedavi

Morbid obeziteye yönelik yapılan cerrahi işlemlerde ön plandaki amaç kilo verilmesidir. Bunun dışında yan etkilerinin az olması istenir. Morbid obezitenin cerrahi tedavisinin dönüm noktası 1991 yılında "National Institutes of Health"ın yayınladığı cerrahi tedavinin etkili bir yöntem olduğunu bildirir kılavuzdur (8). Bu tarihten itibaren morbid obezite ameliyatlarında giderek artış gözlenmiştir. Medikal tedavi ile ancak %10 oranında kilo kaybı oluşurken, hastaların %95'i diyet öncesindeki kilolarına geri dönmektedirler (64). 17 yıllık süre içinde yapılan 3 büyük konsensüs toplantısı sonucu; "morbid obez hastalara uygulanan cerrahi dışı tedavilerin başarı şansı çok düşük bulunmuştur" (65). Bariyatrik cerrahi teknikleri Şekil 1 de verilmiştir (66).

Cerrahi tarihçe:

İlk kez Kremen ve ark. (67) 1954 yılında uç-uca yaptığı jejunoileostomi ile kilo kaybı varlığını gözlemişlerdir. Mason ve Ito (68), 1960'lı yıllarda gastrik bypass yöntemini geliştirmişlerdir. Printen ve Mason (69), 1971 yılında gastropласти tekniğini, Cadriere ve ark. (70) ve Belachew ve ark. (71) da 1994 yılında laparoskopik ayarlanabilir gastrik bant yöntemini tarif etmişlerdir. Obezitenin cerrahi tedavi yöntemleri Tablo 4'te gösterilmiştir. Obezite tedavisinde cerrahi yöntemlere başvurmadan önce hasta detaylı tetkiklerden geçirilmeli ve obezitenin herhangi bir genetik, hormonal, nörolojik hastalıktan veya ilaç kullanımından kaynaklanıp kaynaklanmadığı araştırılmalıdır.

Morbid obezitede cerrahi girişim için hasta seçim kriterleri şu şekildedir (65).

- VKİ 40kg/m²'in üzerinde veya 35-40kg/m² arasında olup eşlik eden hastalığı olan kişiler
- Hormonal hastalıkların olmaması
- İlaç ve diyet tedavisine rağmen, en az 1 yıldır kilo verememek
- 12-65 yaş arası
- Alkol ve ilaç bağımlısı olmamak

Tablo 4. Cerrahi tedavi yöntemleri.

Mide kapasitesini azaltıcı işlemler	Mide emilimini engelleyici işlemler	Birleşik işlemler	Diğerleri
Gastrik Balon Gastrik Bant Vertikal Bant Gastroplasti Sleeve Gastrektomi	Biliopankreatik Diversiyon	Gastrik Bypass	Takılabilir Gastrik Uyarıcı

Gastrik Balon

Aşırı obez hastalarda ameliyat öncesi dönemde kullanılan geçici bir yöntemdir. Gastrik balon, endoskopik olarak yerleştirilir ve 400 – 700 cc arasında şişirilir. Bu prosedürde, mideye konulan balon mide kapasitesini azaltır, böylelikle erken doyma hissi sağlanır. Altı ay süresince midede duran balon, endoskop yardımıyla patlatılarak çıkartılır.

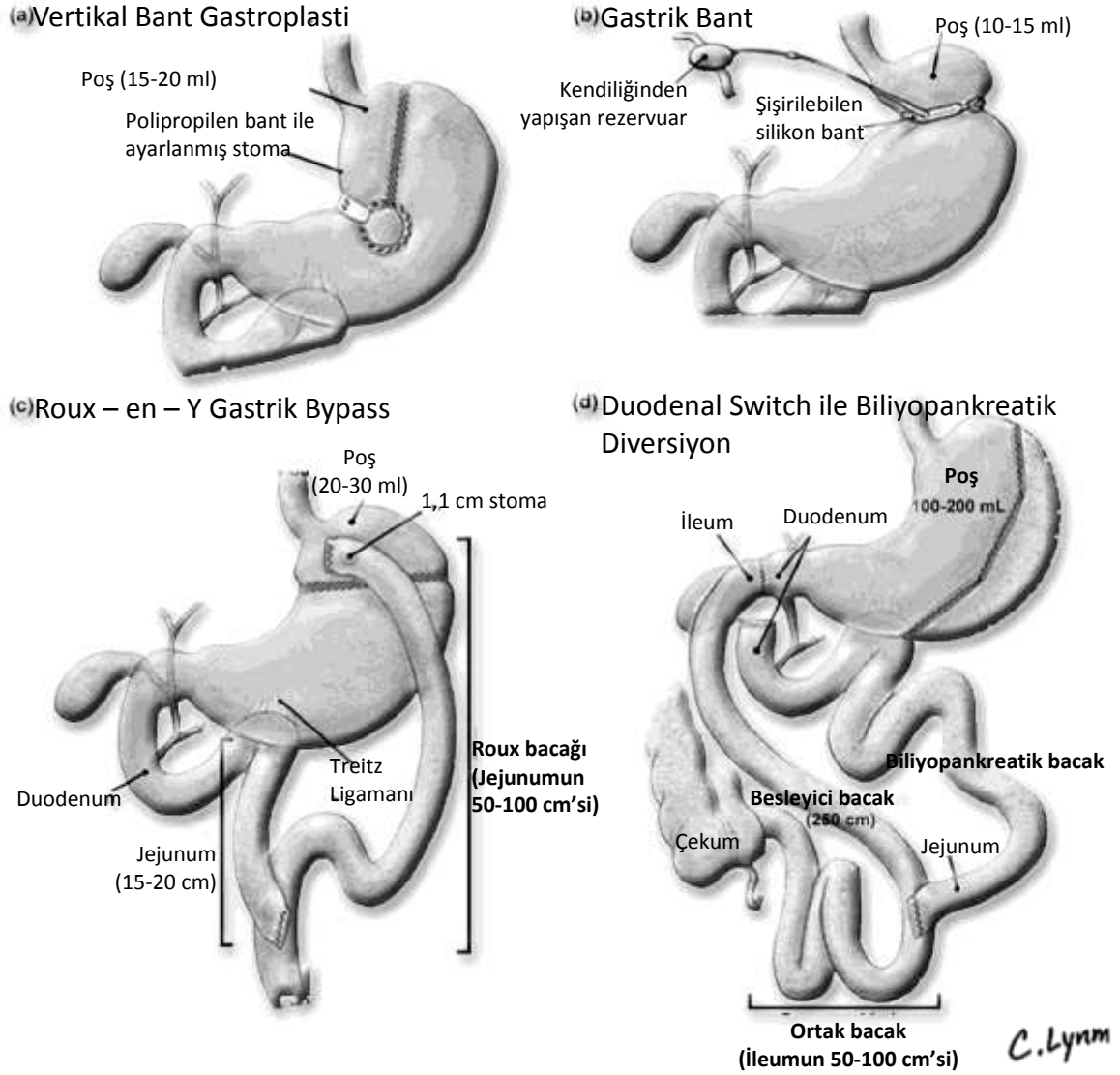
Vertikal Bant Gastroplasti

Üst batında daha az diseksiyon gerektiren ve daha kısa süren bir ameliyattır. İlk olarak 1980'de Mason (72) tarafından tanımlanmıştır. Mide ön ve arka duvarını içine alan pencereden vertikal şekilde 25-50 ml hacminde bir poş hazırlanır. Daha sonra 1,5 cm genişlikte yama, bir bant şeklinde hazırlanan pencereden küçük kurvatura doğru cepeçevre yerleştirilir. Bandın yerleştirilmesindeki amaç poş ağzının genişlemesini engellemektir. Yaklaşık kilo kaybı 2 yılda %60 olup bu prosedür laparoskopik teknikle de oldukça başarılı şekilde uygulanmaktadır (73).

Roux-en-Y Gastrik Bypass

RYGBP, hem gıda alımını kısıtlayıcı hem de emilimi azaltıcı özelliği olan ve halen ABD'de en sık uygulanan ameliyattır (4). Uzun dönem sonuçları dikkate alındığında en ideal ameliyat şekli olarak tanımlanabilir. Avrupa'da ve ülkemizde giderek daha fazla tercih edilmektedir (74). Mide proksimal kesiminde yaklaşık 20-30 ml'lik bir poş oluşturulur. Bu poşun distal kısmı kapatılır. Midenin transekte edilmesi, tekrar rekanalize olmasını engellemek için önerilen bir yöntemdir. Jejunum treitz ligamanının 40-70 cm distalinden transekte edilir ve distal jejunum mide poşuna

anastomoze edilir. Proksimal jejunum hastanın obezite şiddetine göre 75 cm ile 150 cm arasında değişebilen distal bir jejunum segmentine ağızlaştırılır. Morbiditesi ve mortalitesi ayarlanabilir gastrik bant ve sleeve gastrektomiden daha fazladır (75). Kilo kaybı açısından tanımlanmış tüm ameliyatlara karşı belirgin bir üstünlüğü vardır.



Şekil 1. Bariyatrik cerrahi teknikleri. (Korenkow ve ark. (66)'nın izniyle yayımlanmıştır).

Ayarlanabilir Gastrik Bant

Ayarlanabilir Gastrik Bant (AGB), 1980'li yılların başında Kuzmak ve Rickert (76) tarafından tanımlanmış ve 1993 yılında da laparoskopik olarak uygulanmaya başlanmıştır (77). AGB operasyonları günümüzde laparoskopik yöntemle

yapılmaktadır. Gastrik bant, proksimal midenin etrafına sarılarak, üstte az bir mide poşu bırakan ve silikondan imal edilen, şişirilebilen bir implanttır. Bant, katater adı verilen ince silikon bir tüp aracılığıyla cilt altına yerleştirilir ve ideal açıklık oluşturulana dek ciltten enjektörle ulaşılarak içine serum verilip, çekilebilen ve “port” adı verilen bir parçaya bağlanır. Gastrik bantta bir rezeksiyon işlemi yapılmaması en önemli avantajıdır. Kilo vermenin temeli mide hacminin küçülmesiyle fazla gıda alınamaması esasına dayanmaktadır.

Sleeve Gastrektomi

Sleeve gastrektomide mide antrumundan başlanarak laterjet siniri boyunca proksimalde his açısına kadar olan büyük kurvaturun rezeksiyonu gerçekleştirilir. İlk olarak mide büyük kurvatur tarafındaki damarsal yapılar kesilir. Bu amaçla gastrokolik ve gastrosplenik ligamanlar açılarak mide diseke edilir. Mide fundusunun tamamının rezeksiyonu için diseksiyon diyafragma sol krusuna kadar genişletilir. Ameliyatın ikinci aşaması rezeksiyon aşamasıdır ve mide 34 french orogastrik tüp ile kalibre edilmelidir. Bu yapılmazsa midede darlık oluşabilir veya fazla mide duvarı bırakılabilir. Başlangıçta laparotomi ile yapılmasına rağmen son zamanlarda tek insizyon laparoskopik cerrahi (SILS) olarak dahi uygulanabilmektedir. Eğer rezeksiyon stapler ile uygulanmışsa stapler hattının devamlı dikişler ile kapatılmasının kanama ve kaçak oranını azalttığı belirtilmektedir. Sleeve gastrektomi ameliyatı olan hastalarda besin emiliminde bir problem görülmez. Hastalarda ameliyat sonrasında vitamin ve mineral takviyesi gerekmemektedir.

Biliyopankreatik Diversiyon

Biliyopankreatik diversiyon İtalyan cerrah Scopinaro ve ark. (78) tarafından popülerize edilmiş, distal Roux – en – Y gastrik bypass’a benzer bir ameliyattır. İnce barsak ileoçekal valvin 250 cm proksimalinden transekte edilir ve birlikte subtotal gastrektomi yapılır. Distal ince barsak geride kalan mideye ağızlaştırılır. Proksimal uç ileoçekal valvden 50 cm proksimale ağızlaştırılır.

Duodenal Switch

Duodenal Switch prosedürü bir obezite ameliyatı olmayıp, safra reflüsü için Anthone ve ark. (79) tarafından tarif edilmiştir. Duodenal switch prosedürü sırasında midenin büyük kurvaturu geride 150 – 200 cc’lik bir hacim kalacak şekilde rezeke

edilir. İleum ileoçekal valfin yaklaşık 250 cm gerisinden ikiye ayrılır ve pilorun distalinden duodenum'a anastomoze edilir. Biliyopankreatik bacağı ise ileoçekal valften 100 cm uzaklıkta ileuma anastomoz edilir.

Duodenal Switch prosedürü, yüksek kilo kaybı sonuçları ve gastrik bypass operasyonlarına kıyasla mükemmel yeme olanakları sağlamaktadır. Duodenal Switch operasyonunda pilorun dokunulmadan bırakılması, biliopankreatik diversiyon operasyonunun bazı yan etkilerini azaltmaya yardımcı olmaktadır (80).

Morbid Obezite Ameliyatlarının Komplikasyonları

Morbid obezite ameliyatlarının komplikasyonları erken ve geç dönem komplikasyonlar olarak sırasıyla Tablo 5 ve 6'da verilmiştir (81-83).

Tablo 5. Morbid obezite cerrahisinde erken dönem komplikasyonlar. (81-83).

• Yara yeri enfeksiyonu	• Kaçak
• Derin ven trombozu	• Peritonit
• Pulmoner emboli	• Sepsis ve çoklu organ yetmezliği
• Kanama	• Perforasyon
• Fistül	• Port ve tüpe ait mekanik problemler
• Dehissans ve eviserasyon	• Akut gastrik poş genişlemesi

Bu ameliyatlardan sonra erken dönem mortalite %0,1-0,5 arasında bildirilmiştir. Gastrik bant ameliyatlarında mortalite binde bir iken, Roux-Y gastrik by-pass sonrası binde beşe kadar yükselmektedir. Mortalite riskini arttıran en önemli risk faktörleri erkek cinsiyet, vücut kitle indeksinin yüksekliği ve ameliyat öncesi var olan solunum yetmezliğidir (84). En sık karşılaşılan mortalite nedenleri ise pulmoner emboli, anastomoz kaçağı ve miyokard infarktüsüdür. Yara yeri komplikasyonları da %25'e varan oranda görülebilmektedir. Gastrik bant uygulaması sonrası bant kayması en sık görülen komplikasyonlar arasındadır. Diğer bir sorun bant erozyonudur ve %10 dolayında görülmektedir. Sleeve gastrektomi ve Roux-en-Y gastrik bypass ameliyatlarından sonra midenin rekanalize olması, mide çıkış darlığı tanımlanmış diğer komplikasyonlardır. Cerrahi sonrası hızlı kilo verilmesine bağlı olarak safra

kesesi taşı gelişimi %50'ye varan yüksek oranlardadır. Uzun dönemde beslenme ile ilgili komplikasyonlar meydana gelebilir.

Tablo 6. Morbid obezite cerrahisinde geç dönem komplikasyonlar. (81-83).

• İnsizyonel fıtık	• Bant veya halkaya yemek veya kapsül sıkışması
• İntestinal tıkanıklık, yapışıklık	• Dumping sendromu
• Poş genişlemesi	• Vitamin ve mineral eksikliği
• Poş kayması ve prolapsusu	• Elektrolit bozukluğu
• Bant erozyonu	• Anemi
• Port kayması	• Hipoproteinemi
• Porttan veya tüpten kaçak	• Karaciğer yetmezliği
• Çıkış darlığı, tıkanması	

İnsülin Direnci

İnsülin direnci hedef organların insülin varlığına normal cevabının yetmezliği olarak tanımlanmaktadır. İnsülin direnci ilk defa 1936 da Himsworth tarafından ileri sürülmüştür (85). Metabolik sendrom ve insülin direnci ile ilişkisi ilk defa Reaven tarafından ortaya konmuştur (86). Kas dokusundaki insülin rezistansı (IR) intramyoselüler yağ kitlesi ile koreledir (87). İntramyoselüler yağ kitlesi arttıkça mitokondriyel oksidatif kapasite azalır (88). Azalan oksidatif kapasite obezite gibi bozukluklara yol açar (89).

Homeostatic Model Assesment (HOMA):

β hücre fonksiyonu ve (IR) nın homeostatik model değerlendirmesi (Homeostatic Model Assessment – HOMA) ilk defa 1985 yılında tanımlanmıştır. Bu teknik bazal glukoz, insülin veya C-peptid konsantrasyonundan β hücre fonksiyonu ve IR değerlendirme metodudur.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür. Biyokimyasal ölçümler İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapılmış, tez çalışması öncesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na başvurularak 22.10.2010 tarihinde 31777 numaralı etik kurul onayı alınmış, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafınca 11045 proje numarası ile desteklenmiştir.

Tez çalışması için 2 grup oluşturuldu.

1. Çalışma grubu (n: 15): Morbid obezite tanısı ile Anabilim Dalı'mıza başvuran ve tedavileri amacıyla LAGB ameliyatı yapılan hastalar tarafından oluşturuldu. Tüm çalışma grubu, çalışma öncesi bilgilendirilerek yazılı onayları alındı. Grubun ameliyat öncesi ayrıntılı anamnezleri alınarak, boy ve kiloları ölçüldü ve ameliyat sabahı aç olarak kan tetkikleri alındı. Ameliyat sonrası 6. ay sonunda kontrole çağrılan hastaların tekrar anamnezleri alınarak, boy ve kiloları ölçüldü; yine aç olarak 6. ay sonunda kan tetkikleri alındı.

2. Çalışma grubu (n: 15): Morbid obezite tanısı ile kliniğimize başvuran ve tedavileri amacıyla RYGBP ameliyatı yapılan hastalar tarafından oluşturuldu. Tüm çalışma grubu, çalışma öncesi bilgilendirilerek yazılı onayları alındı. Grubun ameliyat öncesi ayrıntılı anamnezleri alınarak, boy ve kiloları ölçüldü ve ameliyat sabahı aç olarak kan tetkikleri alındı. Ameliyat sonrası 6. ay sonunda kontrole çağrılan hastaların tekrar anamnezleri alınarak, boy ve kiloları ölçüldü; yine aç olarak 6. ay sonunda kan tetkikleri alındı.

Çalışmaya 15 LAGB ve 15 RYGBP operasyonu uygulanmış morbid obez hasta olgusu dahil edildi. Her iki gruptaki bireylerden rutin biyokimyasal tetkiklerinin beraberinde 7 cc venöz kan daha alındı. Tüm kan örnekleri 12 saat açlığı takiben sabah 08.00-09.00 saatleri arasında alındı. Her iki gruptan ameliyat öncesi ve sonrasındaki 6. ayda olmak üzere toplam 2 kez kan örneği alındı. 7 cc'lik kan örnekleri önce EDTA'lı

tüplere konulduktan sonra içinde 0,6 TIU/ml aprotinin içeren kuru tüpe aktararak nazıkçe sallandı ve tüpler +4 0 C’de 1600 devirde 15 dakika süreli santrifüj edildikten sonra ortaya çıkan plazma, ependorflara aktarıldı. Örnekler CTF Biyokimya Ana Bilim Dalı’nda, –70 °C’lik dolapta muhafaza edildi.

Tüm örnekler toplandıktan sonra ELİSA yöntemi ile resistin, apelin ve visfatin düzeyleri ayrı ayrı çalışıldı. Plazma resistin, apelin ve visfatin düzeyleri ticari olarak elde edilen ELİSA (Raybio® Human Resistin, Apelin ve Visfatin ELISA Kit, GA, U.S.A.) kitleri ile tayin edildi.

HOMA-IR VKİ ile belirgin ilişki gösteren insülin direncinin ölçülmesinde standardize edilmiş bir yöntemdir (90). Bizim çalışmamızda insülin direnci, homeostatic model assesment for insulin resistance (HOMA-IR) ile değerlendirildi. HOMA-IR hesaplamak için

$$“HOMA - IR = Açlık glikozu \left(\frac{mg}{dl} \right) \times açlık insulini \left(\frac{\mu U}{ml} \right) \div 22.5 \times 18”$$

formülü kullanıldı. Normal değer olarak $HOMA - IR < 2,5$ kabul edildi.

Elde edilen tüm veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi ve bilgisayar ortamında IBM SPSS Statistics 20 programı kullanılarak değerlendirildi.

Cerrahi yöntemler

RYGBP ameliyatında mide proksimal kesiminde yaklaşık 20-30 ml’lik bir poş oluşturulur. Bu poşun distal kısmı kapatılır. Jejunum Treitz ligamanının 40-70 cm distalinden transekte edilir ve distal jejunum mide poşuna anastomoze edilir. Proksimal jejunum hastanın obezite şiddetine göre 75 cm ile 150 cm arasında değişebilen distal bir jejunum segmentine ağızlaştırılır.

Laparoskopik ayarlanabilir gastrik bant operasyonunda pars flacida tekniği ile kardiyada orogastrik tüp yardımıyla 30 cc hacimde poş oluşturacak şekilde (A.M.I ® Soft gastric band, Premium Avusturya) AGB kullanıldı. Kaymayı önlemek için üst ve alt gastrik seroza kendi üzerine tespit edildi. Gastrik bantların ilk şişirilme işlemi 4-6 haftalar arasında uygulandı.

Fazla kiloların kaybının yüzde olarak hesaplanmasında vücut kitle indeks bazal değeri 25 kg/m^2 olarak alındı.

BULGULAR

Roux – en – Y Gastrik Bypass (RYGBP) grubunda (6 erkek, 9 kadın) yaş ortalaması 39,5 (± 8.49) (25-52), LAGB grubunda (5 erkek, 10 kadın) ise yaş ortalaması 35,8 (± 6.03) (27-45) idi. Gruplar arası yaş dağılımında varyans homojen olduğu için student's t test uygulandı. Gruplar arası cinsiyet dağılımında beklenen en düşük değer örneklemimiz için 5 olması gerektiğinden χ^2 yerine χ^2_y testi uygulandı. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı (yaş için $p=0.184$, cinsiyet için $p=1$).

RYGBP grubunda 5 hastada (1 erkek, 4 kadın) hipertansiyon, 3 hastada (2 erkek, 1 kadın) diyabetes mellitus ve 3 hastada (1 erkek, 2 kadın) hiperlipidemi mevcuttu. LAGB grubunda 4 hastada (2 erkek, 2 kadın) hipertansiyon, 2 hastada (1 erkek, 1 kadın) diyabetes mellitus, 1 erkek hastada koroner arter hastalığı ve 2 kadın hastada hiperlipidemi mevcuttu.

Ameliyat öncesi ortalama VKİ, RYGBP uygulanan hastalarda 49,6 (± 2.38) kg/m^2 , ameliyat sonrası 6. ayda 38,5 (± 3.44) kg/m^2 , LAGB grubundaki hastalarda ise ameliyat öncesi 48,2 (± 4.04) kg/m^2 iken ameliyat sonrası 6. ayda 38,6 (± 3.66) kg/m^2 , olarak saptandı. Gruplar arası VKİ farkları normal dağılıma uygunluk gösterdiği için student's t test uygulandı. Her iki grup arasında vücut kitle indeksi bakımından anlamlı fark saptanmadı ($t=1.466$ $p=0.154$).

Ameliyat öncesi kilo ölçümü RYGBP grubunda ortalama 136,2 (± 8.54) (123-154) kg, ameliyat sonrası 6. ayda 105,7 (± 7.52) kg, LAGB grubunda ise sırasıyla 134,9 (± 8.58) (120-150) kg ve 107,9 (± 8.58) kg olarak ölçüldü.

Her iki çalışma grubunda ameliyatın hemen öncesi ve sonrasında komplikasyon gelişmedi. Vücut kitle indeksi 50 kg/m^2 üzerinde veya komorbiditesi

olan RYGBP grubundaki 3 hasta ile LAGB grubunda olan 1 hasta postop 1 gün yoğun bakım ünitesinde takip edildi.

Hastanede kalış süresi RYGBP hastalarında ortalama $8,8 (\pm 1,52)$ (7-12) gün, LAGB hastalarında ortalama $1,73 (\pm 0,7)$ (1-3) gündü ve uygulanan student's t-testine göre hastanede kalış süresi LAGB grubunda anlamlı olarak daha düşüktü ($t=16,328$, $p=0,000$). Her iki grupta da mortalite gelişmedi. RYGBP grubundaki 1 hastada yara yeri enfeksiyonu, 1 hastada da pulmoner emboli gelişti, LAGB grubunda ise port ile ilişkili komplikasyona bağlı revizyon yapıldı.

Altıncı ayda verilen kilo RYGBP grubunda ortalama $30,47 \pm 9,55$ kg, LAGB grubunda $26,4 \pm 4,45$ kg idi. RYGBP grubunda kilo verme oranı $\%22,2 \pm 5,98$ olarak saptandı. LAGB grubunda ise bu oran $\%20,1 \pm 3,19$ olarak bulundu. Her iki grup arasında yapılan karşılaştırmada 6 ayda verilen kilo oranı RYGBP'de yüksek saptandı. Ancak Mann-Whitney U testi ile yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı fark saptanmadı ($p=0,267$).

RYGBP grubunda ameliyat öncesi açlık glukozu $104,1 \pm 14,6$ mg/dl açlık insülini $21,3 \pm 4,62$ μ IU/ml ve HOMA-IR $5,4 \pm 1,38$ idi. Ameliyat sonrası ise sırasıyla $97,8 \pm 11,74$ mg/dl, $10,3 \pm 2,13$ μ IU/ml, $2,5 \pm 0,51$ olarak bulundu. LAGB grubunda ise ameliyat öncesi açlık glukozu $108,9 \pm 15,8$ mg/dl açlık insülini $20,6 \pm 6,2$ μ IU/ml ve HOMA-IR $5,3 \pm 1,1$ idi. Ameliyat sonrası ise sırasıyla $99,7 \pm 14,63$ mg/dl, $10,2 \pm 1,7$ μ IU/ml, $2,5 \pm 0,42$ olarak bulundu. İki grup arasında açlık glukozu, açlık insülini ve HOMA-IR için uygulanan bağımsız örneklerin testi sonucuna göre t değerleri sırasıyla 1,208, 0,431 ve 0,679 ve p değerleri ise 0,242, 0,669 ve 0,729 bulundu. Bu değişimler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Cinsiyet, yaş, ameliyat öncesi VKİ, kilo verme oranı, hastanede kalış süresi, açlık glukozu, açlık insülin ve HOMA-IR değerleri Tablo 7 de verilmiştir.

Tablo 7. Her iki gruptaki parametrelerin karşılaştırılması.

Gruplar	RYGBP		LAGB		P
	Ameliyat öncesi	6. ay	Ameliyat öncesi	6. ay	
Erkek : Kadın	6:9		5:10		1,000
Yaş (yıl)	39,5±8,49		35,8±6,03		0,184
Hastanede Kalış Süresi (gün)	8,8 ±1,57		1,73 ±0,7		0,000
Kilo	136,2±8,54	105,7±7	134,9±8,58	107,9±8	
VKİ (kg/m²)	49,6 ± 2,38	38,5±3,	48,2±4,04	38,6±3,	0,154
Verilen kilo oranı (%)		22,2±5,		20,1±3,	0,267
Açlık glikozu (mg/dl)	104,1±14,6	97,8±11	108,9±15,8	99,7±14	0,242
Açlık insülin (µIU/ml)	21,3±4,62	10,3±2,	20,6±6,2	10,2±1,	0,669
HOMA-IR	5,4±1,38	2,5±0,5	5,3±1,1	2,5±0,4	0,729

LAGB grubunda ameliyat öncesi resistin değerleri 8,69±1,61 ng/ml, ameliyat sonrası ise, 5,67±1,01 ng/ml ölçülerek istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,000). Ameliyat öncesi apelin değerleri 0,38±0,06 ng/ml, ameliyat sonrası ise 0,30±0,08 ng/ml ölçüldü. Ameliyat öncesi ve sonrası apelin düzeylerinde anlamlı bulundu (p=0,000). Ameliyat öncesi visfatin değerleri 17,23±1,88 ng/ml, ameliyat sonrası ise 11,28±1,82 ng/ml ölçüldü. Ameliyat öncesi ve sonrası visfatin düzeylerinde anlamlı bulundu (p=0,000).

RYGBP ve LAGB grupları arasında ameliyat sonrası resistin, apelin ve visfatin değerleri değişimi karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,098, p=0,574, p=0,748).

Tablo 8. Her iki grupta Resistin parametreleri.

	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası	T	P
RYGBP	9,39±2,06	5,78±1,81	15,520	0,000
LAGB	8,69±1,61	5,67±1,01	11,475	0,000

Tablo 9. Her iki grupta Apelin parametreleri.

	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası	T	P
RYGBP	0,38±0,09	0,29±0,05	6,260	0,000
LAGB	0,38±0,06	0,3±0,08	5,613	0,000

Tablo 10. Her iki grupta Visfatin parametreleri.

	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası	T	P
RYGBP	17,29±2,71	11,19±2,4	18,579	0,000
LAGB	17,23±1,88	11,28±1,82	21,331	0,000

Tablo 11. Her iki grupta Adipokinlerin değişimleri.

	RYGBP		LAGB		t	p
	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası		
Resistin	9,4±2,06	5,8±1,81	8,7±1,61	5,7±1,01	1,711	0,098
Apelin	0,4±0,09	0,3±0,05	0,4±0,06	0,3±0,08		0,574*
Visfatin	17,3±2,71	11,2±2,4	17,2±1,88	11,3±1,82	0,325	0,748

*Dağılım normal varyansta olmadığı için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

TARTIŞMA

Morbid obezite günümüzde giderek epidemi haline gelmiştir. Bunun nedeni kolay ve ucuz fiyatlarla erişilebilen hızlı ve hazır yemeklerle beslenme, yetersiz egzersiz, televizyon ve bilgisayar karşısında geçirilen uzun zamanlardır (91).

Vücut kitle indeksi, kişinin kilosunun, boyunun karesine bölünmesiyle elde edilir. Obezite, VKİ nin 30 kg/m²'nin üzerinde olmasıdır (91). Obeziteye eşlik eden birçok hastalık bulunmaktadır. Obezitenin oluşmasında genlerin ve çevre koşullarının karşılıklı etkileşimi söz konusudur. Bu hastalıklar nedeniyle obez hastaların yaşam süresi ve kalitesi de azalmaktadır. Obeziteyle beraber olabilen bazı hastalıklar; hipertansiyon (HT), şeker hastalığı (DM), kalp hastalığı, inme, safra kesesi taşı, reflü, uyku apnesi, kısırlık, eklem hastalığı ve depresyondur (92). Normal insanlara göre de bazı kanserlerin sıklığında artış görülmektedir (93).

Obez hastalarda cerrahi işlem haricinde etkin ve uzun vadeli tedavi şansı bulunmamaktadır (91). Bu hastalar yüksek maliyetli kilo verme programlarından yeterli fayda görememekte ve verilen kiloları geri almaktadırlar. Bu hastalarda cerrahi tedavi planlanırken multidisipliner bir ekip ile çalışılmalı ve bu hastaların ameliyat sonrası takibi de çok iyi yapılmalıdır. İyi yapılmış bir cerrahi işlem bu hastalarda kilo verdirmeyle kalmayıp diyabet gibi eşlik eden hastalıkların da gerilemesini sağlamaktadır (91).

RYGBP ve LAGB operasyonları, son yıllarda, obezite cerrahisinde sıklıkla uygulanmaktadırlar (4, 74). Bu operasyonların kısa ve uzun dönemde kilo kaybına etkileri, ameliyat sonrası komplikasyonları, hasta memnuniyeti, obeziteye eşlik eden hastalıklara yönelik tedavi edici etkileri, obezite ile ilgili peptitler üzerine etkileri, mortalite ve morbiditenin azaltılması son dönem araştırmaların temelini oluşturmaktadır. Yeterli kilo kaybı ve verilen kiloların tekrar geri alınmamasına ek olarak, mortalite ve morbiditenin düşürülmesi, her iki ameliyatta olması gerektirir.

RYGBP ameliyatı ilk olarak 1969 yılında Mason ve Ito (68) tarafından tanımlanmıştır. Geçen 30 yıl boyunca çok sayıda araştırmacı safra reflüsünü önlemek amacıyla Roux-en-Y gastrojejunostomiye de içeren birçok modifikasyon tanıtmıştır. RYGBP uzun vadeli kilo kaybının iyi olması, mükemmel hasta toleransı, ve kabul edilebilir kısa ve uzun vadeli komplikasyon oranları nedeniyle morbid obezite için günümüzde tercih edilen bir cerrahi yöntem haline gelmiştir.

Mason ve ark. (68)'nin 1969'da yayınladıkları 26 hastalık seride VKİ ortalama 42 olan hastalar seçilmiş, hastalar 12 aylık süre boyunca izlenmiş, bu sürenin sonunda hastalarda ortalama kilo kaybı 42 kg olarak bulunmuştur. Fakat Mason ve ark. (68)'nin bu çalışmasında %7,7 gibi yüksek bir mortalite oranı görülmüştür. Benzer VKİ ile yapılan Fobi ve ark. (94)'nin 1998 yılındaki 944 hastalık geniş serisinde hastalar 24 ay izlenmiş fazla kilonun %80'ine yakını kaybedilirken mortalite oranı %0,4 olarak bulunmuştur. MacLean ve ark. (95)'nin 1999 yılındaki çalışmasında ise 243 hasta 66 ay gibi uzun bir süre takip edilmiş ve VKİ'nin bu süre sonunda 44'ten 29'a düştüğü görülmüştür ve mortalite oranı Fobi ve ark. (94)'nin çalışması ile aynı olarak %0,41 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise mortalite gelişmemesine rağmen hastaları takip süresinin 6 ay gibi kısa olmasının buna neden olabileceğini düşünmekteyiz. Diğer serilerdeki ve bizim çalışmamızdaki düşük mortalite oranları göstermektedir ki gastrik bypass operasyonunda cerrahi teknik ve deneyimin rolü büyüktür.

Sugerman ve ark. (96)'nin 1989'da yapmış oldukları 182 hastayı içeren bir çalışmada hastanede kalış süresi 6-7¹ gün, Poires ve ark. (97)'nin 1995 yılındaki 608 hastalık çalışmasında hastanede kalış süresi 5-6¹ gün olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise 8,8 gün olarak benzer hastanede kalış süresi bulunmuştur. Griffen ve ark. (98)'nin 402 hastayı içeren çalışmasında hastaların ortalama kilo değeri 134 kg, mortalite oranı %0,75 ve 6 aylık takipte kilo kaybı 35 kg olarak bulunarak bizim çalışmamıza benzer sonuçlar elde edilmiştir. Wittgrove ve ark. (99) tarafından 1994 yılında Laparoskopik RYGBP operasyonu ilk olarak tanımlanmıştır. Schauer ve ark. (100) 2000 yılında VKİ 48,2 olan, ortalama 9,4 ay takip ettikleri 275 hastada RYGBP laparoskopik olarak uygulamışlardır. Mortalite oranı %0,3 (pulmoner emboliye bağlı), hastanede kalış süresi ortalama 3,6 gün olarak bulunmuştur.

¹ Araştırmacı tarafından ortalama ve standart sapma verilemeden belirtilmiştir.

Fobi ve ark. (94)'nın 1998 teki çalışmasında RYGBP bağlı total morbidite oranı %18,8 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise morbidite oranı %13,3 olarak bulunmuş olup literatürdeki örneklerle yakındır.

Kuzmak ve Rickert (76) tarafından 1980'li yılların başında uygulanmaya başlanan ve 1993 yılında ilk kez laparoskopik uygulanan gastrik bant ameliyatı da, kilo kaybı sonuçları ile obezite cerrahisinde sık uygulanan ameliyatlardan birisidir (77). Önemli avantajlarının başında, geri dönüşümü olan bir ameliyat olması ve rezeksiyon içermemesi gelmektedir. Ameliyat sonrası hastanede kalış sürelerinin kısa ve oral beslenmeye erken dönemde başlanabilmesi diğer cazip yönleridir.

Van Nieuwenhove ve ark. (101)'nin 2011 yılındaki 656 hastayı içeren bir çalışmasında hastalar ortalama 95 aylık bir süre boyunca takip edilmiş, bu süre içerisinde ortalama VKİ 41 den 33,2 ye gerilediği görülmüştür. Polat ve ark. (102)'nin 2010 yılındaki 232 hastayı içeren çalışmasında 5 yıllık izlem sonrası VKİ 46 dan 36 ya gerilemiştir. Yine bu çalışmada ameliyat öncesi ortalama kilo 129 kg den 98 kg ye inmiştir ve bu da bizim çalışmamızda mevcut literatür ile benzer sonuçlara ulaşıldığını göstermektedir.

Ji ve ark. (103)'nin 2009 yılındaki 172 hastalık serisinde hastaların altıncı aydaki ortalama VKİ'nin ameliyat öncesi değer olan 38,5 tan 34,5 e gerilediği saptanmıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi mortalite oranı sıfır olarak bulunmuştur. Ek olarak çalışmadaki diyabetik hastaların % 60,7 oranında ilaçsız glisemi kontrolü sağlanmıştır. Yine bizim çalışmamızda da ameliyat sonrasında açlık glukoz ve insülin değerlerinin ameliyat öncesi değerlerine göre düştüğü görülmektedir.

Boza ve ark. (104)'nin 2011 yılındaki çalışmasında ise 199 hastalık seride mortalite izlenmemişken hastanede kalış süresi bizim çalışmamıza benzer şekilde 1,8 gün olarak bulunmuştur.

LAGB'nin kısa, orta ve uzun vadeli sonuçlarının, kilo kaybı açısından başarılı olması obezite ameliyatları seçenekleri arasında yerini almasını sağlamıştır. Ne yazık ki, uzun dönemde karşılaşılan yüksek komplikasyon oranları ve ikinci operasyona gereksinimin artması, kilo kaybındaki başarısına gölge düşürmeye başlamıştır. Ancak, LAGB uygulamasında, uzun dönemde poş dilatasyonuna bağlı tekrar kilo alma, bant

kayması, özefajit, bant migrasyonu gibi komplikasyonların %50 ye ulaşması ve tekrar opere edilme oranlarının % 30'un üzerinde olması, operasyonun popülaritesinin azalmasına neden olmakta ve gastrik bantlama için seçilecek hasta popülasyonunda daha dikkatli davranılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bizim çalışmamızda ise, ayarlanabilir gastrik bant uygulanan hastalarda kilo kaybı erken dönem sonuçları literatür ile benzer sonuçlar göstermektedir. Morbidite oranı ise, %6,6 olarak saptanmıştır. Altı aylık takipte morbiditenin düşük izlenmesine rağmen uzun dönem takip olanağımızın olmaması nedeniyle ileride oluşabilecek komplikasyonları değerlendirmemiz mümkün olmamıştır. Literatür de göz önüne alındığında, uzun süreli takip gerekliliği ortadadır.

Apelin insan dokularında da yaygın olarak eksprese edilen sığır midesinden izole edilmiş bir peptittir (105, 106). Heinonen ve ark. (107) 2005 yılındaki araştırmasında obez hastalarda plazma bazal apelin değerini belirgin olarak daha yüksek bulmuşlar ve apelin değerlerinin VKİ ile korele olduğunu göstermişlerdir. Bu yüzden obez hastalarda artmış olan apelin seviyesi, apelinin tokluk üzerinde etkisi olduğunu düşündürmektir. Ancak bizim çalışmamızda apelin değerleri ile VKİ arasında belirgin bir korelasyon izlenmedi. Heinonen ve ark. (107) aynı çalışmada kontrol grubundaki hastalar için apelin değerlerini 174 ± 14 pg/ml, obez hastalar için 736 ± 50 pg/ml bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise obez hastalar için ortalama apelin değeri 382 ± 73 pg/ml olarak bulunmuştur. Bu farklılık muhtemelen iki çalışmada kullanılan kitlerin farklı olmasından kaynaklanmaktadır.

Soriguer ve ark. (108)'nın çalışmasında morbid obez hastalarda plazma apelin düzeylerinin serum trigliserit ve glukoz değerleri ile belirgin şekilde korele olduğu gösterilmiştir. Boucher ve ark. (109) insanlarda ve sıçanlarda apelinin insülin tarafından artırıldığını saptamışlar ve obezlerde de aynı mRNA'nın yüksek olduğunu keşfetmişlerdir. Apelin hem glukoz hemostazının düzenlenmesinde hem de obezitede rol oynamaktadır (109-112). Soriguer ve ark. (108) apelinin sadece obezitenin değil diyabetin de patogenezinde rol oynadığını öne sürmektedir. Sunter ve ark. (113)'nın çalışması apelinin kemirgenlerde su içme isteğini artırdığı, gıda alımını ise azalttığını göstermiştir.

Soriguer ve ark. (108) 2009 yılındaki çalışmalarında bariyatrik cerrahi sonrası apelin seviyesinin belirgin şekilde düştüğünü ancak diyabeti olmayan hastalarda bu

düşüşün anlamlı olmadığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda böyle bir ayrım yapılmamış olmakla birlikte ameliyat sonrası apelin seviyesinde anlamlı düşme saptandı.

Visfatin insülin reseptörüne bağlanarak insülini taklit eden, metabolik sendromun gelişmesinde rol oynayan, obezitede hem insanlarda hem de hayvanlarda arttığı gösterilmiş, adipositlerden salgılanan endojen bir peptittir (42, 114). Ancak literatürde visfatin ile metabolik sendrom arasındaki bu ilişkiyi yıkan çalışmalar da mevcuttur (115). Haider ve ark. (116)'nın 2006 yılındaki çalışmasında belirttiği üzere visfatin seviyesi obez hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda RYGBP ve LAGB sonrası visfatin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. Ancak iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Haider ve ark. (116)'nın çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da visfatin seviyelerinde ameliyat sonrası düşüş HOMA-IR ile korele bulunmuştur. Ancak bizim çalışmamızda VKİ ile belirgin bir korelasyon saptanamazken Haider ve ark. (116)'nın çalışmasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bariyatrik cerrahi sonrası visfatin değerlerindeki düşüşü inceleyen ve 1 yıldan uzun süren çalışmalarda sadece visfatin değil aynı zamanda diğer adipokinlerin de HOMA-IR ile korele olmadığı saptanmıştır (117-119). Düşük kalorili diyet sonrası visfatin değerlerindeki azalma bariyatrik cerrahi sonrası visfatin değerlerindeki azalmadan daha belirgin olarak bulunmuştur (120, 121).

Fuentes ve ark. (122)'nin 2007 tarihli çalışmasında morbid obez hastalarda RYGBP sonrası visfatin değerlerinde azalma görülmezken tam tersine artış olduğu izlenmiştir. Benzer şekilde Krzyzanowska ve ark. (123)'nin 2006 tarihli çalışmasından elde edilen sonuçlar gastropласти ameliyatı sonrası aşırı kilo kaybına visfatin değerlerinin artarak eşlik ettiğini göstermiştir.

Resistin kemirgenlerde sadece adipositlerden salgılanan, obez hayvanlarda artmış seviyelerde saptanan, diyabet ilaçları ile salınımı değişebilen ve karaciğerde glukoz üretim düzenini bozarak insülin direncine neden olan bir peptit iken insanlarda diğer dokularda adipositlerden daha fazla salınırlar. Literatürde insan resistini'nin insülin direnci ve obezite ile olan ilişkisini gösteren yayınların (39, 124) yanı sıra bu ilişkinin olmadığını gösterir yayınlar da mevcuttur (125, 126).

Zou ve ark. (127)'nin 2005 yılındaki çalışmasında resistinin obezite ile ilişkisi olmadığı öne sürülürken Pagano ve ark. (128) tarafından 2005 yılında yapılan araştırmada ise resistin ile VKİ arasında belirgin korelasyon saptanmıştır. Degawa-Yamauchi ve ark. (129) tarafından yapılan çalışmada da VKİ ile resistin seviyesi arasında benzer korelasyon saptanmışken Stejskal ve ark. (130) tarafından yapılan 12 diyabetik hastanın da katıldığı bir araştırmada ise VKİ ile resistin seviyesi arasında korelasyon saptanmamıştır. Whitson ve ark. (131)'nin 2007 yılındaki çalışmasında bariyatrik cerrahi sonrası diyabeti olmayan hastalarda resistin seviyesinde artış gözlenirken diyabetik hastalarda gözlenmemektedir. Moschen ve ark. (132)'nin çalışmasında ise LAGB sonrası altıncı ayda serum resistin seviyelerinde artış gözlenmiştir. Ancak bir yıllık takip sonrası belirgin bir düşme izlenmiştir. Bizim çalışmamızda gerek LAGB gerekse RYGBP grubunda cerrahi sonrası resistin seviyesinde belirgin düşüş olmakla beraber istatistiksel olarak her iki grup arasında fark yoktur.

Obezite insülin direnci ile, insülin direnci de vücut ağırlığı ile korelasyon göstermektedir (133-135). HOMA-IR VKİ ile belirgin ilişki gösteren insülin direncinin ölçülmesinde standardize edilmiş bir yöntemdir (90). Ballantyne ve ark. (90)'nin 2009 yılındaki çalışmasında da olduğu gibi bizim çalışmamızda da LAGB ve RYGBP grupları arasında ameliyat öncesi demografik özellikler açısından anlamlı farklılık yoktu. Ancak Ballantyne ve ark. (90) ameliyat sonrası HOMA-IR değişimi açısından RYGBP, LAGB'den daha üstün saptanırken çalışmamız da iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ballantyne ve ark. (136)'nin 2006'da yaptıkları çalışmalarında ise HOMA-IR'nin düşüşünde kalori kısıtlamasının önemli bir rol oynadığı öne sürülmektedir ve bizim çalışmamıza benzer şekilde iki grup arasında HOMA-IR değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ballantyne ve ark. (90)'nin 2009 yılındaki araştırmasındaki bu farklılık "LAGB operasyonu ile yapılan modifikasyona insan metabolizması uzun vadede uyum mu sağlıyor?" sorusunu akla getirmektedir. Obezite cerrahisinde, hastanın beslenme miktarını azaltmak amacıyla uygulanan RYGBP ve LAGB ameliyatları, son zamanlarda araştırmacılar tarafından sıkça kıyaslanmıştır. Bizim çalışmamızda resistin, apelin ve visfatin peptitlerinden elde edilen verilere göre RYGBP ve LAGB'nin bu peptidler üzerine etkisi benzer saptanmışken diğer araştırmacıların çalışmasında RYGBP LAGB'den daha etkili bulunmuştur (136-138).

SONUÇLAR

Morbid obezite tanısı ile İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda Roux – en – Y Gastrik Bypass (RYGBP) ve Laparoskopik Ayarlanabilir Gastrik Bant (LAGB) ameliyatı uygulanan, yaş, cinsiyet ve ameliyat öncesi vücut kitle indeksi açısından fark saptanmayan hastaların değerlendirildiği çalışmada elde edilen sonuçlar ortaya konuldu.

LAGB ameliyatı yapılan hastalarda hastanede kalış süresi RYGBP grubuna göre daha az olarak saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Ameliyat sonrası altıncı ayda RYGBP grubunda kilo verme oranı daha yüksek iken istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Altı aylık takipte, RYGBP grubunda LAGB grubuna göre morbidite daha fazla görüldü.

Her iki hasta grubunda da ölüm olmadı.

Her iki hasta grubunda ameliyat sonrası altıncı ayda resistin, apelin ve visfatin düzeylerinde ameliyat öncesi değerlere göre belirgin azalma gözlemlendi.

İki grupta resistin, apelin ve visfatin peptitlerinin düzeyleri açısından istatistiksel olarak ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası anlamlı fark saptanmadı.

KAYNAKLAR

1. Bray GA. Classification and evaluation of the obesities. Med Clin North Am 1989;73:161-184.
2. Ersöz Gülçelik N, Gürlek A, Usman A. Obezitenin Medikal Tedavisi. Hacettepe Tıp Dergisi 2007;38:212-217.
3. Visscher TL, Seidell JC. The public health impact of obesity. Annu Rev Public Health 2001;22:355-375.
4. Seki Y, Kasama K. Current status of laparoscopic bariatric surgery. Surg Technol Int 2010;20:139-144.
5. obesity. Random House, Inc.; Available from:
<http://dictionary.reference.com/browse/obesity>, [23/01/2012].
6. Gibson RS. Principles of Nutritional Assessment. Oxford: Oxford University Press; 1990.
7. Gibson RS. Anthropometric assesment of body size. eds. Principles of nutritional assessment. New York: Oxford University Press; 1990. p.259-262.
8. Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Am J Clin Nutr 1992; 55:615S-619S.
9. Jacobs DO, Robinson MK. Morbid Obesity and Operations for Morbid Obesity. In: R Maingot, M Zinner, SW Ashley, eds. Maingot's abdominal operations. 11th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2007. p.455.
10. Prevalence of obesity, BMI $\geq$ 30. Available from:
http://apps.who.int/gho/indicatorregistry/App_Main/view_indicator.aspx?iid=2389, [23/01/2012].
11. James PT, Leach R, Kalamara E, et al. The worldwide obesity epidemic. Obes Res 2001;9 Suppl 4:228S-233S.

12. Gibson RS. Evaluation of anthropometric indices. eds. Principles of nutritional assessment. New York: Oxford University Press; 1990. p.347-360.
13. Klein S, Romijn JA. Obesity. In: H Kronenberg, RH Williams, eds. Williams textbook of endocrinology. 11th ed. Philadelphia, Pa.; Edinburgh: Saunders Elsevier; 2008. p.1564.
14. Parker EM. The role of central neuropeptide, neurotransmitter and hormonal systems in the regulation of body weight. *Neurotransmissions* 1999;15:3-11.
15. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 1999;282:1568-1575.
16. Adan RA, Gispen WH. Brain melanocortin receptors: from cloning to function. *Peptides* 1997;18:1279-1287.
17. Lambert PD, Couceyro PR, McGirr KM, et al. CART peptides in the central control of feeding and interactions with neuropeptide Y. *Synapse* 1998;29:293-298.
18. Chiesi M, Huppertz C, Hofbauer KG. Pharmacotherapy of obesity: targets and perspectives. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22:247-254.
19. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-660.
20. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, et al. Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol* 2004;25:27-68.
21. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2988.
22. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005;85:495-522.
23. Aydin S, Ozkan Y, Kumru S. Ghrelin is present in human colostrum, transitional and mature milk. *Peptides* 2006;27:878-882.
24. Aydin S, Ozercan IH, Geckil H, et al. Ghrelin is present in teeth. *J Biochem Mol Biol* 2007;40:368-372.
25. Henson MC, Castracane VD. Leptin in pregnancy: an update. *Biol Reprod* 2006;74:218-229.

26. Chehab FF, Qiu J, Mounzih K, et al. Leptin and Reproduction. *Nutr Rev* 2002;60:39-46.
27. Smart D, Jerman J. The physiology and pharmacology of the orexins. *Pharmacol Ther* 2002;94:51-61.
28. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998;92:573-585.
29. Yokobori E, Kojima K, Azuma M, et al. Stimulatory effect of intracerebroventricular administration of orexin A on food intake in the zebrafish, *Danio rerio*. *Peptides* 2011;32:1357-1362.
30. Kokot F, Ficek R. Effects of neuropeptide Y on appetite. *Miner Electrolyte Metab* 1999;25:303-305.
31. Plata-Salaman CR. Immunoregulators in the nervous system. *Neurosci Biobehav Rev* 1991;15:185-215.
32. Ran J, Hirano T, Fukui T, et al. Angiotensin II infusion decreases plasma adiponectin level via its type 1 receptor in rats: an implication for hypertension-related insulin resistance. *Metabolism* 2006;55:478-488.
33. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006;6:772-783.
34. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002;8:731-737.
35. Beltowski J. Adiponectin and resistin-new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit* 2003;9:55-61.
36. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997;387:903-908.
37. Beltowski J. Apelin and visfatin: unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit* 2006;12:112-119.
38. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept* 2001;99:87-92.

39. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-312.
40. Wasim H, Al-Daghri NM, Chetty R, et al. Relationship of serum adiponectin and resistin to glucose intolerance and fat topography in South-Asians. *Cardiovasc Diabetol* 2006;5:10.
41. Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm* 2006;74:443-477.
42. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307:426-430.
43. Kushner RF, Roth JL. Assessment of the obese patient. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:915-933.
44. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med* 2002;346:591-602.
45. Eknayan G. Adolphe Quetelet (1796-1874)--the average man and indices of obesity. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:47-51.
46. Nassif NA, Pekmezci M, Pashos G, et al. Osseous remodeling after femoral head-neck junction osteochondroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:511-518.
47. Pekmezci M, Berven SH, Hu SS, et al. The factors that play a role in the decision-making process of adult deformity patients. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34:813-817.
48. Gültekin H, Şah S. Orexins (hypocretins): Novel target molecules in obesity treatment. *Genel Tip Derg* 2005;15:85-90.
49. Saribeyoglu K, Pekmezci S, Korman U, et al. Selective laparoscopic adhesiolysis in the management of acute and chronic recurrent adhesive bowel obstruction. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2008;14:28-33.
50. Cakiroglu D, Pekmezci D, Meral Y, et al. Trombiculidae larvae (*Neotrombicula autumnalis*) infestation in a Little Bittern (*Ixobrychus minutus*) in Turkey. *Parasitol Res* 2008;102:1077-1079.
51. Van Itallie TB. Health implications of overweight and obesity in the United States. *Ann Intern Med* 1985;103:983-988.

52. Wadden TAB. Very low calorie diets. In: CG Fairburn, KD Brownell, eds. *Eating disorders and obesity : a comprehensive handbook*. New York: Guilford Press; 2002. p.534-538.
53. Mustajoki P, Pekkarinen T. Very low energy diets in the treatment of obesity. *Obes Rev* 2001;2:61-72.
54. Pate RR. Physical activity and health: dose-response issues. *Res Q Exerc Sport* 1995;66:313-317.
55. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995;273:402-407.
56. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:498-504.
57. Wing RR, Blair E, Marcus M, et al. Year-long weight loss treatment for obese patients with type II diabetes: does including an intermittent very-low-calorie diet improve outcome? *Am J Med* 1994;97:354-362.
58. Wadden TA, Foster GD, Letizia KA. One-year behavioral treatment of obesity: comparison of moderate and severe caloric restriction and the effects of weight maintenance therapy. *J Consult Clin Psychol* 1994;62:165-171.
59. Bray GA. Use and abuse of appetite-suppressant drugs in the treatment of obesity. *Ann Intern Med* 1993;119:707-713.
60. Buckett WR, Thomas PC, Luscombe GP. The pharmacology of sibutramine hydrochloride (BTS 54 524), a new antidepressant which induces rapid noradrenergic down-regulation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1988;12:575-584.
61. Kunos G, Batkai S. Novel physiologic functions of endocannabinoids as revealed through the use of mutant mice. *Neurochem Res* 2001;26:1015-1021.
62. Armstrong HE, Galka A, Lin LS, et al. Substituted acyclic sulfonamides as human cannabinoid-1 receptor inverse agonists. *Bioorg Med Chem Lett* 2007;17:2184-2187.

63. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, 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.
64. Atkinson RL, Hubbard VS. Report on the NIH Workshop on Pharmacologic Treatment of Obesity. *Am J Clin Nutr* 1994;60:153-156.
65. Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Am J Clin Nutr* 1992;55:615-619.
66. Korenkov M, Sauerland S, Junginger T. Surgery for obesity. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:679-683.
67. Kremen AJ, Linner JH, Nelson CH. An experimental evaluation of the nutritional importance of proximal and distal small intestine. *Ann Surg* 1954;140:439-448.
68. Mason EE, Ito C. Gastric bypass. *Ann Surg* 1969;170:329-339.
69. Printen KJ, Mason EE. Gastric surgery for relief of morbid obesity. *Arch Surg* 1973;106:428-431.
70. Cadiere GB, Bruyns J, Himpens J, et al. Laparoscopic gastroplasty for morbid obesity. *Br J Surg* 1994;81:1524.
71. Belachew M, Legrand MJ, Defechereux TH, et al. Laparoscopic adjustable silicone gastric banding in the treatment of morbid obesity. A preliminary report. *Surg Endosc* 1994;8:1354-1356.
72. Mason EE. Vertical banded gastroplasty for obesity. *Arch Surg* 1982;117:701-706.
73. Hess DW, Hess DS. Laparoscopic Vertical Banded Gastroplasty with Complete Transection of the Staple-Line. *Obes Surg* 1994;4:44-46.
74. Ohta M, Kai S, Hirashita T, et al. Current status of laparoscopic bariatric surgery. *Nihon Rinsho* 2010;68:1345-1348.
75. Hutter MM, Schirmer BD, Jones DB, et al. First report from the American College of Surgeons Bariatric Surgery Center Network: laparoscopic sleeve gastrectomy has morbidity and effectiveness positioned between the band and the bypass. *Ann Surg* 2011;254:410-420.

76. Kuzmak LI, Rickert RR. Pathologic Changes in the Stomach at the Site of Silicone Gastric Banding. *Obes Surg* 1991;1:63-68.
77. Forsell P, Hallberg D, Hellers G. Gastric Banding for Morbid Obesity: Initial Experience with a New Adjustable Band. *Obes Surg* 1993;3:369-374.
78. Scopinaro N, Giametta E, Friedman D. Biliopancreatic diversion for obesity. *Problems In General Surgery* 1992;9:298.
79. Anthone GJ, Lord RV, DeMeester TR, et al. The duodenal switch operation for the treatment of morbid obesity. *Ann Surg* 2003;238:618-627.
80. Kim WW, Gagner M, Kini S, et al. Laparoscopic vs. open biliopancreatic diversion with duodenal switch: a comparative study. *J Gastrointest Surg* 2003;7:552-557.
81. Tessier DJ, Eagon JC. Surgical management of morbid obesity. *Curr Probl Surg* 2008;45:68-137.
82. Zengin K, Sen B, Ozben V, et al. Detachment of the connecting tube from the port and migration into jejunal wall. *Obes Surg* 2006;16:206-207.
83. Taskin M, Zengin K, Unal E. Intraluminal duodenal obstruction by a gastric band following erosion. *Obes Surg* 2001;11:90-92.
84. Poulouse BK, Griffin MR, Moore DE, et al. Risk factors for post-operative mortality in bariatric surgery. *J Surg Res* 2005;127:1-7.
85. Himsworth HP. Management of Diabetes Mellitus. *Br Med J* 1936;2:137-141.
86. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
87. Krssak M, Falk Petersen K, Dresner A, et al. Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a ¹H NMR spectroscopy study. *Diabetologia* 1999;42:113-116.
88. Puigserver P, Spiegelman BM. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha (PGC-1 alpha): transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocr Rev* 2003;24:78-90.
89. Buse JB, Polonsky KS, Burant CF. Type 2 Diabetes Mellitus. In: S Melmed, RH Williams, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12 ed. Philadelphia: Elsevier, Saunders; 2011. p.1384.

90. Ballantyne GH, Wasielewski A, Saunders JK. The surgical treatment of type II diabetes mellitus: changes in HOMA Insulin resistance in the first year following laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (LRYGB) and laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB). *Obes Surg* 2009;19:1297-1303.
91. Fischer JE, Yorgancı K. Morbid Obezite. In: JE Fischer, FW LoGerfo, JM Seeger, MP Callery, GP Clagett, DB Jones, MM Özmen, Y Erbil, E Dilektasli, M Aksoy, eds. *Mastery of Surgery*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2011. p.962.
92. Dumon KR, Murayama KM. Bariatric surgery outcomes. *Surg Clin North Am* 2011;91:1313-1338.
93. Jones DB, Schneider BE, Yorgancı K. Morbid Obezitenin Cerrahi Tedavisi. In: JE Fischer, FW LoGerfo, JM Seeger, MP Callery, GP Clagett, DB Jones, MM Özmen, Y Erbil, E Dilektasli, M Aksoy, eds. *Mastery of Surgery*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2011.
94. Fobi MA, Lee H, Holness R, et al. Gastric bypass operation for obesity. *World J Surg* 1998;22:925-935.
95. MacLean LD, Rhode BM, Nohr CW. Late outcome of isolated gastric bypass. *Ann Surg* 2000;231:524-528.
96. Sugerman HJ, Londrey GL, Kellum JM, et al. Weight loss with vertical banded gastroplasty and Roux-Y gastric bypass for morbid obesity with selective versus random assignment. *Am J Surg* 1989;157:93-102.
97. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* 1995;222:339-350.
98. Griffen WO, Jr., Bivins BA, Bell RM, et al. Gastric bypass for morbid obesity. *World J Surg* 1981;5:817-822.
99. Wittgrove AC, Clark. GW, Tremblay LJ. Laparoscopic Gastric Bypass, Roux-en-Y: Preliminary Report of Five Cases. *Obes Surg* 1994;4:353-357.
100. Schauer PR, Ikramuddin S, Gourash W, et al. Outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg* 2000;232:515-529.

101. Van Nieuwenhove Y, Ceelen W, Stockman A, et al. Long-term results of a prospective study on laparoscopic adjustable gastric banding for morbid obesity. *Obes Surg* 2011;21:582-587.
102. Polat F, Poyck PP, Dickhoff C, et al. Outcome of 232 morbidly obese patients treated with laparoscopic adjustable gastric banding between 1995-2003. *Dig Surg* 2010;27:397-402.
103. Ji XR, Chen DL, Hu XG, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding in the treatment of obesity: analysis of 172 cases. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2009;12:551-553.
104. Boza C, Gamboa C, Perez G, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB): surgical results and 5-year follow-up. *Surg Endosc* 2011;25:292-297.
105. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;251:471-476.
106. De Falco M, De Luca L, Onori N, et al. Apelin expression in normal human tissues. *In Vivo* 2002;16:333-336.
107. Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, et al. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept* 2005;130:7-13.
108. Soriguer F, Garrido-Sanchez L, Garcia-Serrano S, et al. Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Obes Surg* 2009;19:1574-1580.
109. Boucher J, Masri B, Daviaud D, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005;146:1764-1771.
110. Castan-Laurell I, Vitkova M, Daviaud D, et al. Effect of hypocaloric diet-induced weight loss in obese women on plasma apelin and adipose tissue expression of apelin and APJ. *Eur J Endocrinol* 2008;158:905-910.
111. Sorhede Winzell M, Magnusson C, Ahren B. The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regul Pept* 2005;131:12-17.

112. Li L, Yang G, Li Q, et al. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:544-548.
113. Sunter D, Hewson AK, Dickson SL. Intracerebroventricular injection of apelin-13 reduces food intake in the rat. *Neurosci Lett* 2003;353:1-4.
114. Berndt J, Kloting N, Kralisch S, et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005;54:2911-2916.
115. Kloting N, Kloting I. Visfatin: Gene expression in isolated adipocytes and sequence analysis in obese WOKW rats compared with lean control rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;332:1070-1072.
116. Haider DG, Schindler K, Schaller G, et al. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1578-1581.
117. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3815-3819.
118. Havel PJ. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes* 2004;53 (Suppl 1):143-151.
119. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, et al. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 2004;40:46-54.
120. Manco M, Fernandez-Real JM, Equitani F, et al. Effect of massive weight loss on inflammatory adipocytokines and the innate immune system in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:483-490.
121. De Luis DA, Gonzalez Sagrado M, Conde R, et al. Effect of a hypocaloric diet on serum visfatin in obese non-diabetic patients. *Nutrition* 2008;24:517-521.
122. Garcia-Fuentes E, Garcia-Almeida JM, Garcia-Arnes J, et al. Plasma visfatin concentrations in severely obese subjects are increased after intestinal bypass. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:2391-2395.
123. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Krugluger W, et al. Increase in visfatin after weight loss induced by gastroplastic surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:1886-1889.

124. Stepan CM, Lazar MA. The current biology of resistin. *J Intern Med* 2004;255:439-447.
125. Pfutzner A, Langenfeld M, Kunt T, et al. Evaluation of human resistin assays with serum from patients with type 2 diabetes and different degrees of insulin resistance. *Clin Lab* 2003;49:571-576.
126. Iqbal N, Seshadri P, Stern L, et al. Serum resistin is not associated with obesity or insulin resistance in humans. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005;9:161-165.
127. Zou CC, Liang L, Hong F, et al. Serum adiponectin, resistin levels and non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Endocr J* 2005;52:519-524.
128. Pagano C, Marin O, Calcagno A, et al. Increased serum resistin in adults with prader-willi syndrome is related to obesity and not to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4335-4340.
129. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5452-5455.
130. Stejskal D, Adamovska S, Bartek J, et al. Resistin - concentrations in persons with type 2 diabetes mellitus and in individuals with acute inflammatory disease. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2003;147:63-69.
131. Whitson BA, Leslie DB, Kellogg TA, et al. Adipokine response in diabetics and nondiabetics following the Roux-en-Y gastric bypass: a preliminary study. *J Surg Res* 2007;142:295-300.
132. Moschen AR, Molnar C, Wolf AM, et al. Effects of weight loss induced by bariatric surgery on hepatic adipocytokine expression. *J Hepatol* 2009;51:765-777.
133. Turkoglu C, Duman BS, Gunay D, et al. Effect of abdominal obesity on insulin resistance and the components of the metabolic syndrome: evidence supporting obesity as the central feature. *Obes Surg* 2003;13:699-705.
134. Wing RR, Jeffery RW. Effect of modest weight loss on changes in cardiovascular risk factors: are there differences between men and women or between weight loss and maintenance? *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19:67-73.

135. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:397-415.
136. Ballantyne GH, Farkas D, Laker S, et al. Short-term changes in insulin resistance following weight loss surgery for morbid obesity: laparoscopic adjustable gastric banding versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2006;16:1189-1197.
137. Garb J, Welch G, Zagarins S, et al. Bariatric surgery for the treatment of morbid obesity: a meta-analysis of weight loss outcomes for laparoscopic adjustable gastric banding and laparoscopic gastric bypass. *Obes Surg* 2009;19:1447-1455.
138. Franco JV, Ruiz PA, Palermo M, et al. A review of studies comparing three laparoscopic procedures in bariatric surgery: sleeve gastrectomy, Roux-en-Y gastric bypass and adjustable gastric banding. *Obes Surg* 2011;21:1458-1468.