



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL FATİH SULTAN MEHMET EğTİM VE ARAşTIRMA**  
**HASTANESİ**

**GENEL CERRAHİ KLİNİğİ**

**LAPAROSKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİ SONRASI**  
**FARKLI DOZLARDA URSODEOKSİKOLİK ASİT**  
**KULLANIMININ SAFRA TAşI OLUşUMUNA ETKİSİ**

**Dr. Ahmet ÇAKMAK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL – 2021**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA**  
**HASTANESİ**

**GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

**LAPAROSKOPIK SLEEVE GASTREKTOMİ SONRASI**  
**FARKLI DOZLARDA URSODEOKSİKOLİK ASİT**  
**KULLANIMININ SAFRA TAŞI OLUŞUMUNA ETKİSİ**

**Dr. Ahmet ÇAKMAK**

**Tez Danışmanları**

**Prof. Dr. Kemal MEMİŞOĞLU**

**Uzm. Dr. Mehmet Mahir FERSAHOĞLU**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL – 2021**

## TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince her türlü desteğini benden esirgemeyen hocalarım olan Doç. Dr. Aziz Bora Karip, Doç. Dr. Ender Onur, Doç. Dr. Birol Ağca, Prof. Dr. Bülent Kaya, Doç. Dr. İbrahim Aydın, Doç. Dr. Turgut Dönmez'e;

Eğitimim sürecinde ve tez çalışmalarımda hep yanımda olan, bilgi ve becerilerinden faydalandığım tez danışmanım Prof. Dr. Kemal Memişoğlu'na ve Op. Dr. Mehmet Mahir Fersahoğlu'na;

Eğitimimde katkıları bulunan Op. Dr. Mehmet Timuçin Aydın, Op. Dr. Mehmet Okuducu, Op. Dr. Nuriye Esen Bulut, Op. Dr. Ayşe Tuba Fersahoğlu, Op. Dr. Yetkin Özcabı, Op. Dr. Ahmet Yalın İşcan, Op. Dr. Hüseyin Çiyiltepe, Op. Dr. Zuhale Demirhan Yananlı, Op. Dr. Atilla Çakmak, Op. Dr. Hamit Kafkas Çelik, Op. Dr. Orhan Aras, Op. Dr. Fatih Kılıç, Op. Dr. Yasin Güneş, Op. Dr. İksan Taşdelen, Op. Dr. Cihan Şahan'a;

Asistan arkadaşlarım, Dr. Anıl Ergin, Dr. Haşim Furkan Güllü, Dr. Ali Cihan Bilgili, Dr. Ahmet Başak, Dr. Emre Teke, Dr. Erdem Durum, Dr. Berk Topaloğlu, Dr. Anıl Bayram, Dr. Mustafa Ağar, Dr. Hüseyin Şahinoğulları, Dr. Bedirhan Çoruhlu'ya;

Tüm servis, endoskopi, ameliyathane hemşire ve personeline;

Asistanlık hayatım süresince her zaman yanımda olan aileme;

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

## İÇİNDEKİLER

|                       |      |
|-----------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....         | i    |
| İÇİNDEKİLER .....     | ii   |
| KISALTMALAR .....     | iii  |
| TABLO LİSTESİ.....    | v    |
| ŞEKİL LİSTESİ.....    | vi   |
| ÖZET.....             | vii  |
| ABSTRACT.....         | viii |
| GİRİŞ VE AMAÇ .....   | 1    |
| GENEL BİLGİLER .....  | 3    |
| GEREÇ VE YÖNTEM ..... | 35   |
| BULGULAR.....         | 36   |
| TARTIŞMA .....        | 39   |
| SONUÇ .....           | 41   |
| KAYNAKÇA.....         | 42   |

## KISALTMALAR

**AACE:** Amerikan Klinik Endokrinoloji Derneği

**ACC:** Amerikan Kardiyoloji Koleji

**AHA:** Amerikan Kalp Derneği

**ALT:** Alanin Aminotransferaz

**ASMBS:** Amerikan Metabolik ve Bariatrik Cerrahi Derneği

**AST:** Aspartat Aminotransferaz

**BKİ:** Beden Kitle İndeksi

**BPD / DS:** Biliopankreatik Diversiyon ve Duodenal Switch

**BT:** Bilgisayarlı Tomografi

**CDC:** ABD Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi

**DKK:** Deri Kıvrım Kalınlığı

**DM:** Diabetes Mellitus

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**DXA:** Çift Enerjili X-Ray Absorpsiyometri

**EWL:** Excess Weight Loss (Fazla Kilo Kaybı Yüzdesi)

**GGT:** Gama Glutamil Transferaz

**GIP:** Gastrik İnhibitör Peptit

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

**GÖRH:** Gastroözefageal Reflü Hastalığı

**HDL:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein

**HT:** Hipertansiyon

**İBH:** İnflamatuvar Barsak Hastalığı

**KL:** Kolelitiazis

**LAGB:** Laparoskopik Ayarlanabilir Gastrik Band

**LDL:** Düşük Dansiteli Lipoprotein

**LSG:** Laparoskopik Sleeve Gastrektomi

**MÖ:** Milattan Önce

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**MS:** Metabolik Sendrom

**NASH:** Non-Alkolik Steatohepatit

**NIH:** Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü

**OSAS:** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

**PKOS:** Polikistik Over Sendromu

**PYY:** Peptit YY

**RYGB:** Roux and Y Gastrik Bypass

**TNSA:** Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması

**TOS:** Obezite Derneği

**TPN:** Total Parenteral Nutrisyon

**TURDEP:** Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması

**TWL:** Total Weight Loss (Total Kilo Kaybı Yüzdesi)

**UDCA:** Ursodeoksikolik Asit

**US:** Ultrason

**VLDL:** Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

## **TABLO LİSTESİ**

**Tablo 1:** Safra kesesi ve karaciğer safrasının bileşeni.

**Tablo 2:** Beden kitle indeksi'ne göre obezite sınıflaması.

**Tablo 3:** National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) Metabolik Sendrom Kriterleri.

**Tablo 4:** Tanımlayıcı özelliklere göre Ursodeoksikolik Asit alma durumlarının değerlendirilmesi.

**Tablo 5:** Ursodeoksikolik Asit alma durumuna göre EWL, TWL, kolesterol ve trigliserit farklarının değerlendirilmesi.

**Tablo 6:** Ursodeoksikolik Asit alma durumuna göre Ultrason sonuçlarının değerlendirilmesi.

## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1:</b> Safra kesesi ve safra yolları anatomisi .....                                                                 | 5  |
| <b>Şekil 2:</b> Karaciğerden safra yapımını, safra kesesi kasılmasını ve Oddi sfinkterinin gevşemesini uyaran faktörler. .... | 8  |
| <b>Şekil3:</b> Safra taşlarının kesitsel görünümü.....                                                                        | 9  |
| <b>Şekil 4:</b> Erişkinlerde bel çevresi ölçümü için ölçüm bandının pozisyonu.....                                            | 14 |
| <b>Şekil 5:</b> Obezite ve pek çok farklı sistemi, organı ve dokuyu etkileyen komorbiditeleri.....                            | 17 |
| <b>Şekil 6:</b> Sleeve gastrektomi operasyonu illüstrasyonu.. ....                                                            | 21 |



## ÖZET

**Amaç:** Laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG) sonrası safra taşlarının önlenmesinde 6 ay süreyle farklı dozlarda Ursodeoksikolik asit (UDCA) kullanımının 6. ve 12. aylarda safra taşı oluşumu üzerine olan etkilerini değerlendirmek.

**Metod:** Morbid obezite nedeniyle LSG uygulanan 18 - 65 yaş arası 60 hastaya ait veriler analiz edildi. Prospektif randomize kontrollü klinik çalışması olarak planlandı. 20' şer kişilik 3 grup oluşturuldu: LSG' den sonra UDCA ile profilaktik tedavi almayan Kontrol grubu; LSG' den sonra 6 ay boyunca UDCA 500 mg / gün tedavi alan Grup I ve LSG' den sonra 6 ay boyunca UDCA 1000 mg / gün tedavi alan Grup II. Hastaların demografik özellikleri, diyabet, hipertansiyon, ameliyat öncesi ve sonrası kolesterol ve trigliserit farkları, fazla kilo kaybı yüzdesi (Excess Weight Loss [%EWL]), total kilo kaybı yüzdesi (Total Weight Loss [%TWL]), beden kitle indeksi (BKİ), ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 6. ayda ve 12. ayda kolelitiazis (KL) oluşumuna yönelik batin Ultrasonu (US) verileri toplandı.

**Bulgular:** Olguların demografik verileri kıyaslandığında gruplar arasında yaş, cinsiyet, BKİ ve diyabet varlığı açısından fark yok iken, Grup I' de daha fazla oranda hipertansif hasta mevcuttu. Gruplar % EWL, % TWL, kolesterol ve trigliserid farkları açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Olguların 6. ay sonuçlarında Kontrol grubuna ait US sonuçlarında taş görülme oranı Grup II' den anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p:0,001$ ;  $p<0,01$ ). Kontrol grubu ile Grup I ( $p:0,149$ ); Grup I ile Grup II arasında ise ( $p: 0,066$ ) istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur.

Olguların 12. ay sonuçlarında Kontrol grubuna ait US sonuçlarında taş görülme oranı Grup I' den ve Grup II' ten anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,010$ ;  $p<0,05$ ); Grup I ile Grup II arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur.

**Sonuç:** Çalışmamız neticesinde LSG sonrası 500 mg / gün UDCA kullanımının 1. Yılda KL oluşumunu azaltmakta, 6. Ayda KL oluşumunu anlamlı olarak azaltmadığı saptandı. LSG sonrası 1000 mg / gün UDCA kullanımı ise 6. ve 12.

ayda KL oluşumunu anlamlı olarak azalttığı saptandı. Bu nedenle LSG sonrası hastalara 1000 mg / gün UDCA verilmesini önermekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Kolelitiazis, Laparoskopik Sleeve Gastrektomi, Ursodeoksikolik Asit.

## ABSTRACT

**Aim:** To evaluate the effects of using different doses of Ursodeoxycholic acid (UDCA) for 6 months on the formation of gallstones in the 6th and 12th months in the prevention of gallstones after laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG).

**Method:** Data of 60 patients aged between 18 - 65 years who underwent LSG due to morbid obesity were analyzed. It was planned as a prospective randomized controlled clinical study. Three groups were created and each contained 20 subjects: Group I, who did not receive prophylactic treatment with UCDA after LSG; Group II treated with UCDA 500 mg / day for 6 months after LSG and Group III treated with UCDA 1000 mg / day for 6 months after LSG. Patients' demographic characteristics, diabetes, hypertension, pre-and postoperative cholesterol and triglyceride differences, percentage of excess weight loss (% EWL), percentage of total weight loss (Total Weight Loss [% TWL]), Body Mass Index (BKİ) and abdominal ultrasound (US) data at before surgery, 6 months and 12 months after surgery (for occurrence of cholelithiasis) were collected.

**Results:** When the cases are compared according to demographic data; While there was no difference between the groups in terms of age, gender, body mass index and presence of diabetes; The number of hypertensive patients was higher in the Group I. Three groups; When compared in terms of % EWL, % TWL, cholesterol and triglyceride levels, there was no significant difference between the groups.

In the evaluation made in the 6th month; It was found that the rate of gallstones in the ultrasound results of the cases in the Control group was significantly

higher than the cases in the Group II. There was no statistically significant difference between the Control group and Group I, and between the Group I and Group II. In the evaluation made in the 12th month; The incidence of gallstones in the cases in the Control Group according to the ultrasound results was found to be significantly higher than the other two groups. There is no statistically significant difference between Group I and Group II.

**Conclusion:** As a result of our study, it was found that the use of 500 mg / day UDCA after LSG decreases the formation of CL at the 1st year and does not significantly reduce the formation of CL at the 6th month. UDCA use of 1000 mg / day after LSG significantly decreased the formation of CL at 6 and 12 months. Therefore, we recommend that patients be given UDCA 1000 mg / day after LSG.

**Keywords:** Cholelithiasis, Laparoscopic Sleeve Gastrectomy, Ursodeoxycholic Acid.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Kolelitiazis (KL) insidansı genel popülasyonda %5 civarında iken, obez popülasyonda, özellikle kadın hastalarda bu rakam %45' lere kadar çıkabilmektedir (1; 2; 3). Bariatrik yöntemlerin hastalarda safra taşı oluşumuna neden olduğu bugün bilinmektedir. Ek olarak, bariatrik yöntemler asemptomatik safra kesesi taşlarının semptomatik (biliyer kolik, kolesistit, kolanjit veya pankreatit gibi) hale gelmesine neden olabilirler (4).

Obezite, vücutta aşırı yağ birikimidir. Ortalama vücut ağırlığına sahip erkeklerde vücut yağı % 15 - 20, kadınlarda ise % 25 - 30 arasındadır. Vücut yağ yüzdesini belirlemek kolay olmadığı için obezite, aşırı yağdan daha çok aşırı kilo olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), fazla kiloluluk ve obezite tanımını beden kitle indeksine ( $BKİ = \text{Ağırlık [kg]} / \text{Boy [m}^2\text{]}$ ) dayanarak yapmaktadır. Buna göre; Fazla kiloluluk:  $BKİ = 25.0 - 29.9 \text{ kg / m}^2$  ve Obezite:  $BKİ \geq 30 \text{ kg / m}^2$  olarak kabul edilmektedir (5).  $30 - 34.9 \text{ kg / m}^2$  1. derece obezite,  $35 - 39.9 \text{ kg / m}^2$  2. derece obezite ve  $\geq 40 \text{ kg / m}^2$  3. derece yani morbid obezite olarak tanımlanmaktadır (5).

Hızlı kilo kaybı ile kolesterol metabolizmasında meydana gelen değişiklikler safradaki kolesterol konsantrasyonunu yükseltir. Çözünmemiş kolesterol, özellikle kalsiyum ve bilinmeyen bir mekanizmayla bariatrik cerrahi sonrası safrada 10 - 20 kat artan müsin (6) ile kolesterol kristal agregasyonunu uyaran bir glikoprotein eşliğinde kristalleşir (6; 7).

Safra kesesi taşlarının diyabet ve hipertansiyon gibi metabolik bozukluklar ile safranin kolesterol içeriğini arttıran etmenlerden biri olan östrojene bağlı olarak arttığı bildirilmiştir (8). Bu konuda yapılan çalışmalarda kronik hastalıkların varlığı ile safra kesesi taşı oluşumu arasındaki farklılık istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur (9; 10).

Değişik çalışmalarda değişik oranlar bildirilmiş olmakla beraber, 25 yaş üstü bireylerde diyabetik olanlarda diyabetik olmayanlara nispetle daha yüksek oranlarda (% 50 ile % 100 arası) safra taşı ile karşılaşıldığı gösterilmiştir (11; 12; 13). Feldman

ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabetik hastalarda safra taşı sıklığı % 25 olarak saptanmışken, non-diyabetik bireylerde safra taşı sıklığı otopsi çalışmalarında % 8 olarak bulunmuştur (14) .

Ursodeoksikolik asit (UDCA) ile hızlı kilo kaybı sonucunda oluşan KL' i medikal olarak önleme mümkün olabilmektedir. Oral yolla alındığında safranin akım hızını artırıp, litojenitesini azaltarak safra taşı oluşumunu önlediği bilinen bir sekonder safra asididir. Genellikle iyi tolere edilmekle birlikte sık görülen yan etkisi % 2 - 9 oranında ishaldir (15). UDCA' nın bariatrik cerrahi sonrası, 3 ila 6 ay boyunca kullanımı halinde 24 aya kadar KL oluşumunu etkili bir şekilde önlediği tespit edildi (Odds Ratio (OR) 0,43) (16). Ancak, bugüne dek yapılan tüm çalışmaların birincil bitiş noktası; US' da KL saptanması, taşların semptomatik olup olmadığı veya yapılan tıbbi müdahaleler idi. Daha önce yapılmış çalışmalara bakıldığında laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG) sonrası 300 mg / gün veya bir başka çalışmada 500 mg / gün UDCA vermenin KL oluşumunu anlamlı olarak azalttığı izlendi (17; 18). Ancak hiçbir çalışmada farklı dozlarının karşılaştırılması yapılmadığı gözlemlendi.

Bu çalışmada LSG sonrası safra taşlarının önlenmesinde 6 ay süreyle farklı dozlarda UDCA kullanımının 6. ve 12. aylarda safra taşı oluşumu üzerine olan etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### TARİHÇE

Safra kesesi ve safra yollarının betimlemeleri, Milattan Önce (MÖ) 2000'lerde Babilliler, MÖ 200'lerde ise Etrüskler'in eserlerinde bulunmuş ve dini ibadet ile ilişkilendirilmiştir (19).

Safra kesesi ve safra yolları hastalıkları antik çağlardan beri insanlarda kaydedilmiştir. MÖ 1500 civarında vefat etmiş Tebesli Prenses Amenemhat'ın mumyasına bakıldığında safra taşları bulunmuştur (19; 20). Bazı tarihçiler ise Büyük İskender'in vefatının akut bir safra kesesi iltihabı ile ilişkili olabileceğine inanmaktadır (19). Safra kesesinin varlığı ise ilk 5.yüzyılda not edilmiş olup, ancak yakın zamanlarda, özellikle son 200 yılda organın görevi ve ilgili hastalıkları kanıtlanmıştır (19; 20).

Rönesans döneminde safra taşlarına dair ilk açıklama ve tanımlamalar görülür (21). Bu durumun tarihte bu kadar geç belgelenmesi, eski insanların et içeren yiyecekleri az tüketmesi, tahıl ve sebze ağırlıklı beslenmesi sonucunda düşük safra taşı oranlarına sahip olmaları ile açıklanabilir (21). 1506 yılında Rum Ortodoks Patriği olan Anthonius Benevinius tarafından safra taşı ve taşların yol açtığı semptomlar arasında bağlantı kuran ilk kişi oldu (19). İsviçreli cerrah Ludwig Georg Courvoisier tarafından 1890'da birkaç hastayı inceledikten sonra Courvoisier kanununun temelini oluşturmuş olup, büyümüş, hassas olmayan bir safra kesesinin yol açtığı sarılığın, safra taşları sonucunda oluşmasının mümkün olamayacağını belirtti (19).

1676 yılında Joenisius isimli cerrah tarafından, ilk defa safra taşlarının cerrahi olarak çıkarılması (kolesistolitotomi), taşları kendiliğinden oluşmuş bir safra fistülü yoluyla ortaya konuldu (19). 1867 yılında ise cerrah Stough Hobbs, kaydedilmiş ilk kolesistostomi ameliyatını gerçekleştirdi, ancak Hobbs'dan daha önce bunun gibi bir işlemi Fransız cerrah Jean Louis Petit tarafından 19.yüzyılın ortasında, tanımlanmıştır (19). İlk kolesistektomi ise Alman cerrah Carl Langenbuch 1882'de bir KL hastası üzerinde gerçekleştirdi (20). Bundan önceki ameliyatlarda safra kesesi taşlarının drenajı için bir fistül yaratılarak yapılmaya yönelik olup Langenbuch

incelediği diğer birçok memeli türünde safra kesesi bulunmadığını ve insanların da kese olmadan hayatta kalabileceğine inanıyordu (19).

1920’li yıllara kadar safra kesesinin cerrahi olarak çıkarılması mı yoksa safra taşlarının mı çıkarılmasının tercih edilmesi gerektiği tartışma halinde olup bu tarihten sonra tıp dünyasında safra kesesinin çıkarılmasının tercih edilmesi gerekten bir yöntem hâkim oldu (20). 20. yüzyılın ortalarından itibaren safra kesesini görüntülemek için kontrast madde verilerek, bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları yapılması gibi tıbbi görüntüleme tekniklerinin kullanımı artmıştır (19). İlk Laparoskopik Kolesistekomi (LK) 1985 yılında Alman cerrah Erich Mühe tarafından gerçekleştirildi. Ancak bu ameliyat, Phillipe Mouret ve Francois Dubois isimli Fransız cerrahların sırasıyla 1987 ve 1988’de yaptıkları operasyonlara atfedilmiştir (22).

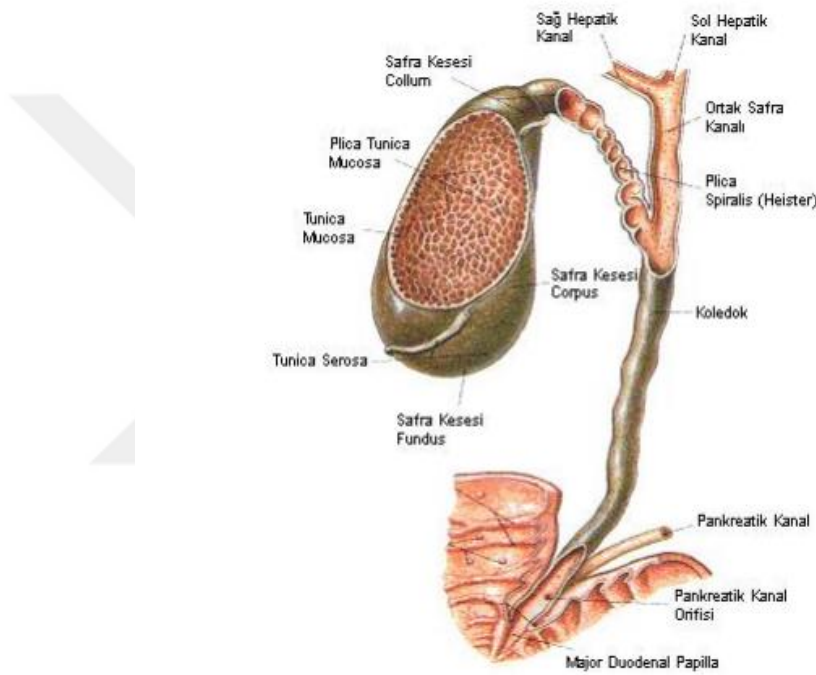
## ANATOMİ

Safra kesesi, ovoid şekilli olup karaciğerin sağ ve sol loblar arasındaki interlober fissürün kaudal ucunda bulunan bir organdır. 3 bölümden oluşur. Bunlar; fundus, gövde ve boyundur (23).

Safra kesesinin fundus kısmı karaciğerin ön kenarına, kesenin boyun kısmı ise porta hepatis’e doğru uzanmaktadır. Kese mezentere bağlı olarak iliak fossaya kadar sarkık olabileceği gibi karaciğere doğru gömülü de olabilir. Kesenin kolumna vertebralise göre yerinde ve duruşunda da değişiklik olabilmektedir. Bu değişimlerin patolojik açıklaması da yapılamamaktadır (24). Safra kesesi 3-4 cm genişliğinde, 7-10 cm uzunluğunda ve 30-50 ml hacminde. Safra kesesi duvarı sağlam olup genişleme kabiliyeti sayesinde 200-250 ml kadar sıvı alabilmektedir (24; 25). Kesenin üst yüzünde periton olmayıp alt yüzeyi ise karaciğerin viseral yüzünü kaplayan peritonla çevrilmiştir (24). Safra kesesi fundusu, karaciğerin ön kenarına kadar uzanmakta olup anterior abdominal duvar ile 9.kostal kartilaj hizasındadır. İnferior kesimde ise kolonun hepatik fleksurası ile yan yanadır (23).

Safra kesesinin gövdesi yukarıya, arkaya ve içe doğrudur. Üst yüzeyi karaciğerin safra kesesi fossası ile yakındır. Alt yüzeyi ise transvers kolon ve duodenumun 1. ve 2.kısmıyla yakın ilişkidir. Kesenin transvers kolon ve duodenum ile yakınlığı bu organlara adhezyon ve fistül gelişimini açıklamaktadır (23).

Safra kesesinin boyun ile gövde arasındaki bölüme Hartman poşu (infundibulum) denir. Safra taşları en sık bu bölüme yerleşir. Safra kesesi boynu ise kesenin diğer kısımlarına göre daha dardır ve porta hepatis'e doğru uzanmakta olup, sistik kanal ile devam eder. Heister spiral valvleri, safra kesesinin boyun kısmındaki ve sistik kanalın duvarındaki spiral şeklinde mukoz membran katlantılarına verilen isimdir (23; 24; 25). Şekil 1’de safra kesesi ve safra yolları anatomisi verilmiştir (26).



Şekil 1: Safra kesesi ve safra yolları anatomisi (26).

## EMBRİYOLOJİ

Safra kesesi embriyonik bağırsak tüpünün endodermal keseleşmesi ile ortaya çıkmaktadır (27). İnsan embriyosunda gelişimin başlarında bir yolk kesesine dayanmış üç germ tabakası bulunmaktadır. Embriyogenezin ikinci haftasında, embriyonun hacmi arttıkça, bu kesenin etrafını da sarmaya başlar. Etrafi sarılmış kısımlar, yetişkin gastrointestinal sisteminin kanal kısmının temelini oluşturur. Bu ön bağırsağın bölümleri, yemek borusu, mide ve bağırsaklar gibi gastrointestinal sistemin organlarına farklılaşmaya başlar (27).



Embriyolojik gelişimin dördüncü haftasında, embriyonun orta çizgisinde bulunan mide, vücudun sol tarafında doğru döner. Bu rotasyon aynı zamanda midenin hemen altında bulunan gastrointestinal tüpün on iki parmak bağırsağı haline gelmeyi etkiler.

Dördüncü haftanın sonunda, gelişmekte olan oniki parmak bağırsağı, sağ tarafında daha sonra safra ağacı olacak küçük bir cep olan hepatik divertikülünü oluşturmaya başlar. Bu yapının altında, sonunda safra kesesine ve sistik kanala dönüşecektir. Sistik divertikül olarak da bilinen ikinci bir keseleşme meydana gelir (27).

Safra kesesi anomalileri olarak safra kesesi agenezisi ve safra kesesi duplikasyonu olabilmektedir.

### **Safra Kesesi Agenezisi**

Safra yollarının nadir bir konjenital anamolisidir. Safra kesesi agenezisi diğer safra yolları anomalileri ile birlikte olabilir (28). İlk defa 1702 yılında Bergman (29) tarafından tarif edilmiş ve sonrasında nadir olgu sunumları şeklinde literatürde yer almıştır. Safra kesesi agenezisi insidansı %0.02 oranında görülmektedir (30). Ameliyat öncesi doğru tanı genellikle mümkün olmaz.

### **Safra Kesesi Duplikasyonu**

Nadir görülen ve insidansı otopsi serilerinde 1/4.000 olarak bildirilen konjenital bir malformasyondur. Bazı klinik ve cerrahi problemlere yol açtığı için klinik uygulamada tanınması önemlidir. Genellikle asemptomatik olduğundan ya da karın ağrısını değerlendirirken tesadüfi olarak saptandığından dolayı her zaman tespit edilemeyebilir (31). Preoperatif tanısal tekniklerle operasyon öncesi tanı alabilir.

## **FİZYOLOJİ**

Safra kesesinin işlevi, safrayı konsantre edip gerektiğinde kullanılmak üzere depolamaktır (32). Papilla vateri normalde kapalı olup karaciğer tarafından sürekli salgılanan safra sıvısının sistik kanal aracılığıyla safra kesesine doğru yönelmesine neden olur (33). Karaciğerden salgılanan safra basıncı ortalama 25 cm H<sub>2</sub>O'dur. Sindirimin olmadığı ve Oddi sfinkterinin kapalı olduğu zamanlarda bu basınç 30 cm

H<sub>2</sub>O'ya yükselir. Safra kesesi lümeninde basınç 0-16 cm H<sub>2</sub>O arasında değişkenlik gösterir (27).

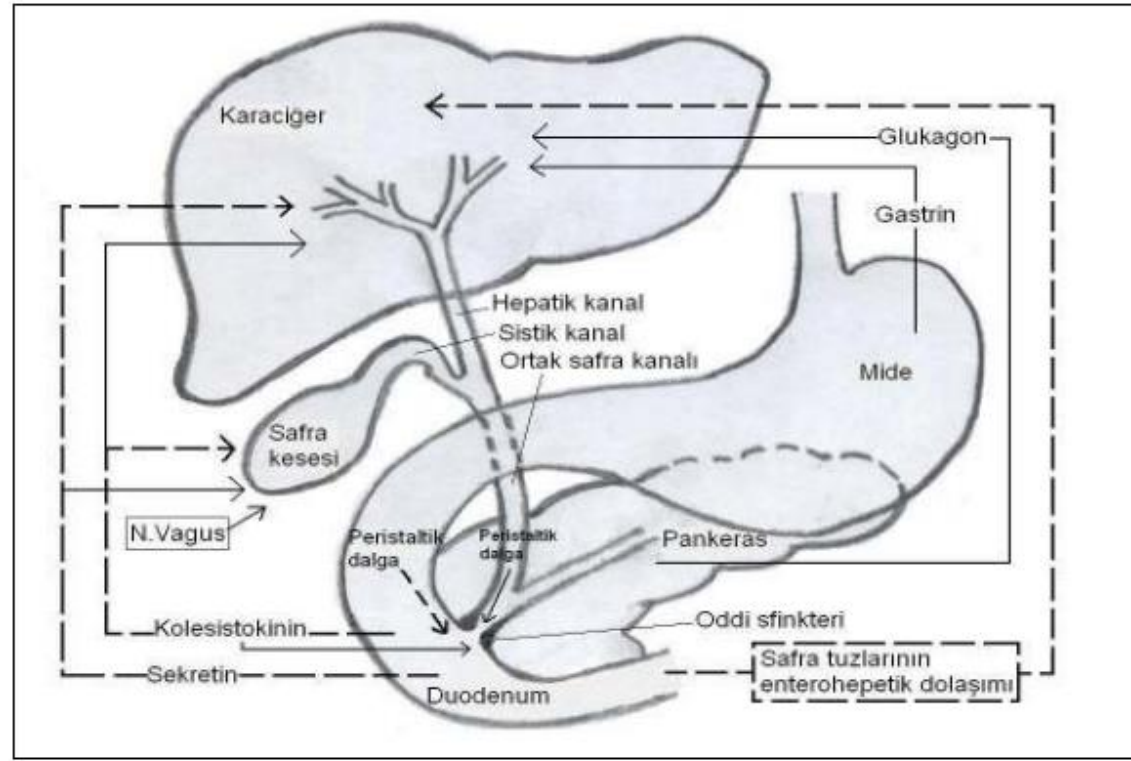
Safra kesesi gece açlığı boyunca ve yemek aralarında safra asitlerini depolar. Safra kesesinin maksimum hacmi 30-60 ml'dir. Ancak 450 ml safrayı yoğunlaştırarak depolayabilir. Safra tuzları, kolesterol, bilirubin ve lesitin safra kesesinde 5-20 kat konsantre edilir (34). Kalsiyum ile birlikte sodyum (Na<sup>+</sup>), klor (Cl<sup>-</sup>) ve bikarbonat (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) gibi elektrolitler ise sürekli olarak safra kesesi mukozasından emildiğinden safra kesesindeki safrada yoğunlaşamazlar. İyonlar ve su epitel hücreleri, hücreler arası kanal, bazal membran yoluyla kapillerlere taşınır. Na<sup>+</sup> aktif transportla (Na-K ATPaz) safra kesesi tarafından absorbe edilir (35). Cl<sup>-</sup> ve HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ise Na<sup>+</sup>'un aktif transportunun oluşturduğu elektriksel potansiyel ile taşınır. Hücrelerarası alanda yüksek iyon yoğunluğu osmotik basıncı artırır. Böylece suyun da kese lümeninden absorpsiyonuna neden olur. Karaciğer safrasının pH'ı 8.0-8.6 iken safra kesesi safrasının pH'ı 7.0-7.4'e düşerek asitleşir. Safra kesesi ve karaciğer safrasının bileşimi Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo1: Safra kesesi ve karaciğer safrasının bileşeni

|                               | Safra Kesesi Safrası | Karaciğer Safrası |
|-------------------------------|----------------------|-------------------|
| Su                            | %89                  | %97               |
| Katı madde                    | %11                  | %3                |
| Safra tuzları                 | 6.1 gr/dl            | 1.1 gr/dl         |
| Bilirubin                     | 0.3 gr/dl            | 0.05 gr/dl        |
| Kolesterol                    | 0.7 gr/dl            | 0.14 gr/dl        |
| Lesitin                       | 0.3 gr/dl            | 0.03 gr/dl        |
| Yağ asitleri                  | 0.8 gr/dl            | 0.12 gr/dl        |
| Ca <sup>+2</sup>              | 23 mmol/L            | 5 mmol/L          |
| Na <sup>+</sup>               | 130 mmol/L           | 145 mmol/L        |
| K <sup>+</sup>                | 12 mmol/L            | 5 mmol/L          |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | 10 mmol/L            | 28 mmol/L         |
| Cl <sup>-</sup>               | 25 mmol/L            | 100 mmol/L        |

Nervus Vagus, asetil kolin (Ach) salgılayan enterik sinir sistemindeki lifler ve gastrin gıda alımından birkaç dakika sonra başlayan safra kesesinin aralıklı ve daha az kasılmasına ve Oddi sfinkterinin biraz gevşemesine neden olur (36). Yemekten yaklaşık 30 dakika (dk) sonra özellikle yağlı gıdaların duodenuma girmesiyle safra kesesinin deşarjı hızlanır (37). Bu olayda safra kesesinin ritmik kontraksiyonları ile

beraber Oddi sfinkterinin gevşemesi rol oynar. Yağ asitlerinin ve aminoasitlerinin duodenuma gelmesi sonrası duodenum mukozasından kana kolesistokinin hormonunun salgılanmasına neden olur. Kolesistokinin safra kesesi kasılmasını başlatan en güçlü uyarandır (38). Sekretin ve vagal uyarı da kolesistokinin etkisini güçlendirirler. Şekil 2 bunu özetlemektedir. Duodenum duvarında peristaltik dalganın ilerlemesi sırasında Oddi sfinkterinde güçlü bir gevşeme oluşur. Bundan daha az etkili olmak üzere kolesistokinin ve safra kesesi kontraksiyonları ile oluşan peristaltik dalgaların Oddi sfinkterine ulaşması da gevşemeye neden olur (Şekil 2). Sindirimin ilk saati içerisinde safra kesesi, içindeki safranın 2/3'ünü boşaltır ve sindirim boyunca kasılı kalır. Böylece sindirim süresince karaciğer safrası safra kesesinde depolanmaz. Safra kesesi epitelinden salgılanan mukus ile safra kesesi safrasının viskozitesi artar (39).



Şekil 2: Karaciğerden safra yapımını, safra kesesi kasılmasını ve Oddi sfinkterinin gevşemesini uyaran faktörler. Majör etkili faktörler kesik çizgilerle gösterilmiştir.

## SAFRA KESESİ TAŞI ETİYOLOJİSİ

Safra taşları başlıca 2 tiptir (Şekil 3).

**1-) Kolesterol taşı (%85):** 2 subtipi var.

a) Pür (%90-100 kolesterol)

b) Miksed (%50-90 kolesterol) kolesterol taşları olup, pür taşlar, sık olarak tek, 2.5 cm'den büyük, beyazımsı renkte iken, miksed taşlar, genelde küçük, multipl, değişik şekil ve renkte olmaktadır (40).

**2-) Pigment taşı (%15):** 2 subtipi vardır.

a) Kahverengi taşlar: kalsiyum bilirubinat içerirler. Bakteriler, beta glikuronidaz ve fosfolipaz salgılayarak taş oluşumuna katkıda bulunur.

b) Siyah taşlar: Aşırı bilirubin safraya geçtiğinde (kr. hemoliz) oluşur ve genelde kalsiyum bilirubinat taşlarıdır.



Şekil 3:Safra taşlarının kesitsel görünümü

Safra taşı oluşumunda bilinen başlıca risk faktörleri şunlardır;

- a) 5 F belirtisi
  - Female (kadın cinsiyet)
  - Fat (kilolu olmak)
  - Forty (40 yaş)
  - Four children (4 veya üstü çocuk sahibi olmak)
  - Fertile (Doğurgan yaş)
- b) Oral kontraseptifler
- c) Obezite
- d) Hızlı kilo kaybı
- e) Yağlı beslenme
- f) Diyabetis Mellitus (DM)
- g) Uzun süreli açlık
- h) Total parenteral nutrisyon (TPN) uygulanması
- i) İleal rezeksiyon
- j) Hemolitik durumlar
- k) Karaciğer (KC) sirozu
- l) Safra kanalı stazı (biliyer striktür, konjenital kistler, pankreatit, sklerozan kolanjit) yapan durumlar
- m) İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH)
- n) Vagotomi
- o) Hiperlipidemi
- p) Hamilelik

**Obezite:** Safra taşı için majör bir risk faktörüdür. Obez bireylerde kolesterolün artmış hepatik sekresyonu söz konusudur (41; 42; 43). Ayrıca karaciğerde safra tuzu ve lesitin yapımı azalmaktadır. Bunun sonucu karşımıza safra taşı oluşumu olarak çıkmaktadır. İkinci bir neden ise depo kolesterol bu bireylerde aşırı aktif olup açlık dönemlerinde safra kolesterol ile aşırı doyması safra taşı oluşumunu tetiklemektedir (44; 45; 46). Kolelitiazis özellikle kadınlar için bir risktir ve bu risk ağırlık ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Morbid obez olan kadınlarda safra taşı oluşma riski normal bireylere göre %70 fazladır (46). Bu kişilerde bir yıl içerisinde safra taşı oluşma riski %2 olarak bildirilmiştir (46; 47). Eğer obezite geç ergenlik döneminde gelişmiş ve

ilerleyen yaşlarda da devam ediyorsa, risk daha da artmaktadır. Erkeklerde yalnız başına obezite düşük bir risk faktörü iken safra taşı için özellikle santral obezite daha büyük bir risk olarak belirlenmiştir (43).

**Hızlı Kilo Kaybı:** Düşük kalorili diyet ve bariatrik cerrahiye izleyen hızlı kilo kayıpları paradoksal olarak kolesterol safra taşı oluşumu için majör risk faktörüdür (47). Morbid obezlerde bariatrik cerrahiye takiben safra çamuru ve safra taşı oluşumu %23-35 sıklıkla gelişmektedir. 1,5 kg/hafta'nın üzerinde kilo kayıpları taş oluşum riskini dramatik olarak artırır (47; 48). Safra çamuru çoğunlukla kaybolurken, safra taşları semptomla neden olur. Diyet hikayesi nedeniyle, daha düşük kilo dalgalanmaları bile safra taşı için risk faktörüdür (43). Hızlı ağırlık kaybı sırasında kalori kısıtlamasıyla biliyer kolesterolün artmış hepatik sekresyonu, safra kesesinde artmış müsin üretimi ve bozulmuş safra kesesi motilitesi safra taşı oluşumuna yol açan nedenlerdir. Ağırlık kaybı sırasında safra müsin içeriği 18 kat ve safra kalsiyum konsantrasyonu %40 artmaktadır (43).

## **OBEZİTE VE İLİŞKİLİ DURUMLAR**

### **Obezite Tanımı**

Obezite ve aşırı kilo bütün toplumlarda sağlık ve zenginlik belirtisi olarak algılanagelmıştır. Açlık ve yokluk bugün de bazı topluluklarda var olsa da artık beslenme noksanlığı ve enfeksiyon hastalıklarına bağlı sağlık sorunları yerini, çoğu yerde aşırı beslenme ve obezitenin getirdiği sağlık sorunlarına bırakmıştır.

Obezite, başlangıçta gelişmiş ülkelerin sorunu olarak kabul edilirken, gelişmekte olan ülkelere de gelir düzeylerinin artması, batı yaşam tarzının benimsenmesi, enerji alımı artarken enerji harcanmasının azalması ve nihayet kırsaldan kente göç olgusu ile birlikte kaçınılmaz olmuştur. Sonuçta obezite prevalansı, dünyada Doğu-Batı veya zengin-yoksul toplum ayrımı gözetmeksizin giderek artmaktadır. Günümüzde, önlenebilir ölümlerin sigaradan sonra gelen ikinci önemli nedeni obezitedir. DSÖ 2002 yılında obezitenin 21. yüzyılın en önemli sağlık sorunu olarak kalacağını bildirmiştir (49).

En basit tanımı ile obezite, vücutta aşırı yağ birikimidir. Ortalama vücut ağırlığına sahip erkeklerde vücut yağı %15-20, kadınlarda ise %25-30 arasındadır.

Vücut yağ yüzdesini belirlemek kolay olmadığı için obezite, aşırı yağdan daha çok aşırı kilo olarak tanımlanmaktadır. DSÖ, fazla kiloluluk ve obezite tanımını beden kitle indeksine ( $BKİ = \text{Ağırlık [kg]} / \text{Boy [m}^2\text{]}$ ) dayanarak yapmaktadır. Buna göre; Fazla kiloluluk:  $BKİ = 25.0-29.9 \text{ kg/m}^2$  ve Obezite:  $BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$  olarak kabul edilmektedir (5).

### **Obezite Etiyolojisi**

Obezitenin hormonal, genetik, çevresel, sosyal, davranışsal, kültürel, psikolojik ve metabolik faktörlerin kompleks etkisine bağlı olarak geliştiği belirtilmektedir (50). Obezite nedenleri şöyle sayılabilir: aşırı kalori tüketimi, sedanter yaşam, yaş, cinsiyet, genetik etmenler, ilaçlar, endokrin nedenler, eğitim durumu, gelir durumu, doğum sayısı, psikolojik nedenler ve sosyo-kültürel nedenler. Bununla birlikte; en önemli iki neden aşırı kalori alımı ve yetersiz fiziksel aktivitedir.

Günlük enerji tüketimi; %60-75 bazal metabolizmanın, %10 kadar yiyeceklerin termik etkisinin ve hareket için gerekli %15-30 enerjinin toplamına eşittir (51). Günlük alınan enerji miktarının günlük enerji tüketimine eşit olması enerji dengesini sağlarken; harcanan enerjiden fazla olması kilo alımı; az olması ise zayıflama ile sonuçlanmaktadır.

### **Obezite Epidemiyolojisi**

DSÖ verilerine göre 2014'te 1,9 milyar yetişkinin kilolu olduğu ve 600 milyondan fazla yetişkinin obez olduğu tespit edilmiştir. 2014 yılında dünyadaki yetişkin nüfusun yaklaşık %39'u aşırı kilolu, %13'ü obez saptanmıştır. 1980 ve 2014 yılları arasında obezite prevalansı iki katına çıkmıştır (52).

Gelişmiş ülkelerde obezite prevalansı son yıllarda büyük artış göstermektedir. Obezitenin epidemik boyutlara ulaştığı ABD' de Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) tarafından yürütülen NHANES (ABD - Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması) 2013 - 2014 çalışmasına göre 20 yaş üzeri kilolu olanların oranı % 70.7, obez olanların oranı ise % 37.9'dur (53).

Avrupa' da ise 2010 yılında yapılan bir çalışmada yetişkinlerde kilolu oranı %47,6 iken obezite oranı % 12,8 bulunmuştur (54).

Türkiye’ de 1974 yılında yapılan Ulusal Beslenme Araştırması’na göre obezite prevalansı kadınlarda %25,6, erkeklerde %7,6’dır. Cinsiyet ayrımı olmadan obezite oranının ise %16,6 olduğu gözlenmiştir. 1984 Gıda Tüketimi ve Beslenme Araştırması’na göre ise obezite oranı kadınlarda %31,9, erkeklerde %12,9, cinsiyet ayrımı yapılmadan incelendiğinde %22,4’tür (55).

1998 yılında yapılan Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması-I (TURDEP-I) sonuçları değerlendirildiğinde, obezite prevalansı kadınlarda %30, erkeklerde %13, tüm toplumda ise %22,3 olarak tespit edilmiştir. TURDEP-I çalışmasından 12 yıl sonra yapılan TURDEP-II (2010) çalışmasında ise, Türkiye’deki erişkin toplumda obezite prevalansının %40 artarak %31,2’ye ulaştığı saptanmıştır. Son 12 yılda obezite prevalansı kadınlarda %34 artarak %44’e, erkeklerde ise %107 artarak %27’ye ulaştığı bulunmuştur (56).

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) sonuçları incelendiğinde, 15 - 49 yaş grubu kadın nüfusta obezitenin giderek arttığı görülmektedir. Türkiye’ de 15 - 49 yaş grubu kadınlardaki fazla kiloluk prevalansı, 1998, 2003,2008,2013 ve 2018 yıllarında sırasıyla %33,4, %34,2, % 34,4, %28,6 ve %29,1; aynı yıllarda obezite prevalansı ise sırasıyla %18,8, %22,7, %23,9, %26,5 ve %30,3 olarak bulunmuştur. Görüldüğü gibi, 15 - 49 yaş grubu kadınlarda son 20 yılda obezite sıklığında %11,5 artış olmuştur (56).

### **Obezite Sınıflaması**

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri’nin BKİ’ye göre obezite sınıflaması Tablo 2’de gösterilmiştir.

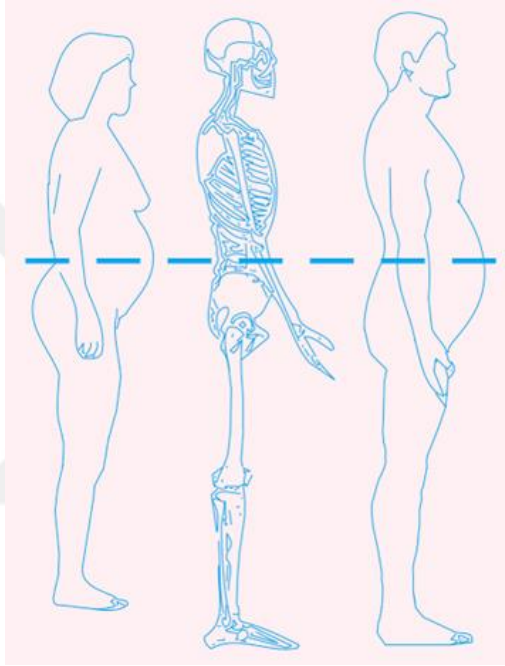
**Tablo 2:** Beden kitle indeksi’ne göre obezite sınıflaması.

| <b>Sınıflama</b>                | <b>BKI (kg/m<sup>2</sup>)</b> |
|---------------------------------|-------------------------------|
| Zayıf                           | <18.5                         |
| Normal kilo                     | 18.5-24.9                     |
| Fazla kilolu                    | 25-29.9                       |
| Obezite derece 1                | 30-34.9                       |
| Obezite derece 2                | 35-39.9                       |
| Morbid (Aşırı) Obezite derece 3 | ≥ 40                          |



### Antropometrik Ölçümler:

Tüm erişkin hastalar rutin fizik muayenenin (FM'nin) bir parçası olarak boy, kilo ve BKİ ölçümleriyle aşırı kilo ve obezite yönünden taranmalıdır. Ek olarak, BKİ'si 25-35 kg/m<sup>2</sup> olanlarda, özellikle Asya kökenli kişilerde bu BKİ aralığında abdominal yağlanma (ve ilişkili riskler) tespit edilemeyebileceğinden, bel çevresi ölçümü (Şekil 4) de rutin olarak önerilmektedir.



Şekil 4: Erişkinlerde bel çevresi ölçümü için ölçüm bandının pozisyonu.

**Beden kitle indeksi:** BKİ ölçümü, aşırı kiloluğun derecesinin belirlenmesinde genel olarak ilk adım kabul edilmektedir. BKİ ölçümü kolay, güvenilir bir araç olup vücut yağ yüzdesi ve vücut yağ kütlesi ile korelasyon gösterir (57). BKİ, yalnızca vücut ağırlığı değerlendirmesine kıyasla toplam vücut yağı hakkında daha uygun çıkarımlar sağlamaktadır (58).

Klinisyenler BKİ'nin, aşırı kilolu ancak çok kaslı (örn: profesyonel atletler veya vücut geliştiriciler) kişilerde yağlanma derecesini olduğundan fazla veya yaşlanma ile ilişkili olarak yaşlı insanlarda kas kütlesinin kaybedilmesine bağlı yağlanma derecesini olduğundan daha az gösterebileceğinin farkında olmalıdır. Ek olarak, kifoza veya osteoporoz gibi nedenlerle boy kaybı olan erişkin bireylerde BKİ'nin belirlenmesinde hastanın güncel ölçülen boyu tercih edilmektedir (59). Burada boy kaybına bağlı BKİ'nin olduğundan yüksek hesaplanacağı düşünülse de kas kütlesi kaybı nedeniyle iki durum birbirini dengelemekte ve bu kişilerde BKİ hesabı gerçek yağlanmayı gösterebilmektedir.

BKİ, kilogram cinsinden ağırlığın, boyun metre cinsinden değerinin karesine bölünmesiyle hesaplanır ( $BKİ = \text{ağırlık(kg)} / \text{boy(m)}^2$ ).

Cut-off değerleri, Asya ve Güney Asya popülasyonundaki diyabet riski gibi obezite ile ilişkili risklerin hafife alınmasına neden olabilmektedir. Bazı popülasyonlarda, vücut yağ oranı bazında risk düzeylerine çok daha düşük BKİ değerlerinde erişilebilmektedir, aynı zamanda siyahi popülasyonda beyaz popülasyona kıyasla daha yüksek BKİ değerlerinde risk artışı gözlenmiştir (60). Yapılan bir çalışmada, istenmeyen bir metabolik profil gelişimi (glukoz ve lipid metabolizma belirteçleriyle belirlenmiş) ile ilişkili ortalama BKİ değerleri Güney Asya popülasyonunda 21 kg/m<sup>2</sup> iken bu değer Avrupalılarda 30 kg/m<sup>2</sup> olarak tespit edilmiştir (61).

**Deri kıvrım kalınlığı :** Toplam vücut yağı ve yağsız vücut kütlesini saptamada kullanılır. Vücuttaki toplam yağın 1/3'ü deri altında bulunur. Ölçüm çimdik testi olarak da adlandırılır. Deri kıvrım kalınlıkları vücudun çeşitli bölgelerinden alınır (trisept, bisept, subskapular, suprailiyak, midaksiller, pektoral (göğüs), abdominal, uyluk, suprapatella, medial baldır). Ölçmeyi yapanın el baş ve sonraki iki parmağı arasında tutulan deri kalınlığı kaliper adı verilen alet yardımı ile ölçülür ve ölçüm standartlara göre değerlendirilir. Aşırı şişman kişilerde deri kıvrım kalınlığı (DKK) ölçümü yapmak zor olabilir.

En çok kullanılan dört DKK;

- triseps,
- biceps,
- supskapulare,
- suprailiak deri kıvrım kalınlıklarıdır.

Bunlar tek başına veya birlikte kullanıldığı gibi toplamaları da kullanılmaktadır. Belirli bir kişi izlenirken farklı yerlerde farklı azalmalar olabilir düşüncesiyle birkaç yerden ölçüm yapılabilir. Bu özellikle sporcularda önemlidir. Çocuklarda ise sadece triseps DKK ölçümünün yaşa (0-5 yaş ve 5-19 yaş) ve cinsiyete göre standartlarla (WHO persentilleri ve z-skoru) karşılaştırılması, vücut yağının tahmininde yardımcı olabilmektedir.

**Çevre ölçümleri:** BKİ ölçümüne ek olarak, aşırı kilolu ve obez erişkinlerde abdominal obezitenin değerlendirilmesinde bel çevresi ölçümü önerilmektedir. Erkeklerde  $\geq 102$  cm, kadınlarda  $\geq 88$  cm bel çevresi boyutları artmış kabul edilir ve kardiyometabolik risk artışının göstergesidir (62). BKİ  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda, bu bireylerin neredeyse tamamında bel çevresi ölçümleri artmış olacağından ve hali hazırda yağlanma nedeniyle yüksek risk taşıyacaklarından bel çevresi ölçümü gerekli bulunmamaktadır.

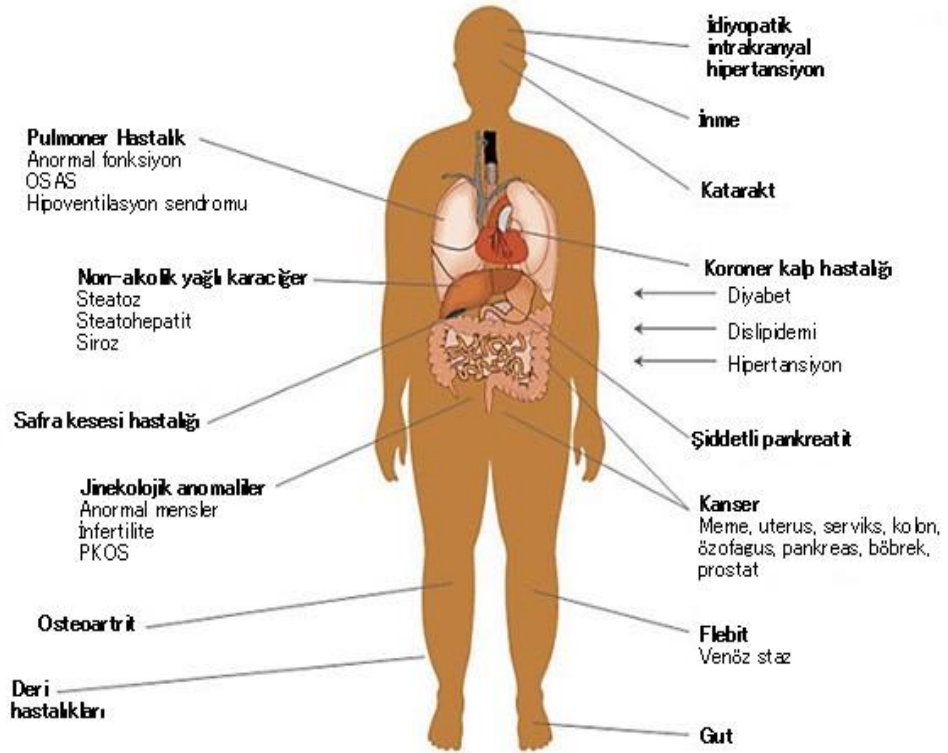
Bel çevresi ölçümü abdominal obezite için gerekli bir ölçümdür ve BKİ ile değerlendirilemeyen bağımsız risk bilgisi sağlar (63). Abdominal obezitesi olan hastalar (santral adipozite veya visseral, android, erkek tipi obezite olarak da adlandırılır) kalp hastalıkları, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı açısından risk altındadırlar (64) ve genel mortalite oranları daha yüksektir (63). Bel çevresi, BKİ ile birlikte özellikle BKİ 25-35 kg/m<sup>2</sup> aralığındaki erişkinlerde morbidite ve mortalite risk artışını belirlemede tercih edilmektedir.

Risk artışı için bel çevresi değerlerinde etnik varyasyonlar bulunmaktadır. Örnek olarak, Japon kökenli Amerikanlar ve Güney Asya'daki Hindistanlılarda toplam yağ ve visseral yağ miktarı fazladır, bu nedenle Kafkas kökenli bireylere

kıyasla aynı BKİ değeri baz alındığında tip 2 diyabet gelişim riski bu etnik kökenlerde daha fazla bulunmuştur (60; 65). Asyalılarda bel çevresinin kadınlarda  $\geq 80$  cm, erkeklerde ise  $\geq 90$  cm olması anormal kabul edilmektedir. Çift Enerjili X-Ray absorpsiyometri (DXA), BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) vücut yağ dağılımını değerlendirmede bel çevresi ölçümüne kıyasla daha dolaysız bir veri sağlasa da bu inceleme yöntemleri maliyetlidir ve daha çok araştırma aracı olarak saklı tutulurlar.

Bel-kalça oranının ölçümü, tek başına bel çevresine göre hiçbir avantaj sağlamaz ve klinisyenler tarafından nadiren kullanılır. Önceki versiyonda olmasına rağmen, güncel olarak Amerikan Kalp Derneği (AHA) / Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) / Obezite Derneği (TOS) kılavuzu tarafından rutin obezite değerlendirmesinin bir parçası olarak önerilmemektedir (62).

### Obezite ile İlişkili Hastalıklar



Şekil 5: Obezite ve pek çok farklı sistemi, organı ve dokuyu etkileyen komorbiditeleri (66).

BKİ, 25 ve üzerine çıktığı zaman obezitenin derecesine göre kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon (HT) ve tip 2 DM riski artış göstermektedir. BKİ'nin en önemli eksikliği obeziteni metabolik komplikasyonları ile ilişkili olan vücut yağ dağılımı hakkında bilgi vermemesidir. Santral ya da visseral-abdominal obezite (elma biçimli/erkek tipi obezite), gluteal-femoral obezite (armut biçimli/kadın tipi obezite) ile karşılaştırıldığında metabolik komplikasyonlarla daha yakından ilişkilidir. Bu nedenle günümüzde BKİ'ne ek olarak bel çevresi ölçümü de yaygın olarak kullanılmaktadır. Tek başına bel çevresinin erkeklerde 102 cm kadınlarda 88 cm'nin üzerinde olması artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili bulunmuştur (67) .

Türkiye'de de tüm dünyada olduğu gibi obezite prevalansı giderek artmaktadır. Türkiye'de obezite prevalansı 24788 kişinin tarandığı TURDEP çalışmasının sonuçlarına göre %22 bulunmuştur (68). TEKHARF çalışmasında 2000 yılında obezite prevalansı %21,9, kadınlarda %43, erkeklerde %21,1 olarak saptanmıştır. Türkiye'de kadınlardaki obezite prevalansı dünya ortalamalarına göre çok daha yüksek bulunmuştur. Yüksek doğum sayısının ve düşük eğitim düzeyinin kadınlardaki obezite ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır (69).

Obezite, morbidite ve mortalitede ciddi bir artışa neden olmaktadır. Obezite prevalansının artması beraberinde obeziteye bağlı hastalıkların da sıklığının artmasına neden olmaktadır.

Obeziteyle kalp hastalığı ve HT riski artmaktadır. Kalp atım hacmindeki artış, dolaşan kan hacminin artması ve artmış vazokonstriksiyon obezitede HT gelişiminde rol oynamaktadır. Serbest yağ asitlerinin vazokonstriksiyonu arttırdığı ve nitrik okside bağlı damar gevşemesini azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir. Yine bazı çalışmalarda artmış sempatik aktivitenin bu duruma katkıda bulunduğu belirtilmektedir. Hiperinsülinemiye bağlı olarak böbrekten sodyum emiliminin artması da obez kişilerde kan basıncının yükselmesine yol açmaktadır. Kilolu kişilerde HT varlığında ventrikül duvar kalınlığı artması sonucu kalp boşluklarının hacmi azalır. Bunun sonucunda kalp yetmezliği riski artmaktadır (70; 71; 72).

Abdominal obezitede insülinin glikoz kullanımını ve depolanmasını uyarıcı etkileri ve kana yağ asidi salınımını inhibe edici etkisi azalmaktadır. Obeziteden bağımsız olarak artmış yağ asidi konsantrasyonu hem iskelet kasında hem de karaciğerde insülin direncine neden olmaktadır. Yine yağ dokusundan salgılanan hormonların regülasyonunun bozulmasının da insülin direncine katkıda bulunduğu belirtilmektedir. Hayvan modellerinde yağ dokusundan salgılanan insülin duyarlılığını artıran adiponektinin obezlerde azaldığı gösterilmiştir (72). Kilo alımının diyabet riskini artırdığı bilinmektedir (25; 26; 27) ve tip 2 DM riski obezitenin derecesi, süresi ve abdominal obezite varlığı ile artmaktadır. Tip 2 diyabetli hastaların %65'inde etiyojide obezite yer almaktadır (71).

Obezite ile kolesterol yüksekliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Hiperinsülinemi ve abdominal obezite sonucu subkütan yağ dokusundan kana serbestlenen yağ asitlerinin artmasına bağlı olarak karaciğerde VLDL (very low density/çok düşük dansiteli lipoprotein) sentezini ve salınımını artırmaktadır. Bunun sonucunda trigliserit ve LDL (low density/ düşük dansiteli lipoprotein) düzeyi artar. HDL'nin (high density/yüksek dansiteli lipoprotein) ise düzeyi azalmaktadır (71; 72; 73).

Metabolik sendromun (MS) ana unsuru abdominal yağ dokusu artışı ve insülin direncidir. MS, kardiyovasküler hastalık riskini artıran klinik, biyokimyasal ve metabolik faktörlerin bir arada bulunduğu bir klinik durum olarak tanımlanmaktadır. MS kriterleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Bu 5 kriterden 3'ünün varlığında metabolik sendrom tanısı konulmaktadır. Ayrıca obezite ve metabolik sendromda koroner arter hastalığı riski artmaktadır (71; 74).

| Tablo3: National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) Metabolik Sendrom Kriterleri |                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Açlık Plazma Glukozu                                                                                                   | ≥100 mg/dl                                          |
| Arteriyel Kan Basıncı                                                                                                  | ≥130/85 mm/hg veya anti hipertansif ilaç kullanımı  |
| Trigliserit                                                                                                            | ≥150 mg/dl veya trigliserit düşürücü ilaç kullanımı |
| HDL                                                                                                                    | Kadınlarda <50 mg/dl<br>Erkeklerde <40 mg/dl        |
| Bel Çevresi                                                                                                            | Kadınlarda ≥88 cm<br>Erkeklerde ≥102 cm             |

Polikistik over sendromunda (PKOS) androjen fazlalığı, tüylenme artışı, ovulatuvar bozukluk ve overlerde polikist varlığı görülmektedir. PKOS'u olan kadınların %30-70'inde obezite mevcuttur (75).

Morbid obez olan kişilerde uyku apne sendromu sıklıkla görülmektedir. Nedeni olarak üst havayolundaki yumuşak dokunun artması ve uyku sırasında üst havayolunda kollaps olmasıdır. Obstrüksiyona bağlı olarak apne, hipoksi, hiperkapni ve artmış stres cevabı (katekolamin, endotelin) olmaktadır. Uyku apne sendromu sonucu hastalarda HT, pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği gelişiminde rol oynamaktadır (71; 72; 76).

Obezite bazı kanser türleri ile ilişkili bulunmuştur. Obezite ile erkeklerde kolon, rektum, prostat kanseri artarken kadınlarda ise rahim, safra yolları, meme ve yumurtalık kanseri sıklığı artmaktadır (71; 77).

Yapılan çalışmalarda obezitenin inme riskini arttırdığı gösterilmiştir (78).

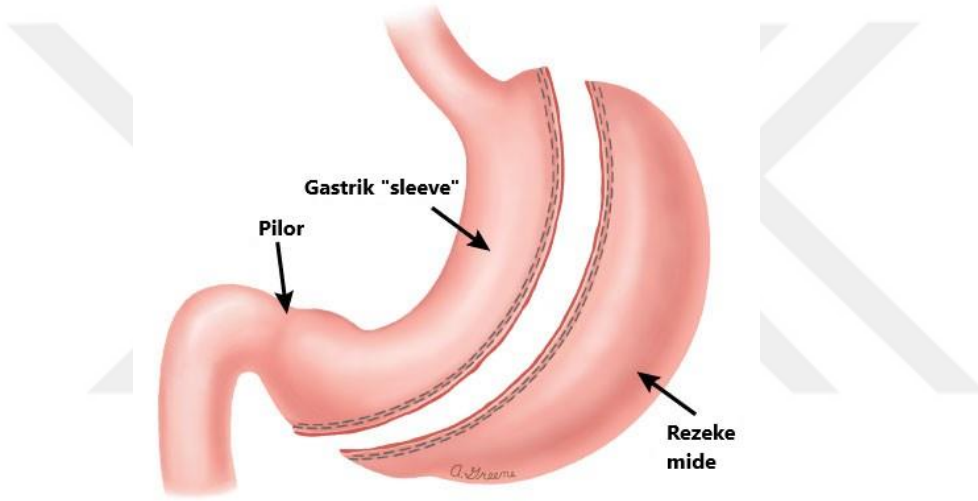
Safra taşı sıklığı, gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH), yine yağlı karaciğer ve non-alkolik steato hepatit (NASH) sıklığı obezite ile artmaktadır. NASH siroza ilerleyip ölümcül seyredebilir. Kilo verilmesi ve insülin direncinin azaltılması ile ilerleme engellenebilmektedir (71; 72; 79).

Bu durumların dışında obezitede üriner taş, tromboemboli sıklığı artmaktadır. Bazı cilt değişiklikleri (stria, acantosis nigricans vs.) görülebilmektedir. Psiko-sosyal bozukluklarda (anksiyete, depresyon, kendinden memnuniyetsizlik vs) artışa neden olmaktadır. Cerrahi komplikasyon (enfeksiyon, insizyonel herni, anestezi ve yara komplikasyonları) sıklığı artmaktadır (71; 72; 80).

## **LAPAROSKOPİK SLEEVE GASTREKTOMİ**

Çeşitli bariatrik yöntemler arasında, LSG hızla popülerlik kazanarak dünya çapında en sık uygulanan yöntem haline gelmiştir (81; 82). Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde 2016 yılında 125.318 LSG gerçekleştirilmiştir ve bu, o yıl gerçekleştirilen tüm bariatrik yöntemlerin yüzde 58'ini oluşturmuştur. Bu sayı 2015'e göre yüzde 18,8 ve 2011'e göre yüzde 346 artmıştır (83).

LSG operasyonunda midenin büyük kurvaturu ve fundusu çıkarılmaktadır; bu işlemde gerçekleştirilen parsiyel gastrektomi, midenin küçük kurvaturuna paralel şekilde dikey olarak yönlendirilir. Başlangıçta 1990'larda "Magenstrasse and Mill Yöntemi" olarak tanımlanan LSG yöntemi, yiyecekleri özofagustan antral "Mill (değirmen)" e taşıyan ve yol boyu sindirilerek duodenuma geçişi sağlayan fizyolojik "Magenstrasse" den (Almanca "midenin caddesi" anlamına gelir) türemiştir (Şekil 6). LSG başlangıçta tamamen kısıtlayıcı bir yöntem olarak görülmüş olsa da artık mide fundusunda bulunan ghrelin üreten hücrelerin çoğunun çıkarılması yoluyla anoreksiyi indükleyerek kilo kaybını da desteklediği bilinmektedir (84).



Şekil 6: Sleeve gastrektomi operasyonu illüstrasyonu. LSG’de mide büyük kurvaturun büyük bir bölümü çıkarılır ve tüp şeklinde bir mide oluşturulur. Tüp şeklindeki midenin kapasitesi düşüktür, fundus olmaması nedeniyle gerilmeye karşı direnç gösterir ve ghrelin üreten hücreleri azaltılmıştır (85).

Genel olarak LSG, mükemmel düzeyde kilo kaybı sağlar ve obezite ile ilişkili komorbiditelerin çoğunda remisyona sonuclandırır. LSG ayrıca, teknik basitliği ve normal anatomideki sınırlı değişikliği nedeniyle laparoskopik Roux-en-Y gastrik bypass gibi diğer bazı bariatrik ameliyatlardan daha az morbiditeler (86).

Amerikan Metabolik ve Bariatrik Cerrahi Derneği (ASMBS) LSG'yi ya birincil bariatrik yöntem ya da yüksek riskli hastalarda aşamalı bir yaklaşımın ilk bölümü olarak kabul etmektedir (87).



### **Etki Mekanizması**

**Mekanik:** LSG opreasyonu sonrası, tüp haline getirilmiş midenin hacmi ve genişleyebilirliği azalır, bu da kilo kaybının kısıtlayıcı mekanizmasına katkı sağlar.

**Endokrin:** Santral olarak düzenlenen kilo dengesi diyet, barsak sistemi ve beyin hormonlarının kompleks bir etkisi altındadır (88; 89). Bu hormonlar temel olarak gastrointestinal sistem ve yağ doku tarafından salgılanır. LSG operasyonu bu hormon düzeylerini değiştirerek kilo kaybı yönünde etki eder. LSG sonrası özellikle açlık ghrelin düzeyleri düşerken, glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1) ve peptit YY (PYY) değerleri artış göstermektedir (90). Açlık gastrik inhibitör peptit (GIP) düzeylerinde ise herhangi bir değişiklik beklenmez.

### **Endikasyonlar**

Diğer bariatrik operasyonlara benzer olarak, 1991 Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) konferansında alınan konsensüs kriterlerini sağlayan tüm hastalarda LSG endikedir (91). Bu kriterler şunlardır:

- Herhangi bir ilişkili komorbidite olsun veya olmasın  $BKİ \geq 40 \text{ kg/m}^2$  olması,
- $BKİ$ 'nin  $35\text{-}40 \text{ kg/m}^2$  aralığında olması ve DM, obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), HT ve koroner arter hastalığı da dahil olmak üzere en az bir adet kilo ile ilişkili ciddi komorbidite bulunması

Ek olarak aşağıdaki durumlarda da LSG endike olabilmektedir (92):

- $BKİ$ 'nin  $30\text{-}35 \text{ kg/m}^2$  aralığında olması ve kontrolsüz tip 2 diyabet veya metabolik sendromun eşlik etmesi

Primer bir bariatrik operasyon olmasına ek olarak LSG, Biliopankreatik Diversiyon ve Duodenal Switch (BPD/DS) operasyonu öncesinde süper morbid obez hastalar ( $BKİ \geq 50 \text{ kg/m}^2$  ve üzeri) için bir köprüleme yöntemi olarak da kullanılmaktadır. Ek olarak LSG, Laparoskopik Ayarlanabilir Gastrik Band (LAGB)

operasyonu başarısız olan hastalarda da iyi bir revizyonel yöntem olarak tercih edilmektedir (93).

### **Kontrendikasyonlar**

LSG için mutlak kontrendikasyonlar arasında operasyonu engelleyen anestezi riskleri, ciddi kontrolsüz psikiyatrik hastalıklar (kötü huylu hiperfaji gibi bazı yeme bozuklukları dahil) ve koagülopati bulunur. Barrett özofagusu ve kontrolsüz şiddetli GÖRH, LSG için göreceli kontrendikasyonlardır.

### **Teknik**

LSG, mide büyük kurvaturunun yaklaşık yüzde 70 ila 80'ini ortadan kaldıran ve daha az gerilebilir küçük kurvatura dayalı olarak yaklaşık 150 ila 200 mL hacimli dar bir mide tüpünün oluşmasına neden olan dikey yönelimli bir gastrektomidir (94). LSG'den sonra kalan (remnant) mideye, kollu mide veya kısaca “sleeve” denir.

**Hasta pozisyonu:** Hasta sırtüstü yatırılır ve uygun şekilde ameliyat masasına sabitlenir. Tüm baskı noktaları yastıklıdır ve mekanik derin ven trombozu profilaksi cihazı uygulanır. Cerrah ve kamera tutucusu hastanın sağ tarafında durur; birinci asistan ve cerrahi teknisyen hastanın sol tarafında durur.

**Trokar yerleştirilmesi:** Değişken tercihler olmasıyla birlikte, supraumbilikal gazsız optik trokar yoluyla batın içerisine erişim sağlanabilir. Pnömomperitoneum oluşturulduktan sonra, doğrudan görüş altında ek trokarlar yerleştirilir:

- Karaciğer retraksiyonu için subksifoid alana bir adet 5 mm'lik trokar yerleştirilir
- Asistan için sol üst kadranda 12. Kostanın hemen altına anterior aksiller hatta bir adet 5 mm'lik trokar yerleştirilir
- Staplerlerin konulabilmesi için sağ üst kadranda, epigastrik bölge, sol üst kadranda ve sağ paramedyan bölgelere ek 12 mm'lik trokarlar yerleştirilir

**Pilorun tespit edilmesi:** İlk adım, Mayo'nun prepilorik venini görselleştirerek ve laparoskopik aletlerle palpe ederek piloru tespit etmektir. Pilor çok önemli bir mihenk taşıdır çünkü mide kesisi tipik olarak pilordan 2 ila 6 cm uzakta başlar (93).

Bazı cerrahlar mideyi pilora yakın olarak (örneğin 2 cm) keserken, diğerleri postoperatif uygun mide boşalmasını sağlamak adına tüm mide antrumunu korumak için mide kesisine pilordan daha uzakta (örneğin 6 cm) başlar (95).

**Büyük kurvaturun mobilizasyonu:** Gelecekteki mide kesisinin yeri belirlendikten sonra, “mide büyük kurvaturu” gelişmiş bir damar klempleme cihazı kullanılarak devaskülarize edilir. Bu işlem proksimal olarak fundus posteriorunda diyafragmatik hiatusun sol krusu açıkça ortaya çıkana kadar devam ettirilir. Tüm kısa mide damarları yol boyunca ayrılmalıdır. Büyük kurvaturun tam olarak mobilizasyonu sayesinde, mide transeksiyonu sırasında fundus posteriorunun büyük bir kısmının çıkarılması sağlanır. Bu tür bir mobilizasyonun değeri bir zamanlar tartışılmış olsa da uzmanların çoğu tarafından yöntem kabul görmüştür (93).

**Hiatusun değerlendirilmesi:** Bu noktada, çoğu cerrah herniler yönünden hiatusu değerlendirir. Büyük hiatal herni varlığında, standart laparoskopik teknikler kullanılarak onarım yapılmalıdır (96). Küçük kurvaturun vasküler beslenmesi (yani, sol gastrik arter), mide transeksiyonundan sonra sleeve için tek vasküler kaynak olacağı için korunmalıdır.

**Bujinin yerleştirilmesi:** Daha sonra bir buji, anestezi uzmanı tarafından transoral olarak yerleştirilir, pilora doğrudan görüş altında ilerletilir ve küçük kurvaturun karşısına konumlandırılır. Uzmanlar, sleeve midenin bir buji ile kalibre edilmesi gerektiği konusunda hemfikir olsalar da böyle bir bujinin optimal boyutu hala tartışılmaktadır. Toplam 520.230 kümülatif işlem deneyimi olan 863 cerrahın katıldığı bir ankete göre, uzmanların çoğunluğu 36 French boyutunda buji kullanmıştır (93; 97). Daha büyük bir buji kullanımı, kısıtlamanın azalmasına ve zamanla yeniden kilo alımına neden olabilirken, 32 French’den daha küçük bir buji kullanmak, sleeve’i çok dar hale getirebilir ve bu da sızıntı ve stenoza riskini artırır (86).

American American College of Surgeons (ACS) –Metabolic and Bariatric Surgery Accreditation and Quality Improvement Program (MBSAQIP) veri tabanını kullanan retrospektif bir çalışmada, sleeve gastrektomiye pilordan 4 santimetre uzaklıkta, buji boyutu <36 French ile başlanılan hastalarda, buji boyutu ve pilordan

uzaklığın diğer herhangi bir kombinasyonu ile karşılaştırıldığında, LSG'yi takiben dehidratasyon gelişimi en az oranda bulunmuştur (98).

**Mide transeksiyonu:** Mide transeksiyonu pilorun 2 ila 6 cm proksimalinden başlar ve 60 mmlik doğrusal staplerler ardışık şekilde kullanılarak gerçekleştirilir (99). Mide boşalma hızına ilişkin farklı teorilere göre transeksiyonun başlangıç noktası tartışılmaktadır; bazı yazarlar antrumu daha fazla korumanın mide boşalmasını hızlandırdığına inanırken, diğerleri buna karşı çıkmaktadır.

Mide transeksiyonu devam ederken stapler yüksekliğinin doku kalınlığına göre ayarlanması gerekebilir. Genel olarak, çoğu uzman, antrumu kesmek için <2.0 mm kapalı yüksekliğe sahip staplerleri veya midenin geri kalanını (daha ince parçalar halinde) kesmek için yüksekliği <1.5 mm olan staplerleri tercih etmemektedir (86).

Mideyi transeksiyonu yaparken cerrahlar, uzunlamasına eksen boyunca stapler hattını bükmekten ve özellikle incisura angularis seviyesinde sleeve'i daraltmaktan kaçınmalıdır. Bükülmüş veya daralmış bir sleeve, proksimal sleevedeki stapler hattı sızıntılarının oluşumuna ve bunların kalıcılığına yol açabilen distal obstrüksiyona neden olabilir. Asistan tarafından sağlanan transeksiyon sırasında sabit simetrik yanal çekiş, sleeve'in sarmal hale gelmesini, bükülmesini veya daralmasını önlemek için çok önemlidir. Son stapler ateşlemesini gerçekleştirirken, gastroözofageal bileşkeye çok yakın stapler kullanımından kaçınmak önemlidir, aksi halde iskemi ve postoperatif kaçak gelişebilir.

Çoğu uzman, kanama ve kaçak riskini azaltmak için stapler hattının güçlendirilmesini önermektedir (86). Bu, stapler ateşlemesi sırasında bir perçinleme malzemesi kullanılarak veya stapler hattının fazladan sütüre edilmesiyle ("oversewing") gerçekleştirilebilir. Bununla birlikte, yapılan bir çalışmada perçinleme ve "oversewing" kombinasyonu kullanılması, her iki yöntemin tek başına yapılmasına kıyasla stapler hattı kaçak oranını artırmıştır (100). Sleeve lümeninin daralmasını ve aşırı katlanmasını önlemek için buji çıkarılmadan perçinleme yapılmalıdır.

**Spesimenin çıkarılması:** Midenin rezeksiyone edilmiş kısmı periumblikal trokar hattı vasıtasıyla çıkarılır. Daha sonra genişlemiş trokar hattı kapatılarak işlem sonlandırılır.

**Kilo kaybı:** LSG'den beş yıl sonra, hastalar aşırı kilolarının ortalama yüzde 60,5'ini (standart sapma %10,6) kaybederler ve 30.2 kg / m<sup>2</sup>'lik (standart sapma 5.5 kg / m<sup>2</sup>) bir BKİ'ye ulaşırlar (93).

**Komorbiditelerin düzeltilmesi:** Kilo kaybının yanı sıra, LSG'nin birçok komorbid tıbbi durumda iyileşme veya çözülme sağladığı da gösterilmiştir (101). 27 çalışma üzerinde yapılan sistematik bir incelemede, LSG'den sonra ortalama 13 aylık bir takipte tip 2 DM hastalarının %66,2'sinde diyabet ortadan kalkmış, %26,9'unda iyi yönde gelişme kaydedilmiş ve hastaların %13,1'inde stabil kalmıştır (102).Laparoskopik RYGB (% 58,6), LSG (% 32,9) veya LAGB (%8,6) uygulanan 70 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hepatosteatoz, enflamasyon ve fibroz skorlarının tümü, LSG'den 15 ± 9 ay sonra yapılan karaciğer biyopsilerinde iyi yönde ilerlemiş ve karaciğer hastalığının derece veya evresinde herhangi bir ilerleme gözlenmemiştir (103). Ek olarak, obezite ilişkili olduğu bilinen HT, uyku apnesi, dislipidemi gibi komorbiditelerde de tedaviyle birlikte olumlu değişimler gözlenmektedir.

#### **Komplikasyonlar:**

**Kanama:** LSG sonrası vakaların yüzde 15'ine kadarında postoperatif kanama bildirilmiştir. Mide lümeni içinde, batın içinde veya trokar / kesi yerlerinde kanama meydana gelebilmektedir. 2015-2016 yılları arasında gerçekleştirilen 175.000'den fazla LSG operasyonu üzerinde yürütülen retrospektif bir çalışmada, operasyonların yüzde 0,6'sının postoperatif kanama nedeniyle komplike hale geldiği belirtilmiştir (104). Laparoskopik trokar / kesi yerlerinde kanama nadirdir, ancak farkedilmesi zor ve önemli kanamalar olabilir. İşlemden hemen sonra gelişen kanamalar, trokar çıkarıldıktan sonra doğrudan trokar bölgesini gözlemleyerek tespit edilebilir ve tedavi edilebilir. Gecikmiş kanama genellikle pnömoperitoneum boşaltıldıktan sonra ve sistemik kan basıncı yükselince başlar ve trokar bölgesinde hematoma oluşumuna neden olabilir.

**Kaçak:** LSG operasyonu sonrası stapler hattı kaçak oranı %0-5,5 arası değişmektedir (105).

LSG operasyonunda bir anastomoz yapılmamasına rağmen, uzun stapler hattı ve yüksek intralüminal basınç nedeniyle RYGB'ye göre kaçak gelişim riski daha

fazladır (%2,4'e karşı %0,7) (106). Başlangıç zamanlamasına göre, kaçaklar akut (yedi gün içinde), erken (bir ila altı hafta içinde), geç (altı hafta sonra) ve kronik (12 hafta sonra) olarak sınıflandırılabilir.

**Striktür:** LSG operasyonu sonrası sleeve striktür gelişimi %0,26 ila 4 arasında bildirilmiş olsa da (85), %1'den azında semptomlar endoskopik veya cerrahi girişim gerektirecek düzeydedir (107). Striktüre ait bulgular akut, cerrahi sonrası erken dönemde veya daha kronik olarak gelişebilmektedir. Striktürler uzun stapler hattı boyunca herhangi bir yerde gelişebilseler de anatomik nedenlerden ötürü en sık incisura angularis seviyesinde lokalize olurlar.

**Gastroözefageal reflü hastalığı:** Yeni başlangıçlı GÖRH veya var olan GÖRH'ün kötüleşmesi LSG'nin potansiyel komplikasyonları arasındadır (93; 108).

**Portal ven trombozu:** Portomesenterik ven trombozu, çoğunlukla LSG'den sonra gelişen, laparoskopik bariatrik cerrahinin nadir bir komplikasyonudur. Laparoskopik bariatrik cerrahi geçiren 5706 hastayı içeren bir çalışmada, 17'sinde portomesenterik ven trombozu gelişmiş olup bunların 16'sının sleeve gastrektomiye sekonder olduğu bildirilmiştir (109).

**Safra taşı Oluşumu:** Hem morbid obezite hem de sleeve gastrektomi sonrası hızlı kilo vermek safra taşı oluşumu için riski ikiye katlamaktadır (110). Ayrıca postoperatif safra kolesterol doygunluğu, safra kesesi stazı, artan müsin sekresyonu ve prostaglandinler gibi çeşitli mekanizmaların da yatkınlık yarattığı kabul edilmiştir (111). Aynı zamanda obez hastalarda sıklıkla görülen hiperlipidemi de safra taşı oluşumu için risk faktörü olarak görülmektedir (112). Düşük LDL kolesterol ve yüksek trigliserit düzeylerinin safra taşı oluşumu ile ilişkisi ortaya konmuştur (113). Gastrik by-pass sonrası semptomatik safra taşı oluşumu %7-16, sleeve gastrektomi sonrası %3 ,8-9 olarak bildirilmiştir (114).

## URSODEOKSİKOLİK ASİT

UDCA barsak bakteri metabolizması vasıtasıyla üretilen bir sekonder safra asitidir. Bazı hayvan türlerinde karaciğerde sentezlenir ve ilk olarak ayıların safra

içeriğinde tespit edilmiştir, bu nedenle ismi “Ursus” kelimesinden türetilmiştir (115). Saflaştırılmış formu karaciğer veya safra yollarına ait çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.

### **Etki Mekanizması**

Kolesterolden türetilen, doğal olarak oluşan bir hidrofilik safra asidi olan UDCA, insanlarda bulunan safra asitlerinin küçük bir fraksiyonunu oluşturur. UDCA’nın oral olarak verilmesi halinde bu fraksiyon doza bağlı olarak kolestatik karaciğer enzimlerinde birikim eğilimindeki endojen hidrofilik safra asitlerinin toksik düzeyde bir konsantrasyona ulaşmasını engeller. Toksik safra asidi replasmanına ek olarak hücresel ve moleküler düzeyde çok sayıda mekanizma bulunmaktadır. Bunlar arasında safra asitlerinin toksik etkilerine karşı hasar görmüş kolanjiositlerde sitoprotektif etkiler, hepatosit apoptozunun inhibisyonu, kolanjiosit ve hepatositlerdeki MHC sınıf I protein ekspresyonunun azaltılması da dahil olmak üzere bir takım immünomodülatuar etkiler ve safra sekresyonunun uyarılması bulunmaktadır. Primer biliyer siroz hastalarında UDCA verilmesi sonrası gözlemlenen kolesterol düşürücü etkiler kolestazın gerilemesi veya kolesterol metabolizmasındaki düzenlemelere bağlı olabilmektedir. UDCA tarafından değiştirilen endojen safra asit kompozisyonu ise bahsedilen her iki mekanizmanın ortak paydasıdır (116).

### **Medikal Kullanım Alanları ve Endikasyonlar**

UDCA, kolelityazis ve safra çamurunun medikal tedavisinde kullanılmaktadır (117; 118). Safranin kolesterol doygunluğunu azaltmaya yardım ederek kolesterolden zengin safra taşlarının zamanla çözülmesine katkıda bulunur (117).

UDCA, bariatrik cerrahi hastalarında hızlı kilo kaybı nedeniyle safrada kolesterolden aşırı doygunlaşması ve hormonal değişimlere sekonder biliyer diskinezi nedeniyle sıklıkla gelişen kolelityazisin önlenmesi için tercih edilmektedir (119).

**Primer Biliyer Kolanjit:** UDCA primer biliyer kolanjit tedavisinde kullanılmaktadır ve bu hastalarda biyobelirteçlerin düzelmesine katkıda bulunur (120).Yapılan meta analizlerde mortalite üzerine etkisi tartışmalıdır (121). Ancak kısa süreli deneyler (<2 yıl) dahil edilmeyen analizlerde yaşam beklentisi üzerine katkısı olduğu gösterilmiştir ve bu analizler klinik olarak daha uygun kabul edilmektedir

(122). 2012 yılında yapılan bir sistemik derlemede ise mortaliteyi azaltma, karaciğer transplantasyonu, kaşıntı veya yorgunluk üzerine anlamlı bir fayda sağlamadığı bulunmuştur (123). UDCA (ursodiol) FDA tarafından PBK tedavisinde onaylanmış tek ilaçtır ancak pek çok hasta bu tedaviye yeterli yanıt vermemektedir, diğer tedaviler ise araştırma sürecindedir (124).

**Primer Sklerozan Kolanjit:** UDCA kullanımıyla serum karaciğer testleri iyileşmektedir ancak bu testler karaciğer hastalığının iyileşmesiyle her zaman doğrudan korelasyon göstermez (125). DSÖ İlaç Bilgilendirmelerinde primer sklerozan kolanjitte UDCA'nın günlük 13-15 mg/kg'ı aşan onaylanmamış dozlarda kullanılması önerilmemektedir (126).

**Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı:** UDCA gebeliğin intrahepatik kolestazında kullanılmaktadır. UDCA annede kaşıntı şikayetini ve preterm doğumların sayısını azaltmaktadır. Fetal distres ve diğer istenmeyen sonuçlar üzerinde etkilerinin önemli düzeylerde olmadığı bildirilmiştir (127; 128).

**Kolestaz:** UDCA'nın çocuklarda güvenlik ve etkinliği kanıtlanmadığından kullanım lisansı bulunmamaktadır. Neonatal hepatit ve kolestazda UDCA kullanımının etkisiz olduğu ve güvenli olmadığı yönünde kanıtlar artmaktadır (129; 130; 131).

**Diğer:** Safra reflüsüne bağlı gastrit tedavisinde UDCA etkindir ve önerilmektedir (132).

Kistik fibroziste UDCA'nın rutin kullanımını destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır, özellikle karaciğer transplantasyon ihtiyacı veya ölüm gibi uzun dönem sonuçlara dair bu ilacın kullanımında yeterli veri bulunmamaktadır (133).

UDCA ayrıca non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında, biliyer atrezi gibi karaciğer safra yolları ile ilişkili sendromlarda, karaciğer allogreft rejeksiyonunda ve karaciğer ile ilişkili Graft-versus-Host hastalığında kullanılmaktadır.



### **Kontrendikasyonlar**

Ekstrahepatik kökenli komplet biliyer obstrüksiyonu, yaygın intrahepatik obstrüksiyonu olan hastalarda ve UDCA'ya veya formülündeki diğer bileşenlere hipersensivite reaksiyonu bulunan hastalarda UDCA kontrendikedir (116).

Varis kanaması, hepatik ensefalopatisi, asiti olan veya ivedi karaciğer transplantasyon ihtiyacı bulunan hastalarda uygun spesifik tedavi verilmelidir. Ekstrahepatik kökenli parsiyel biliyer obstrüksiyon olması halinde UDCA kullanımında dikkatli olunmalıdır (116).

Gebelerde UDCA kullanımına dair yeterli veya iyi kontrol edilmiş çalışmalar bulunmamaktadır bu nedenle gebe olanlarda veya gebelik şüphesi bulunan kadınlarda UDCA kullanılmamalıdır. Bu ilaç gebelik esnasında kullanılırsa veya kullanımı esnasında gebe kalınırsa; ilacın fetüs üzerinde potansiyel zararlı etkileri bakımından hasta bilgilendirilmelidir (116).

UDCA'nın anne sütüne geçişi tam olarak bilinmemektedir bu nedenle emziren hastalarda UDCA kullanımında pek çok ilacın anne sütüne geçebildiği göz önünde bulundurulmalı ve dikkatli olunmalıdır. Ayrıca UDCA'nın çocuklarda güvenlik ve etkinliği kanıtlanmamıştır (116).

UDCA'nın metabolitlerinden biri olan litokolik asit karaciğerde detoksifiye edilmediği sürece hepatotoksiktir. Bu nedenle, hasta gözleminde serum karaciğer fonksiyon testleri (GGT, alkalın fosfataz, AST, ALT) ve bilirubin seviyeleri tedavi başlangıcından sonra ilk 3 ay boyunca ayda bir ve devam eden her 6 ayda bir kontrol edilmelidir. Seri takip, karaciğer fonksiyonlarında olası bir bozulmanın erken tespitini sağlar. Bu parametrelerin serum düzeyleri genellikle hızla düşmektedir. Serum karaciğer testlerinin (örn. ALT, AST) iyileşmesi, hastalık durumunun iyileşmesi ile her zaman korelasyon göstermez. Tedaviye yeterli biyokimyasal cevaba dair güncel bir hikayesi olan hastalarda, serum karaciğer fonksiyon testlerinin klinik olarak önem arz eden seviyelere çıkması halinde UDCA kesilebilir. UDCA alan hastalarda safra akışının sürdürülmesine dikkat edilmelidir (116).

## **Farmakodinamik ve Farmakokinetik Özellikleri**

**Farmakodinamik özellikler:** Safra asitleri, safranın en önemli bileşenleri arasındadır ve safra sekresyonunun uyarılmasında önemli bir rol oynarlar. Ayrıca safra asitleri, çözeltide safradaki kolesterol konsantrasyonunu korumada önemlidir. Sağlıklı bir insanda, safrada kolesterol konsantrasyonları ve safra asitleri arasındaki oran kolesterolün gün boyu çözeltide kalmasını sağlayabilecek düzeydedir. Bu durumda safra taşı oluşumu gözlenmez (bu durumda safra litojenik değildir). Safrada kolesterol taşı olan hastalarda, bu oran değişmiştir ve safra, kolesterol ile aşırı satüre hale gelir (bu durumda safra litojeniktir). Bu halde, kolesterol kristalleri çökelti oluşumuna neden olur ve bazen safra taşları oluşur (134).

UDCA, litojenik safrayı litojenik olmayan formuna dönüştürür ve zaman içerisinde kolesterol taşlarının çözünmesine katkı sağlar (134).

Biliyer drenajı bozuk olan hastalardaki kolestatik ve primer biliyer kolanjit veya kistik fibrozis olan hastalardaki klinik semptomlarda UDCA'nın etkileri üzerinde yapılan araştırmalarda kolestatik semptomlara ait kan değerlerindeki değişimler (ALP, GGT ve bilirubin) ve kaşıntı semptomlarının hızla azaldığı ve hastaların büyük bir kısmında yorgunluğun gerilediği belirtilmiştir. Dahası, yapılan çalışmalarda hafif-orta düzey hepatobiliyer bozukluğu olan çocuk veya genç erişkin kistik fibrozis hastalarında UDCA'nın fayda/risk oranının pozitif yönde olduğu işaret edilmektedir (134).

**Farmakokinetik özellikler:** Terapötik dozlarda oral alım sonrası UDCA'nın yaklaşık %90'ı ince barsakta hızla absorbe edilir. Absorbsiyondan sonra, UDCA karaciğere taşınır (önemli düzeyde ilk geçiş etkisi vardır), burada glisin ve taurin ile konjuge edilir ve sonrasında safra yollarına sekresyona uğrar. Sistemik dolaşıma UDCA'nın çok küçük bir kısmı geçmektedir ve bu kısım renal yoldan atılır. Konjugasyon haricinde, UDCA metabolize edilmez. Ancak, oral alınan UDCA'nın küçük bir fraksiyonu, bakteriyel konjugasyon duodenumda da yapıldığından, her enterohepatik sirkülasyonda bakteriler tarafından 7-keto-litokolik asite ve litokolikasite dönüştürülür. UDCA, 7-keto-litokolik asit ve litokolik asit suda görece az çözünür ve bu nedenle büyük bir kısmı feçesle atılır. Rezorbe olan UDCA karaciğerde tekrar konjuge edilir, duodenumda oluşan litokolikasitin %80'i feçesle atılır ancak kalan %20'si absorbsiyondan sonra karaciğerde sülfatlanarak çözünür

olmayan litokolik konjugatlara dönüştürülerek safra ve feçesle atılır. 7-keto-litokolik asitin rezorbe olan kısmı karaciğerde kenodeoksikolik asite dönüştürülür (134).

Litokolik asit, karaciğerde sülfasyon mümkün olmadığında kolestatik karaciğer hasarına neden olabilir. Bazı hastalarda karaciğerde litokolik asit sülfasyon kapasitesi azalmış olsa da UDCA tedavisi ile ilişkilendirilebilecek kolestatik karaciğer hasarına dair güncel bir klinik kanıt bulunmamaktadır (134).

Tekrarlayan dozlardan sonra, safrada UDCA konsantrasyonu yaklaşık 3 hafta sonra sabit hale geçer: ancak UDCA'nın total konsantrasyonu yüksek dozlarda bile safradaki safra asitlerinin total konsantrasyonunun %60'ını geçemez (134).

UDCA tedavisi durdurulduğunda 1 hafta sonra safradaki konsantrasyonu sabit konsantrasyonun %5-10'una düşmektedir. UDCA'nın biyolojik yarı ömrü yaklaşık 3,5-5,8 gün arasındadır (134).

### **Yan Etkiler**

UDCA tedavisi ile ilişkili en çok rapor edilen yan etkiler arasında karın ağrısı, ishal, konstipasyon ve baş ağrısı bulunmaktadır. (135; 136; 137)

### **Gastrointestinal yan etkiler:**

**Çok sık** (%10 veya daha fazla): Karın ağrısı (%43,2'e kadar), ishal (%27'ye kadar), konstipasyon (%26,4'e kadar), bulantı (%17,4'e kadar), dispepsi (%16,8'e kadar), kusma (%13,7'e kadar)

**Sık** (%1-%10): Kolesistit, flatulans, gastrointestinal hastalık, macunumsu dışkı, peptik ülser

**Çok nadir** (%0,01'den az): Safra taşı kalsifikasyonu, şiddetli sağ üst kadranda ağrısı

**Sıklığı rapor edilmemiş:** Özofajit

Safra taşlarının kalsifikasyonu, tek başına safra asiti tedavisi ile kalsifikasyonlar çözölemeyebileceğinden, cerrahi işlem gereği oluşturabilir.

Şiddetli sağ üst kadran ağrısı primer biliyer siroz hastalarında gözlenmiştir.  
(135; 136; 137)

#### **Sinir sistemi:**

**Çok sık** (%10 veya daha fazla): Baş ağrısı (%24,8'e kadar), baş dönmesi (%16,5'e kadar)

#### **Solunumsal:**

**Çok sık** (%10 veya daha fazla): Üst solunum yolları enfeksiyonu (%15,5'e kadar), sinüzit (%11'e kadar)

**Sık** (%1-%10): Bronşit, öksürük, farenjit, rinit

#### **İmmünolojik:**

**Çok sık** (%10 veya daha fazla): Viral enfeksiyon (%19,4'e kadar)

**Sık** (%1-%10): İnfluenza benzeri semptomlar (135; 136; 137)

#### **Musküloskeletal:**

**Çok sık** (%10 veya daha fazla): Sırt ağrısı (%11,8'e kadar)

**Sık** (%1-%10): Artralji, artrit, muskuloskeletal ağrı, miyalji (135; 136; 137)

#### **Dermatolojik:**

**Sık** (%1-%10): Alopesi, deri döküntüsü/döküntü

**Çok nadir** (%0,01'den az): Ürtiker

#### **Hematolojik:**

**Sık** (%1-%10): Lökopeni, trombositopeni (135; 136; 137)

#### **Genitoüriner:**

**Sık** (1%-10): Dismenore, idrar yolları enfeksiyonu (135; 136; 137)

**Diğer:**

**Sık** (%1-%10): Yorgunluk (135; 136; 137)

**Hipersensivite:**

**Sık** (%1-%10): Allerji

İlaç hipersensivite reaksiyonları arasında anjioödem, fasyal ödem, laringeal ödem ve ürtiker bulunmaktadır. (135; 136; 137)

**Psikyatrik:**

**Sık** (%1-%10): İnsomnia

**Sıklığı rapor edilmemiş:** Uyku bozuklukları (135; 136; 137).

**Metabolik:**

**Sık** (%1-%10): Yükselmiş kan şekeri

**Sıklığı rapor edilmemiş:** Anoreksi (135; 136; 137).

**Kardiovasküler:**

**Sık** (%1-%10): Göğüs ağrısı

**Renal:**

**Sık** (%1-%10): Kreatinin artışı (135; 136; 137).

**Hepatik:**

**Çok nadir** (%0,01'den az): Hepatik sirozun dekompanzasyonu

**Sıklığı rapor edilmemiş:** Kolestaz artışı

Hepatik sirozun dekompanzasyonu, primer biliyer sirozu ileri evre olan hastalarda meydana gelebilmektedir. Bu durum tedavinin kesilmesi sonrası parsiyel regresyon göstermektedir (135; 136; 137).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Temmuz 2018 – Temmuz 2019 yılları arasında Fatih Sultan Mehmet Eğitim Araştırma Hastanesi genel cerrahi kliniğinde bariatrik cerrahi için başvuran obez hastalar üzerinde planlandı. Prospektif, randomize, kontrollü klinik çalışması olarak planlandı. Yerel etik kuruldan onay ve tüm hastalardan gerekli bilgilendirilmiş onam alındı (FSMEA-H-KAEH 2020/59). Hastalar [www.randomizer.org](http://www.randomizer.org) sitesinde 20' şer kişilik 3 grup olarak randomize edildi. LSG' den sonra UDCA tedavisi almayan Kontrol grubu; LSG' den sonra 6 ay boyunca UCDA 500 mg / gün tedavi alan Grup I ve LSG' den sonra 6 ay boyunca UCDA 1000 mg / gün tedavi alan Grup II. LSG öncesi tüm hastalara safra kesesinde taş varlığını saptamak üzere US yapıldı. Hastaların demografik özellikleri, diyabet, hipertansiyon, ameliyat öncesi ve sonrası kolesterol ve trigliserit farkları, %EWL, %TWL, BKİ, ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 6.ayda ve 12.ayda KL oluşumuna yönelik batin US verileri toplandı.

**Dahil etme kriterleri:** Primer LSG cerrahisi geçiren ve daha önce safra kesesi operasyonu olmamış, preoperatif dönemde yapılan US' da safra kesesine ait patoloji olmayan hastalar.

### **Hariç tutma kriterleri:**

- LSG öncesi US' da safra taşı saptanması,
- Daha önceden bariatrik cerrahi ya da safra kesesi ameliyatı olmuş olmak,
- Bilinen UDCA' nın aktif veya yardımcı bileşenlerine aşırı duyarlılık olması,
- İBH ve safra tuzlarının enterohepatik dolaşımını engelleyebilecek ince bağırsak ve karaciğer ile ilgili durumlar (ileal rezeksiyon ve stoma, ekstra/intrahepatik kolestaz, ağır karaciğer hastalığı) ve
- Hamilelik veya kontrasepsiyon kullanılması
- Bilgilendirilmiş onam imzalamaması

## BULGULAR

Çalışma Temmuz 2018 – Temmuz 2019 tarihleri arasında Fatih Sultan Mehmet Eğitim Araştırma Hastanesinde %73,3' ü (n=44) kadın, %26,7' si (n=16) erkek toplam 60 olguyla yapılmıştır. Çalışmaya katılan olguların yaşları 19 ile 61 arasında değişmekte olup, ortalama  $36,58 \pm 10,82$  yaş olarak saptanmıştır. Ortanca BKİ 43,8 idi.

Tablo 4: Tanımlayıcı Özelliklere Göre Ursodeoksikolik Asit Alma Durumlarının Değerlendirilmesi

|                      |                              | UDCA Alma Durumu          |                           |                             |                           | Test Değeri                                   |
|----------------------|------------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------|
|                      |                              | Toplam                    | Kontrol Grubu (n=20)      | Grup (n=20)                 | I Grup (n=20)             | II p                                          |
| <b>Yaş</b>           | Min-Maks (Medyan)<br>Ort±Ss  | 19-61 (34)<br>36,58±10,82 | 23-52(31,5)<br>35,30±9,58 | 24-61 (36,5)<br>39,15±11,32 | 19-57 (31)<br>35,30±11,54 | F:0,839<br><sup>a</sup> <b>0,437</b>          |
| <b>Cinsiyet</b>      | <b>Kadın</b><br><b>Erkek</b> | 44 (73,3)<br>16 (26,7)    | 14 (70,0)<br>6 (30,0)     | 14 (70,0)<br>6 (30,0)       | 16 (80,0)<br>4 (20,0)     | $\chi^2$ :0,682<br><sup>b</sup> <b>0,711</b>  |
| <b>Diyabet</b>       | <b>Yok</b><br><b>Var</b>     | 48 (80,0)<br>12 (20,0)    | 17 (85,0)<br>3 (15,0)     | 16 (80,0)<br>4 (20,0)       | 15 (75,0)<br>5 (25,0)     | $\chi^2$ :0,684<br><sup>c</sup> <b>0,917</b>  |
| <b>Hipertansiyon</b> | <b>Yok</b><br><b>Var</b>     | 49 (81,7)<br>11 (18,3)    | 20 (100,0)<br>0 (0,0)     | 13 (65,0)<br>7 (35,0)       | 16 (80,0)<br>4 (20,0)     | $\chi^2$ :8,862<br><sup>c</sup> <b>0,011*</b> |
| <b>BKİ</b>           |                              | 43,8                      | 43,2                      | 45,6                        | 42,4                      | <sup>b</sup> 0,154                            |

<sup>a</sup>Oneway ANOVA

<sup>b</sup>PearsonChi-Square Test

<sup>c</sup>FisherFreemanHalton Test

\*p<0,05

\*\*p<0,01

Demografik veriler kıyaslandığında gruplar arasında yaş, cinsiyet, BKİ ve DM varlığı açısından fark yok iken, Grup I' de daha fazla oranda hipertansif hasta mevcuttu.

Tablo 5: Ursodeoksikolik Asit Alma Durumuna Göre EWL, TWL, Kolesterol ve Trigliserit Farklarının Değerlendirilmesi

|                   |        | UDCA Alma Durumu |                      |               |                | Test Değeri        |
|-------------------|--------|------------------|----------------------|---------------|----------------|--------------------|
|                   |        | Toplam           | Kontrol Grubu (n=20) | Grup I (n=20) | Grup II (n=20) | p                  |
| %EWL              | Ort±Ss | 59,22±13,21      | 60,45±13,89          | 59,20±14,23   | 58,00±11,95    | <sup>a</sup> 0,846 |
| %TWL              | Ort±Ss | 30,08±5,83       | 30,25±6,77           | 29,85±5,44    | 30,15±5,48     | <sup>a</sup> 0,976 |
| Kolesterol Farkı  | Ort±Ss | -1,36±30,99      | 3,73±29,81           | -9,45±32,14   | 1,65±30,89     | <sup>a</sup> 0,357 |
| Trigliserit Farkı | Ort±Ss | -48,27±67,99     | -55,40±72,40         | -47,10±52,49  | -42,30±79,18   | <sup>d</sup> 0,555 |

<sup>a</sup>Oneway ANOVA

<sup>d</sup>Kruskal Wallis Test

Gruplar % EWL, % TWL, kolesterol ve trigliserit farkları açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 6: Ursodeoksikolik Asit Alma Durumuna Göre Ultrason Sonuçlarının Değerlendirilmesi

|                        |         | UDCA Alma Durumu |                      |               |                | Test Değeri          |
|------------------------|---------|------------------|----------------------|---------------|----------------|----------------------|
|                        |         | Toplam           | Kontrol Grubu (n=20) | Grup I (n=20) | Grup II (n=20) | p                    |
| Postop 6. ay US Sonucu | Taş Yok | 38 (63,3)        | 9 (45,0)             | 14 (70,0)     | 15 (75,0)      | $\chi^2$ :15,742     |
|                        | Çamur   | 8 (13,3)         | 1 (5,0)              | 2 (10,0)      | 5 (25,0)       | <sup>c</sup> 0,001** |
|                        | Taş Var | 14 (23,3)        | 10 (50,0)            | 4 (20,0)      | 0 (0,0)        |                      |
| Postop 1.yıl US Sonucu | Taş Yok | 40 (66,7)        | 9 (45,0)             | 15 (75,0)     | 16 (80,0)      | $\chi^2$ :11,538     |
|                        | Çamur   | 5 (8,3)          | 1 (5,0)              | 1 (5,0)       | 3 (15,0)       | <sup>c</sup> 0,010*  |
|                        | Taş Var | 15 (25,0)        | 10 (50,0)            | 4 (20,0)      | 1 (5,0)        |                      |

<sup>a</sup>Oneway ANOVA

<sup>b</sup>PearsonChi-Square Test

<sup>c</sup>FisherFreemanHalton Test



UDCA alma durumuna göre olguların postoperatif 6. ay US sonuçlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). UDCA almayan Kontrol grubunda US sonucu taş görülme oranı Grup II' ye göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p:0,001$ ;  $p<0,01$ ). Kontrol grubu ile Grup I arasında ( $p:0,149$ ); Grup I ile Grup II arasında ( $p: 0,066$ ) taş oluşumu açısından anlamlı farklılık yoktur.

UDCA alma durumuna göre olguların postoperatif 1.yıl US sonuçlarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,010$ ;  $p<0,05$ ). UDCA kullanmayan olgularda taş görülme oranı anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

**İstatistiksel incelemeler:** İstatistiksel analizler için NCSS (NumberCruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Tek yönlü varyans analizi ve Bonferroni düzeltmeli ikili değerlendirmeler kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis test ve Dunn-Bonferroni test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher-Freeman-Haltonexact test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada primer LSG sonrası UDCA' nın farklı dozlarda kullanımının safra taşı oluşumuna etkisi araştırılmıştır. Bulgular itibariyle bugüne kadar yapılmış çalışmalarda belirtildiği gibi UDCA' nın safra taşı oluşumuna yönelik koruyuculuğu bu çalışmada da gösterildi.

Bugün dünya üzerinde obezite tedavisinde kalıcı etkiler oluşturması açısından cerrahi tartışmasız bir şekilde birinci seçenek haline gelmişken, çalışmalar bu seçeneğin etkinliğinin artırılması ve potansiyel komplikasyonlarının azaltılmasına yönelik olmaktadır (138). Her ne kadar KL tedavisinde kolesistektomi birinci seçenek olsa da obez hastalarda bu iş hem teknik olarak zor (139), % 2 - 3 oranında ciddi komplikasyon potansiyeli taşır (140). Bu nedenle bu hasta grubunda safra taşı gelişimini önlemek oldukça önemlidir (139).

LSG ameliyatının normal fizyolojik yol üzerinden transit ve entero-endokrin sistemi ile tamamen restriktif özellikte bir yöntemdir. LSG sonrası KL gelişim mekanizmasının detayları belirsizliğini korumaktadır. Safra taşı gelişiminin nedenlerinden biri, düşük kalori ve yağ içeriği düşük diyetlerin biliyer-lipid bileşimini etkilemeleridir. Biliyer-lipid içeriği, karaciğere giren kolesterol miktarına bağlıdır. UDCA, safraya kolesterol salgısını inhibe eder, safra ve kolesterol taş oluşumunun süpersature olmasını önleyerek etki eder (141).

UDCA' nın kilo kaybı sırasında safra taşı oluşumunu önleyici bir ajan olarak uygulanması, 1998' de ilk kez Broomfield ve ark. tarafından olmuştur (142). Sugerman ve diğ. (139)ve Miller ve ark. (143), UDCA' yı 6 ay kullanmanın restriktif bariatrik cerrahi sonrası safra taşı oluşumunu azalttığını gösterdiler. Yayımlanan bir meta-analiz (16), UDCA kullanımının, safra taşı oluşumu insidansını plasebo grubuna göre anlamlı oranda düşürdüğünü (sırasıyla % 8,8, % 27,7) gösterdi ve bunun sonucunda UDCA' nın bariatrik yöntemlerden sonra KL' yi etkili bir şekilde önleyebileceğini bildirdi.

UDCA kullanımı ile ilgili cesaret verici bildirimlere rağmen, profilakside rutin uygulanması ile ilgili konsensus henüz tam olarak oluşmamıştır. Bu durum, risk

faktörlerine göre UDCA için uygun endikasyonları tanımlayan farklı kriterlerin bulunmamasından ve gastrointestinal yan etkilerin (mide bulantısı, kusma, ishal veya kabızlık hastanın uyumunu etkilemesinden kaynaklanıyor olabilir (144). Görülen yan etkiler, ilacın kullanım devamlılığındaki en büyük engel gibi gözükse de bu çalışmada, yukarıda söz edilen yan etkilerden herhangi biri gözlenmedi.

Günümüzde American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), TOS, ASMBS kılavuzları bariatrik cerrahi sonrası KL oluşumuna yönelik, özellikle ilk altı aylık dönemde rutin US yapılmasını önermektedir (92). Biz de çalışmamızda 6. ayda ve 12. Ayda yapılan kontrol US' larında çamur/taş varlığı ve bu durumun UDCA' nın farklı dozları ile ilişkisini araştırdık.

Çalışmaya dahil edilen 60 hastadan 3' ü (%5) semptomatik safra kesesi taşı nedeniyle ameliyat edildi ve bu 3 hasta da UDCA kullanmayan grupta idi. LSG sonrası UDCA almayan gruptaki bu 3 hasta dışındaki 19 hastada US' da taş ya da çamur saptansa da asemptomatik seyrettiği görüldü.

Kolesterolün, hepatik sentez, diyetle alınan miktar ve safra asidi sentezindeki kilit rolü itibariyle bariatrik cerrahi sonrası UDCA' nın ameliyat öncesi ve sonrası serumda kolesterol ve trigliserid değerleri arasındaki farkın safra taşı oluşumu ile ilişkisine bakıldı. 3 grup arasında kolesterol ve trigliserid farkları açısından anlamlı bir fark bulunmaması nedeniyle taş oluşumuyla ilgili etkileri göz ardı edildi.

LSG sonrası safra taşı oluşumu ile DM, HT gibi komorbiditeler ile arasında bir ilişki bulunamadı. Bizim çalışmamızda gruplar arasında DM açısından anlamlı bir fark olmaması nedeniyle taş oluşumuyla alakalı etkileri göz ardı edildi. Grup I' de hipertansiyon oranı diğer iki gruba göre daha yüksek saptanmasına rağmen, literatürde bugüne kadar yapılan çalışmalarda hipertansiyon ve safra kesesi taşı arasında ilişki olduğunu gösterir bir çalışma olmaması nedeniyle göz ardı edilebileceğini düşünmekteyiz.

Obez popülasyonda % EWL' nin KL gelişimi için prediktif değer taşıdığını bildiren çalışmalar olmakla birlikte (144). Moon ve ark. (145), Shiffman ve ark. ve De Oliveira ve ark. yapmış olduğu çalışmalarda, semptomatik ve asemptomatik safra taşlarının olduğu hastalar arasında LSG sonrası ortalama % EWL arasında anlamlı bir

fark bulunmadı (3; 146). Bizim çalışmamızda da 3 grup arasında % EWL ve % TWL arasında anlamlı bir fark bulunmadı ve taş oluşumu ile ilgili ilişki göz ardı edildi.

Bu çalışma birtakım limitasyonlara sahiptir. Her ne kadar, KL gelişimine yönelik olarak periyodik US takiplerinin gerekliliği ise de; bu çalışmada US 6. ve 12. aylarda yapıldı. Sonuç olarak, bu KL gelişiminin zamanlamasının yanlış değerlendirilmesine ve safra taşı oluşumunun azımsanmasına neden olabilir. Kilo veriminin 18. aya kadar devam etmesi nedeniyle taş oluşumu için US kontrolünün bu zamanlarda da yapılması ideal olmalıdır. Sınırlamaların sonuncusu ve belki de en önemlisi örneklem büyüklüğünün küçük olmasıdır.

## SONUÇ

Çalışmamız neticesinde LSG sonrası 6 ay 500 mg / gün UDCA kullanımının 1. yılda KL oluşumunu azaltmakta, 6. Ayda KL oluşumunu anlamlı olarak azaltmadığı saptandı. LSG sonrası 6 ay 1000 mg / gün UDCA kullanımı ise 6. ve 12. ayda KL oluşumunu anlamlı olarak azalttığı saptandı. Bu nedenle LSG sonrası hastalara 1000 mg / gün UDCA verilmesini önermekteyiz. Ancak hasta sayısının az olması nedeniyle daha büyük örneklem sayısına sahip çalışmalarla bu sonucun desteklenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

## KAYNAKÇA

1. Dittrick, G. W., Thompson, J. S., Campos, D., Bremers, D., & Sudan, D. (2005). *Gallbladder pathology in morbid obesity. Obesity surgery*, 15(2), 238-242.
2. Fobi, M. A. L., Lee, H., Igwe, D., Felahy, B., James, E., Stanczyk, M., & Fobi, N. (2002). *Prophylactic cholecystectomy with gastric bypass operation: incidence of gallbladder disease. Obesity surgery*, 12(3), 350-353.
3. De Oliveira, C. I. B., Chaim, E. A., & Da Silva, B. B. (2003). *Impact of rapid weight reduction on risk of cholelithiasis after bariatric surgery. Obesity surgery*, 13(4), 625-628.
4. Sioka, E., Zacharoulis, D., Zachari, E., Papamargaritis, D., Pinaka, O., Katsogridaki, G., & Tzovaras, G. (2014). *Complicated gallstones after laparoscopic sleeve gastrectomy. Journal of obesity*, 2014.
5. Mendez, M. A., Monteiro, C. A., & Popkin, B. M. (2005). *Overweight exceeds underweight among women in most developing countries. The American journal of clinical nutrition*, 81(3), 714-721.
6. Shiffman, M. L., Sugerman, H. J., Kellum, J. M., & Moore, E. W. (1992). *Changes in gallbladder bile composition following gallstone formation and weight reduction. Gastroenterology*, 103(1), 214-221.
7. Paumgartner, G., & Sauerbruch, T. (1991). *Gallstones: pathogenesis. The Lancet*, 338(8775), 1117-1121.
8. Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz JE, Manson WC. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr*. 1992; 55: 652-658.
9. Henao S, Gutierrez ED, Moran S, Duque X, Carrillo KG, Macias N. ve diğ erleri. *Recreational physical activity is inversely associated : Hepatology*.

2014; 13(6): 810-818., with asymptomatic gallstones in adult Mexican women. *Annals of*.

10. Moran S, Milke P, Rodriguez G, Uribe M. Gallstone formation in . obese subjects undergoing a weight reduction diet. *J Obes Relat Metab, Disord.* 1998; 22: 282-283.

11. Mundth E.D. Cholecystitis and Diabetes mellitus. *N. Eng. J. M.* 317:642-646, 1985.

12. Mentş N.K. *Klinik Gastroenteroloji Cilt 2 Bölüm 57 : 810-818 ,Sanem Matbaası.İzmir.* 1983.

13. Tanno N.,Koizumi M., *The relationship between cholelithiasis and diabetes mellitus.* discussion of age, obesity,hiperlipidemia and neuropathy, *Tohoku J. Exp.Med.* 154: 11-20, 1988.

14. Tanno N.,Koizumi M.,Goto Y. *The relationship between cholelthiasis and diabetes.* mellitus: Discussion of age,obesity,hyperlipidemia and neuropathy. *Tohoku J Exp Med* : 1988;154 : 11-20.

15. Hempfling, W., Dilger, K., & Beuers, U. (2003). Ursodeoxycholic acid—adverse effects and drug interactions. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 18(10), 963-972.

16. Uy, M. C., Talingdan-Te, M. C., Espinosa, W. Z., Daez, M. L. O., & Ong, J. P. (2008). Ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstone formation after bariatric surgery: a meta-analysis. *Obesity surgery*, 18(12), 1532-1538.

17. Lindsay B. Adams, *Randomized, Prospective Comparison of Ursodeoxycholic Acid for the Prevention of Gallstones after Sleeve Gastrectomy,* *Obesity Surgery* volume 26, pages990–994(2016).

18. Ozan Şen, *Cholelithiasis After Sleeve Gastrectomy and Effectiveness of Ursodeoxycholic Acid Treatment,* *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*Vol. 30, No. 11, 2020.

19. Eachempati, S. R., Reed, I. I., & Lawrence, R. (Eds.). (2015). *Acute Cholecystitis* (pp. 1-16). Springer International Publishing.
20. Jarnagin, W. R. (Ed.). (2016). *Blumgart's Surgery of the Liver, Pancreas and Biliary Tract E-Book*. Elsevier Health Sciences.
21. Bateson, M. C. (Ed.). (2012). *Gallstone disease and its management*. Springer Science & Business Media.
22. Reynolds Jr, W. (2001). *The first laparoscopic cholecystectomy*. *JSLs: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 5(1), 89.
23. Friedman, A. C., & Dachman, A. H. (1994). *Radiology of the liver, biliary tract and pancreas*. Mosby.
24. Putman, C. E., Ravin, C. E., & Pastakia, B. (1988). *Textbook of diagnostic imaging*. Philadelphia: WB. Saunders.
25. Warwick, R., & PL, W. (1973). *Williams PL. Grays anatomy*. 35th British ed. Edinburgh, Churchill Livingstone.
26. Cotran, R. S., Kumar, V., Collins, T., & Robbins, S. L. (1994). *Pathologic Basis of Disease*. (□ th Ed). Bangalore: Prism book Pvt Ltd.
27. Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2006). *Textbook of Medical physiology* 11 th Edition. Rio de.
28. Owen RP, Botros M, UzairS. Two Cases Of Gallbladder Agenesis Diagnosed At Planned Cholecystectomy – Lessons Learned. *The Internet Journal of Surgery* 2011;26:1-5.
29. Latimer EO, Mendez FL, Hage W. Congenital absence of gallbladder. Report of three cases. *Annals of Surgery* 1947;126:229–42.
30. Fiaschetti V, Calabrese G, Viarani S, Bazzocchi G, Simonetti G. Gallbladder agenesis and cystic duct absence in an adult patient diagnosed by magneticresonance cholangiography: report of a case and review of the literature. *Case Report Med* 2009;1:1-4.

31. Carriel V, Aneiros-Fernández J, Ruyffelaert M, AriasSantiago S, Riady V, Izquierdo-Martínez F, et al. *Histological and immunohistochemical study of an unusual type of gallbladder duplication. Histol Histopathol.* 2014; 29(7): 957-64.
32. Greger, R., & Windhorst, U. (1996). *Comprehensive human physiology. From Cellular Mechanisms to Integration*, 1996.
33. Gökhan, N., Çavuşoğlu, H., & Kayserilioğlu, A. (1983). *İnsan Fizyolojisi. Sermet Matb., Kırklareli.*
34. Ganong, W. F. (2003). *Review of medical physiology (LANGE Basic Science). McGraw-Hill Medical*, 3, 17.
35. Berne, R. M., & Levy, M. N. (2000). *Principles of physiology.*
36. Jazrawi, R. P. (2003). *Measurement of gallbladder motor functions: an overview. Digestive and Liver Disease*, 35, 51-55.
37. Pallotta, N. (2003). *Ultrasonography in the assessment of gallbladder motor activity. Digestive and liver disease*, 35, 67-69.
38. Kacsoh, B. (2000). *Endocrine physiology. McGraw Hill Professional.*
39. Gillian Pocock, C. D. R. (2004). *Human Physiology-The Basis of Medicine.*
40. Venneman, N. G., & van Erpecum, K. J. (2010). *Pathogenesis of gallstones. Gastroenterology Clinics*, 39(2), 171-183.
41. Lammert F., Miquel FJ., *Gallstone disease: from genes to evidence-based therapy-Review, Journal of Hepatology* (2008);48:124-35.
42. Yıldırım B., Aktürk Y., Fırat M. ve ark., *Tokat İli Erişkinleri'nde Koleliti-azis Sıklığı ve Olası Risk Faktörleri, Akademik Gastroenteroloji Dergisi* (2008);7(2): 83-86.
43. Schaffer E., *Epidemiology of gallbladder Stone disease. Clinical Gastroenterology* (2006);20(6):981-96.



44. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ and et all. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management*. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier (2010):1089-20.
45. Festi D, Dormi A, Capodicasa and et all, *Incidence of gallstones disease in Italy: resuls from a multicenter, population-based Italian Study*. *World Journal Gastroenterology* (2008);14: 5282-9.
46. Çavuş B., Karaca Ç. *Safra Taşı Hastalığı. İç Hastalıkları Dergisi* (2013);20:151-160.
47. *EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones*. *Journal of Hepatology* (2016); [http:// dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.05](http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.05).
48. Sioka E, Zacharoulis D, Zachari E. And et all. *Complicated Gallstones af- ter Laparoscopic Sleeve Gastrectomy*. *Journal of Obesity* (2014). [http:// dx.doi.org/10.1155/2014/468203](http://dx.doi.org/10.1155/2014/468203).
49. World Health Organization. (2000). *Obesity: preventing and managing the global epidemic* (No. 894). World Health Organization.
50. National Research Council. (1989). *Diet and Health: Implications for Reducing Chronic Disease Risk*.
51. McArdle, W.D., Katch, F.I., Katch, V.L. (2001). *Exercise Physiology*, 5th ed. Baltimore, Maryland, Lippincott Williams Wilkins, pp 187-200.
52. World Health Organisation. (2020). *Obesity and overweight*. Aralık 11, 2020 tarihinde, <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> adresinden erişildi.
53. Centers for Disease Control and Prevention. (2020). *Overweight Prevalence*. Retrieved December 11, 2020, from <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/obesity-overweight.htm>.

54. Gallus, S., Lugo, A., Murisic, B., Bosetti, C., Boffetta, P., & La Vecchia, C. (2015). Overweight and obesity in 16 European countries. *European journal of nutrition*, 54(5), 679-689.

55. Yağmur, C., & Güneş, E. (2010). *Dengeli beslenme açısından Türkiye’de gıda üretimi ve tüketiminin irdelenmesi, VII. Ziraat Mühendisliği Teknik Kongresi, Ankara.*

56. Şener, O. (2014). *Türkiye’de Obezite Tedavisinde Obezite Cerrahisinin Yeri. Ankara, Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı.*

57. Gallagher, D., Visser, M., Sepulveda, D., Pierson, R. N., Harris, T., & Heymsfield, S. B. (1996). How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups?. *American journal of epidemiology*, 143(3), 228-239.

58. Mei, Z., Grummer-Strawn, L. M., Pietrobelli, A., Goulding, A., Goran, M. I., & Dietz, W. H. (2002). Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. : *The American journal of clinical nutrition*, 75(6), 978-985.

59. Onwudiwe, N. C., Stuart, B., Zuckerman, I. H., & Sorkin, J. D. (2011). *Obesity and Medicare Expenditure: Accounting for Age-Related Height Loss. Obesity*, 19(1), 204-211.

60. Deurenberg, P., Yap, M., & Van Staveren, W. A. (1998). Body mass index and percent body fat: a meta analysis among different ethnic groups. *International journal of obesity*, 22(12), 1164-1171.

61. Razak, F., Anand, S. S., Shannon, H., Vuksan, V., Davis, B., Jacobs, R., Yusuf, S. (2007). Defining obesity cut points in a multiethnic population. *Circulation*, 115(16), 2111.

62. Jensen, M. D., Ryan, D. H., Apovian, C. M., Ard, J. D., Comuzzie, A. G., Donato, K. A., Loria, C. M. (2014). 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College

*of Cardiology/American. Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. Circulation, 129(25 Suppl 2), S139-S140.*

63. Gnatiuc L, Alegre-Díaz J, Wade R, et al. *General and Abdominal Adiposity and Mortality in Mexico City: A Prospective Study of 150 000 Adults. Ann Intern Med 2019; 171:397.*

64. Perreault, L. (2018). *Obesity in Adults: Prevalence Screening and Evaluation. Eds Pi-Sunyer F Sullivan D. Waltham, MA.*

65. Gallagher, D., Heymsfield, S. B., Heo, M., Jebb, S. A., Murgatroyd, P. R., & Sakamoto, Y. (2000). *Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. The American journal of clinical nutrition, 72(3), 694-70.*

66. Schutz, D. D., Busetto, L., Dicker, D., Farpour-Lambert, N., Pryke, R., Toplak, H., Schutz, Y. (2019). *European practical and patient-centred guidelines for adult obesity management in primary care. Obesity facts, 12(1), 40-66.*

67. National Institutes of Health. (1998). *Clinical guidelines for the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults-the evidence report. Obes Res, 6(2), 51S-209S.*

68. Satman, I., Yilmaz, T., Sengül, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S., Karsidag, K. (2002). *Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes care, 25(9), 1551-1556.*

69. Sansoy, V. (2003). *Obesity, abdominal obesity and their relation with other risk factors in Turkish adults. TEKHARF, MAS, Istanbul, 2003, 64-69.*

70. Dyer, A. R., & Elliott, P. (1989). *The INTERSALT study: relations of body mass index to blood pressure. INTERSALT Co-operative Research Group. Journal of human hypertension, 3(5), 299.*

71. Bray, G. A. (2004). *Medical consequences of obesity. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 89(6), 2583-2589.*

72. Jensen, M.D. (2008). Obesity. In: Cecil Medicine, 23rd Edition. Editors: Goldman L, Ausiello D. Elsevier, PA, USA: 1643- 1652.

73. Tchernof, A., Lamarche, B., Prud'homme, D., Nadeau, A., Moorjani, S., Labrie, F., Després, J. P. (1996). The dense LDL phenotype: association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. *Diabetes care*, 19(6), 629-637.

74. Hubert, H. B., Feinleib, M., McNamara, P. M., & Castelli, W. P. (1983). Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 67(5), 968-977.

75. Vrbikova, J., & Hainer, V. (2009). Obesity and polycystic ovary syndrome. *Obesity facts*, 2(1), 26-35.

76. Young, T., Palta, M., Dempsey, J., Skatrud, J., Weber, S., & Badr, S. (1993). The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New England Journal of Medicine*, 328(17), 1230-1235.

77. Chute, C. G., Willett, W. C., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., Baron, J. A., Rosner, B., & Speizer, F. E. (1991). A prospective study of body mass, height, and smoking on the risk of colorectal cancer in women. *Cancer Causes & Control*, 2(2), 117-124.

78. Rexrode, K. M., Hennekens, C. H., Willett, W. C., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., Rich-Edwards, J. W., Manson, J. E. (1997). A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *Jama*, 277(19), 1539-1545.

79. Stampfer, M. J., Maclure, K. M., Colditz, G. A., Manson, J. E., & Willett, W. C. (1992). Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *The American journal of clinical nutrition*, 55(3), 652-658.

80. Luppino, F. S., de Wit, L. M., Bouvy, P. F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B. W., & Zitman, F. G. (2010). Overweight, obesity, and depression: a

*systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Archives of general psychiatry, 67(3), 220-229.*

81. Ponce, J., Nguyen, N. T., Hutter, M., Sudan, R., & Morton, J. M. (2015). *American Society for Metabolic and Bariatric Surgery estimation of bariatric surgery procedures in the United States, 2011-2014. Surgery for obesity and related diseases: official journal of the American Society for Bariatric Surgery, 11(6), 1199.*

82. Buchwald, H., & Oien, D. M. (2013). *Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. Obesity surgery, 23(4), 427-436.*

83. English, W. J., DeMaria, E. J., Brethauer, S. A., Mattar, S. G., Rosenthal, R. J., & Morton, J. M. (2018). *American Society for Metabolic and Bariatric Surgery estimation of metabolic and bariatric procedures performed in the United States in 2016. Surgery for Obesity and Related Diseases, 14(3), 259-263.*

84. Abdemur, A., Slone, J., Berho, M., Gianos, M., Szomstein, S., & Rosenthal, R. J. (2014). *Morphology, localization, and patterns of ghrelin-producing cells in stomachs of a morbidly obese population. Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques, 24(2), 122-126.*

85. Rosenthal, R.J. et. al. (2020). *Laparoscopic sleeve gastrectomy. UpToDate, URL: [www.uptodate.com/contents/laparoscopic-sleeve-gastrectomy](http://www.uptodate.com/contents/laparoscopic-sleeve-gastrectomy), Erişim Tarihi: 12.12.2020.*

86. Rosenthal, R. J., & Panel, I. S. G. E. (2012). *International Sleeve Gastrectomy Expert Panel Consensus Statement: best practice guidelines based on experience of > 12,000 cases. Surgery for Obesity and Related Diseases, 8(1), 8-19.*

87. Ali, M., El Chaar, M., Ghiassi, S., & Rogers, A. M. (2017). *American Society for Metabolic and Bariatric Surgery updated position statement on sleeve gastrectomy as a bariatric procedure. Surgery for Obesity and Related Diseases, 13(10), 1652-1657.*

88. Ionut, V., Burch, M., Youdim, A., & Bergman, R. N. (2013). *Gastrointestinal hormones and bariatric surgery-induced weight loss*. *Obesity*, 21(6), 1093-1103.
89. Korner, J., & Leibel, R. L. (2003). *To eat or not to eat-how the gut talks to the brain*. *New England Journal of Medicine*, 349(10), 926-927.
90. McCarty, T. R., Jirapinyo, P., & Thompson, C. C. (2020). *Effect of sleeve gastrectomy on ghrelin, GLP-1, PYY, and GIP gut hormones: a systematic review and meta-analysis*. *Annals of surgery*, 272(1), 72-80.
91. Berrington de Gonzalez, A., Hartge, P., Cerhan, J. R., Flint, A. J., Hannan, L., MacInnis, R. J., Beeson, W. L. (2010). *Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults*. *New England Journal of Medicine*, 363(23), 2211-2219.
92. Mechanick, J. I., Youdim, A., Jones, D. B., Garvey, W. T., Hurley, D. L., McMahon, M. M., Dixon, J. B. (2013). *Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. —2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery*. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 9(2), 159-191.
93. Gagner, M., Hutchinson, C., & Rosenthal, R. (2016). *Fifth International Consensus Conference: current status of sleeve gastrectomy*. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 12(4), 750-756.
94. Yehoshua, R. T., Eidelman, L. A., Stein, M., Fichman, S., Mazor, A., Chen, J., Rosenthal, R. J. (2008). *Laparoscopic sleeve gastrectomy—volume and pressure assessment*. *Obesity surgery*, 18(9), 1083.
95. Bernstine, H., Tzioni-Yehoshua, R., Groshar, D., Beglaibter, N., Shikora, S., Rosenthal, R. J., & Rubin, M. (2009). *Gastric emptying is not affected by sleeve gastrectomy—scintigraphic evaluation of gastric emptying after sleeve gastrectomy without . removal of the gastric antrum*. *Obesity surgery*, 19(3), 293-298.

96. Aridi, H. N. D., Tamim, H., Mailhac, A., & Safadi, B. Y. (2017). *Concomitant hiatal hernia repair with laparoscopic sleeve gastrectomy is safe: analysis of the ACS-NSQIP database. Surgery for Obesity and Related Diseases, 13(3), 379-384.*
97. Adil, M. T., Aminian, A., Bhasker, A. G., Rajan, R., Corcelles, R., Zerrweck, C., Mahawar, K. (2020). *Perioperative practices concerning sleeve gastrectomy—a survey of 863 surgeons with a cumulative experience of 520,230 procedures. Obesity Surgery, 30(2), 483-492.*
98. Haskins, I. N., Jackson, H. T., Graham, A. E., Chen, S., Sparks, A. D., Lin, P. P., & Vaziri, K. (2019). *The effect of bougie size and distance from the pylorus on dehydration after laparoscopic sleeve gastrectomy: an analysis of the ACS-MBSAQIP database. Surgery for Obesity and Related Diseases, 15(10), 1656-1661.*
99. Bhandari, M., Fobi, M. A. L., & Buchwald, J. N. (2019). *the Bariatric Metabolic Surgery Standardization (BMSS) Working Group. Standardization of bariatric metabolic procedures: world consensus meeting statement. Obes Surg, 29(Suppl 4), 309-45.*
100. Stroh, C., Köckerling, F., Volker, L., Frank, B., Stefanie, W., Christian, K., Thomas, M. (2016). *Results of more than 11,800 sleeve gastrectomies. Annals of surgery, 263(5), 949-955.*
101. Boza, C., Daroch, D., Barros, D., León, F., Funke, R., & Crovari, F. (2014). *Long-term outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy as a primary bariatric procedure. Surgery for obesity and related diseases, 10(6), 1129-1133.*
102. Gill, R. S., Birch, D. W., Shi, X., Sharma, A. M., & Karmali, S. (2010). *Sleeve gastrectomy and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. Surgery for Obesity and Related Diseases, 6(6), 707-713.*
103. Mattar, S. G., Velcu, L. M., Rabinovitz, M., Demetris, A. J., Krasinskas, A. M., Barinas-Mitchell, E., Schauer, P. R. (2005). *Surgically-induced weight loss*

*significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. Annals of surgery, 242(4), 610.*

104. Mocanu, V., Dang, J., Ladak, F., Switzer, N., Birch, D. W., & Karmali, S. (2019). *Predictors and outcomes of bleed after sleeve gastrectomy: an analysis of the MBSAQIP data registry. Surgery for Obesity and Related Diseases, 15(10), 1675-1681.*

105. Gagner, M., & Buchwald, J. N. (2014). *Comparison of laparoscopic sleeve gastrectomy leak rates in four staple-line reinforcement options: a systematic review. Surgery for Obesity and Related Diseases, 10(4), 713-723.*

106. Aurora, A. R., Khaitan, L., & Saber, A. A. (2012). *Sleeve gastrectomy and the risk of leak: a systematic analysis of 4,888 patients. Surgical endoscopy, 26(6), 1509-1515.*

107. Braghetto, I., Korn, O., Valladares, H., Gutiérrez, L., Csendes, A., Debandi, A., Brunet, L. (2007). *Laparoscopic sleeve gastrectomy: surgical technique, indications and clinical results. Obesity surgery, 17(11), 1442-1450.*

108. Alvarenga, E. S., Menzo, E. L., Szomstein, S., & Rosenthal, R. J. (2016). *Safety and efficacy of 1020 consecutive laparoscopic sleeve gastrectomies performed as a primary treatment modality for morbid obesity. A single-center experience from the metabolic and bariatric surgical accreditation quality and improvement program. Surgical endoscopy, 30(7), 2673-2678.*

109. Goitein, D., Matter, I., Raziel, A., Keidar, A., Hazzan, D., Rimon, U., & Sakran, N. (2013). *Portomesenteric thrombosis following laparoscopic bariatric surgery: incidence, patterns of clinical presentation, and etiology in a bariatric patient population. JAMA surgery, 148(4), 340-346.*

110. Shiffman ML et al. *Gallstone formation after rapid weight loss: a prospective study in patients undergoing gastric bypass surgery for treatment of morbid obesity. AmJ Gastroenterol. 1991;86(8):1000-5. .*



111. Al-Jiffry BO et al. *Changes in gallbladder motility and gallstone formation following laparoscopic gastric banding for morbid obesity. Can J Gastroenterol.* 2003;17(3):169–74.
112. Carel T. *Serum lipids and gallstones : A case control study.* *Gastroenterol* 1990;99:843-849.
113. *The Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part II. Factors associated with the disease. Hepatology* 1988; 8: 907- 913.
114. Villegas L, Schneider B, Provost D, et al. *Is routine cholecystectomy required during laparoscopic gastric bypass? Obes Surg* 2004;14:206-11 .
115. Hagey, L. R., Crombie, D. L., Espinosa, E., Carey, M. C., Igimi, H., & Hofmann, A. F. (1993). *Ursodeoxycholic acid in the Ursidae: biliary bile acids of bears, pandas, and related carnivores. Journal of Lipid Research*, 34(11), 1911-1917.
116. **PRODUCT MONOGRAPH: URSO® 250 mg Tablets, URSO DS® 500 mg Tablets, ursodiol tablets (2014).** APTALIS PHARMA CANADA INC. Quebec, Canada.
117. Hofmann, A.F. (1989). *"Medical dissolution of gallstones by oral bile acid therapy". American Journal of Surgery.* 158 (3): 198–204. .
118. Jüngst, C; Kullak-Ublick, GA; Jüngst, D (2006). *"Gallstone disease: Microlithiasis and sludge". Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology.* 20 (6): 1053–62.
119. Magouliotis, DE; Tasiopoulou, VS; Svokos, AA; Svokos, KA; Chatedaki, C; Sioka, E; Zacharoulis, D (2017). *"Ursodeoxycholic Acid in the Prevention of Gallstone Formation After Bariatric Surgery: an Updated Systematic Review and Meta-analysis". Obesity Surgery.* 27 (11): 3021–3030.
120. Poupon, RE; Balkau, B; Eschwège, E; Poupon, R (1991). *"A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis.*

UDCA-PBC Study Group". *The New England Journal of Medicine*. 324 (22): 1548–54.

121. Goulis, J; Leandro, G; Burroughs, AK (1999). "Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis". *Lancet*. 354 (9184): 1053–60.

122. Shi J, Wu C, Lin Y, Chen YX, Zhu L, Xie WF (2006). "Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials". *The American Journal of Gastroenterology*. 101 (7): 1529–38.

123. Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C (2012). "Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis". *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 12: CD000551. .

124. Bowlus CL, Kenney JT, Rice G, Navarro R (2016). "Primary Biliary Cholangitis: Medical and Specialty Pharmacy Management Update". *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 22 (10–a–s Suppl): S3–S15.

125. Poropat, G; Giljaca, V; Stimac, D; Gluud, C (2011). "Bile acids for primary sclerosing cholangitis". *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (1): CD003626.

126. Ursodeoxycholic acid: serious hepatic events". (2012) WHO Drug Information. 26 (1).

127. Walker, Kate F.; Chappell, Lucy C.; Hague, William M.; Middleton, Philippa; Thornton, Jim G. (2020). "Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy". *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 7: CD000493. .

128. Chappell, LC; Bell, JL; Smith, A; Linsell, L; Juszczak, E; Dixon, PH; Chambers, J; Hunter, R; Dorling, J; Williamson, C; Thornton, JG; PITCHES study, group. (7 September 2019). "Ursodeoxycholic acid versus placebo in women

**with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial". Lancet. 394 (10201): 849–860.**

**129. Kotb MA (2008). "Review of historical cohort: ursodeoxycholic acid in extrahepatic biliary atresia". Journal of Pediatric Surgery. 43 (7): 1321–7.**

**130. Paediatric Formulary Committee (2008). British National Formulary for Children 2008. London: Pharmaceutical Press. p. 91.**

**131. Urso package insert" (2000). Birmingham, AL: Axcen Pharma U.S. .**

**132. McCabe ME 4th, Dilly CK (2018). "New Causes for the Old Problem of Bile Reflux Gastritis". Clin Gastroenterol Hepatol. 16 (9): 1389–1392. doi:10.1016/j.cgh.2018.02.034. hdl:1805/15771. .**

**133. Cheng K, Ashby D, Smyth RL (2017). Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group (ed.). "Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease". The Cochrane Database of Systematic Reviews. 9: CD000222.**

**134. Ursodeoxycholic acid 300mg Tablets. (2019). Medicines.org.uk. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/10064/smpc>, Erişim Tarihi: 18.12.2020.**

**135. "Product Information. Urso (ursodiol)" Scandipharm Inc, Birmingham, AL.**

**136. "Product Information. Actigall capsules (ursodiol)." Novartis Pharmaceutical, Research Triangle Pk, NC.**

**137. Ursodiol Side Effects. (2019). Drugs.Com. <https://www.drugs.com/sfx/ursodiol-side-effects>, Erişim Tarihi: 18.12.2020.**

**138. Magouliotis, D. E., Tasiopoulou, V. S., Sioka, E., Chatedaki, C., & Zacharoulis, D. (2017). Impact of bariatric surgery on metabolic and gut microbiota profile: a systematic review and meta-analysis. Obesity surgery, 27(5), 1345-1357.**

**139. Sugerman, H. J., Brewer, W. H., Shiffman, M. L., Brolin, R. E., Fobi, M. A., Linner, J. H., Popoola, D. (1995). A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the**

*prevention of gallstone . formation following gastric-bypass-induced rapid weight loss. The American journal of surgery, 169(1), 91-97.*

140. Fuller, W., Rasmussen, J. J., Ghosh, J., & Ali, M. R. (2007). *Is routine cholecystectomy indicated for asymptomatic cholelithiasis in patients undergoing gastric bypass?. Obesity surgery, 17(6), 747-751.*

141. Patel, J. A., Patel, N. A., Piper, G. L., Smith, D. E., Malhotra, G., & Colella, J. J. (2009). *Perioperative management of cholelithiasis in patients presenting for laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: have we reached a consensus?. The American Surgeon, 75(6), 470-476.*

142. Broomfield, P. H., Chopra, R., Sheinbaum, R. C., Bonorris, G. G., Silverman, A., Schoenfield, L. J., & Marks, J. W. (1988). *Effects of ursodeoxycholic acid and aspirin on the formation of lithogenic bile and gallstones during loss of weight. New England Journal of Medicine, 319(24), 1567-1572.*

143. Miller, K., Hell, E., Lang, B., & Lengauer, E. (2003). *Gallstone formation prophylaxis after gastric restrictive procedures for weight loss: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Annals of surgery, 238(5), 697.*

144. Manatsathit, W., Leelasinjaroen, P., Al-Hamid, H., Szpunar, S., & Hawasli, A. (2016). *The incidence of cholelithiasis after sleeve gastrectomy and its association with weight loss: A two-centre retrospective cohort study. International Journal of Surgery, 30, 13-18.*

145. Moon, R. C., Teixeira, A. F., DuCoin, C., Varnadore, S., & Jawad, M. A. (2014). *Comparison of cholecystectomy cases after Roux-en-Y gastric bypass, sleeve gastrectomy, and gastric banding. Surgery for Obesity and Related Diseases, 10(1), 64-68.*

146. Shiffman, M. L., Sugerman, H. J., Kellum, J. M., Brewer, W. H., & Moore, E. W. (1991). *Gallstone formation after rapid weight loss: a prospective study in patients undergoing gastric bypass surgery for treatment of morbid obesity. American Journal of Gastroenterology, 86(8).*

**147. Prospective Studies Collaboration. (2009). Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *The Lancet*, 373(9669), 1083-1096.**

