

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ-EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**OBEZİTE NEDENİYLE SLEEVE GASTREKTOMİ UYGULANMIŞ
HASTALARIN MİDE DOKUSUNDA GHRELİN OBESTATİN VE
LEPTİN HORMONLARININ EKSPRESYON SEVİYELERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**Hazırlayan
Zeynep AYVALI**

**Danışman
Prof. Dr. Birkan YAKAN**

Doktora Tezi

**Kasım 2020
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ-EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**OBEZİTE NEDENİYLE SLEEVE GASTREKTOMİ UYGULANMIŞ
HASTALARIN MİDE DOKUSUNDA GHRELİN OBESTATİN VE
LEPTİN HORMONLARININ EKSPRESYON SEVİYELERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

(Doktora Tezi)

**Hazırlayan
Zeynep AYVALI**

**Danışman
Prof. Dr. Birkan YAKAN**

**İkinci Danışman
Prof. Dr. Kemal DENİZ**

**Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TDK-2018-8198 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

**Kasım 2020
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda akademik ve etik kuralların gerektirdiği gibi tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve kaynaklar listesinde gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı : Zeynep AYVALI

İmza :

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Obezite Nedeniyle Sleeve Gastrektomi Uygulanmış Hastaların Mide Dokusunda Ghrelin, Obestatin ve Leptin Hormonlarının Ekspresyon Seviyelerinin Araştırılması” adlı **Doktora Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan
Zeynep AYVALI

Danışman
Prof. Dr. Birkan YAKAN

Histoloji-Embriyoloji
Prof. Dr. Birkan YAKAN

KABUL VE ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Birkan Yakan danışmanlığında **Zeynep Ayvalı** tarafından hazırlanan **“Obezite Nedeniyle Sleeve Gastrektomi Uygulanmış Hastaların Mide Dokusunda Ghrelin, Obestatin ve Leptin Hormonlarının Ekspresyon Seviyelerinin Araştırılması”** adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Histoloji-Embriyoloji** Anabilim Dalında **Doktora tezi** olarak kabul edilmiştir.

26.11.2020

JÜRİ

İmza

Danışman : Prof. Dr. Birkan YAKAN

(ERÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı)

Üye: Prof. Dr. Erdoğan UNUR

(ERÜ Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı)

Üye: Prof. Dr. H.Eray BULUT

(CÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı)

Üye: Doç. Dr. Arzu YAY

(ERÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı)

Üye: Dr.Öğrt.Üyesi Halime Tozak YILDIZ

(AEÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı)

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Bilal AKYÜZ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu tez projesinin planlanması, yürütülmesi ve yazılması hususlarında göstermiş olduğu destek ve yardımlarından ötürü tez danışmanım Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Birkan YAKAN'a

Tez çalışmamın laboratuvar aşamasında ve çalışma hayatımda bilgi ve emeğini esirgemeyen ikinci danışmanım Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Kemal DENİZ 'e

Doktora eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, desteğini ve bilgisini esirgemeyen değerli hocam Doç.Dr. Arzu Hanım YAY'a

Desteğe ihtiyacım olduğu her anda daima yanımda olan, zorlandığım her an beni destekleyen, motive eden, yardımını, bilgisini esirgemeyen kıymetli dostum Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Doktor Öğretim Üyesi Münevver BARAN'a

Yaşamım boyunca her zaman maddi ve manevi yanımda olan, mutluluk ve yaşam kaynağım, hayatıma anlam ve değer katan sevgili babama, eşime, kardeşlerime ve inci tanesi kızlarıma,

Yaşadığı sürece ömrünün her gününü mutluluğumuz için harcayan, boşluğu asla dolmayan biricik rahmetli anneme,

Teşekkür ederim.

Zeynep AYVALI

Kayseri, Kasım 2020

**OBEZİTE NEDENİYLE SLEEVE GASTREKTOMİ UYGULANMIŞ
HASTALARIN MİDE DOKUSUNDA GHRELİN OBESTATİN VE LEPTİN
HORMONLARININ EKSPRESYON SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Zeynep AYVALI

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı

Doktora Tezi, Kasım 2020

Danışman: Prof. Dr. Birakan YAKAN

ÖZET

Yapılan bu tez projesinde, mideden salınan ghrelin, leptin ve obestatin hormonlarının ekspresyon oranı ile obezite arasındaki ilişkinin ve bu hormonların ekspresyon oranlarının diyabet ile olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi'nde Sleeve gastrektomi olmuş 60 hastanın Erciyes Üniversitesi Patoloji laboratuvarı arşivinde bulunan parafine gömülü mide dokusu ve kontrol grubu olarak normal mide biyopsisi tanısı almış 60 vakanın parafine gömülü mide dokusu incelenmiştir. Çalışmada ghrelin, leptin ve obestatin hormonlarının ekspresyon oranını belirlemek için immünohistokimya boyama yöntemi kullanılmıştır. Ayrıca her iki gruptaki vakaların dosyaları taranarak glukoz değerleri ve ghrelin, leptin ve obestatin hormonlarının ekspresyon oranı arasındaki ilişki incelenmiştir.

Çalışmada obez bireylerde ghrelin ve obestatin seviyesi daha düşük iken leptin seviyesi fazla bulundu. Ghrelinin ve obestatinin yaş ilerledikçe azaldığı gözlemlendi. Obez kadınlarda ghrelinin fazla obez olmayan erkeklerde leptin fazla ve obez erkeklerde obestatinin daha az olduğu gösterildi. Ayrıca, çalışmamızda diyabetik obez bireylerde ghrelin seviyesi daha düşük iken leptin ve obestatin seviyelerinin daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak ghrelin, leptin ve obestatin hormonlarının obezite ve obeziteye bağlı diyabet oluşumunda etkili olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Ghrelin, Obestatin, Leptin, Sleeve Gastrektomi

**RESEARCH OF EXPRESSION LEVELS OF GHRELINE OBESTATIN AND
LEPTIN HORMONES IN THE STOMACH TISSUE OF PATIENTS WHO HAVE
SLEEVE GASTRECTOMY DUE TO OBESITY**

Zeynep AYVALI

Erciyes University, Graduate School of Healthy Sciences

Department of Histology and Embryology

M.Sc. Thesis, November 2020

Supervisor: Prof. Dr. Birkan YAKAN

ABSTRACT

In this thesis project, it was aimed to investigate the relationship between the expression rate of ghrelin, leptin and obestatin hormones released from the stomach and obesity and the relationship between the expression rates of these hormones with diabetes.

In this study, paraffin embedded stomach tissue found in the archives of Erciyes University Pathology Laboratory of 60 patients who had sleeve gastrectomy in Erciyes University and as the control group, paraffin embedded gastric tissue of 60 cases diagnosed with normal gastric biopsy was examined. In the study, immunohistochemistry staining method was used to determine the expression rate of ghrelin, leptin and obestatin hormones. In addition, by scanning the files of the cases in both groups, the relationship between glucose values and the expression rate of ghrelin, leptin and obestatin hormones was examined.

While ghrelin and obestatin levels were lower in obese individuals, leptin level were found to high. It was observed that ghrelin and obestatin expression decreased as the age got older. While ghrelin expression was high in obese women, leptin expression was higher in non-obese men. It was seen that obestatin expression was less in obese men. While ghrelin levels are lower in diabetic obese individuals leptin and obestatin levels were found to be higher.

As a result, it was concluded that ghrelin, leptin and obestatin hormones are effective in the formation of obesity and obesity-related diabetes.

Keywords: Obesity, Ghrelin, Obestatin, Leptin, Sleeve Gastrectomy

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	ii
KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR ve SİMGELER	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.MİDE.....	4
2.1.1.Mide Embriyolojisi:.....	4
2.1.2.Mide Anatomisi:	5
2.1.2.1. Midenin Arterleri	7
2.1.2.2. Midenin Venleri.....	7
2.1.2.3. Midenin Lenfatikleri	7
2.1.2.4. Midenin Sinirleri.....	8
2.1.3. Mide Histolojisi:	8
2.1.3.1. Tunika mukoza.....	9
2.1.3.1.1. Lamina epitelyalis:	9
2.1.3.1. 1. 1. Yüzey epiteli	9
2.1.3.1. 1. 2. Mukoid Bezler.....	10
2.1.3.1. 1. 2. 1. Kardial Bezleri	10

2.1.3.1. 1. 2. 2. Fundus ve Korpus Bezleri	10
2.1.3.1. 1. 2. 3. Pilor Bezleri	10
2.1.3.1. 2. Lamina propria.....	12
2.1.3.1. 3. Lamina Muskularis Mukoza	12
2.1.3.2. Tunika submukoza.....	12
2.1.3.3. Tunika muskularis	12
2.1.3.4. Tunika seroza.....	12
2.2. OBEZİTE	13
2.2.1. Epidemiyoloji	14
2.2.2. Etiyoloji	15
2.2.3. Obezite ve Fazla Kilolu Olmanın Sağlık Üzerine Etkileri	15
2.2.4. Obezite Tip 2 Diabetes mellitus ve İnsülin Direnci	16
2.2.5. Obezite Tedavisi	17
2.2.5.1. Diyet	17
2.2.5.2. Egzersiz.....	17
2.2.5.3. Davranış tedavisi	18
2.2.5.4. Medikal tedavi	18
2.2.5.5. Cerrahi Tedavi	18
2.2.5.5.1. Gastrik Balon	20
2.2.5.5.2. Laparoskopik Ayarlanabilir Gastrik Band (LAGB).....	21
2.2.5.5.3. Vertikal Band Gastroplasti (VBG).....	22
2.2.5.5.4. Sleeve Gastrektomi	22
2.2.5.5.4.1. Sleeve gastrektomi Ameliyatı'nın Riskleri Nelerdir?.....	23

2.2.5.5.4.2. Sleeve gastrektomi Ameliyatı'nın Avantajları Nelerdir?	24
2.2.5.5.5. Biliopankreatik Diversiyon ve Duodenal Switch (BPD-DS).....	24
2.2.5.5.6. Roux Y Gastrik Bypass.....	25
2.2.6. Obeziteye Etkili Hormonlar	26
2.2.6.1. Ghrelin	26
2.2.6.1.1. Ghrelin, İnsülin Direnci ve Diabetes mellitus	28
2.2.6.1.2. Ghrelinin Leptin üzerine etkileri:	29
2.2.6.1.3. Ghrelinin Obestatin üzerine etkileri:	30
2.2.6.1.4. Ghrelin-Obezite İlişkisi:	30
2.2.6.2. LEPTİN.....	31
2.2.6.2.1. Leptin Rezistansı:.....	32
2.2.6.2.2. Leptin'in İnsülin ve Diabetes mellitus ile İlişkisi:.....	33
2.2.6.2.3. Leptin-Obezite İlişkisi:	34
2.2.6.3. OBESTATİN	34
2.2.6.3.1. Obestatin ve Diabetes mellitus.....	35
2.2.6.3.2. Obestatin-Obezite İlişkisi:	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Kullanılan sarf malzemeler ile araç ve gereçler	37
3.2. Deney düzeneğinin oluşturulması	38
3.2.1 Glukoz düzeylerinin belirlenmesi.....	38
3.2.2. Histokimyasal İnceleme	38
3.2.3. İmmünohistokimyasal İnceleme.....	39
3.2.3.1. Ghrelin	39
3.2.3.2. Leptin.....	40

3.2.3.3. Obestatin	40
3.3.İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR	41
4.1.Histopatolojik Bulgular	41
4.2.İmmunohistokimyasal Bulgular	44
4.2.1. Kontrol ve çalışma grubuna ait demografik ve laboratuvar bulguları	44
4.2.2. Çalışma grubundaki obez kişilerin operasyon öncesi ve sonrası glukoz değerleri bulguları	49
4.2.3. Kontrol ve çalışma grubundaki diyabetik kişilerin ghrelin, leptin ve obestatin bulguları	49
4.2.4. Kontrol grubundaki kişilerin cinsiyete göre demografik ve laboratuvar bulguları.....	50
4.2.5. Çalışma grubundaki kişilerin cinsiyete göre demografik ve laboratuvar bulguları.....	51
4.2.6. Çalışma grubundaki laboratuvar değerlerinin yaşa göre korelasyon bulguları	52
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	53
6.KAYNAKLAR	63
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR ve SİMGELER

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AGRP	: Aquoti Releated Peptit
AN	: Anoreksiya Nervozalı
APUD	: Amine Precursor Uptake And Decarboxilation
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BKO	: Bel-Kalça Oranı
BPD-DS	: Biliopankreatik Diversiyon ve Duodenal Switch
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CoA	: Açıl Koenzim A
CRF	: Kortikotropin Releasing faktör
DM	: Diabetes mellitus
GH	: Büyüme Hormonu
GHSR	: Büyüme Hormonu Sekretagog Reseptörü
H	: Hidrojen
H₂CO₃	: Karbonik Asit
HCl	: Hidroklorik Asit
HCO₃	: Bikarbonat
IL-6	: İnterlökin
IP3	: İnositol Trifosfat
JAK2	: Janus Kinaz 2
KCl	: Potasyum Klorür
LAGB	: Laparoskopik Ayarlanabilir Gastrik Band
MCs	: Melanokortin
MSH	: Melanosit Stimüle Edici Hormon

NPY	: Nöropeptit
POMC	: Proopiomelanokortin
PYY	: Peptide YY
SOCS3	: Sitokin Sinyal 3 Reseptörleri
STAT3	: Signal Transducer And Activator Of Transcription 3
SYA	: Serbest Yağ Asitlerinin
TBSA	: Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü
VBG	: Vertikal Band Gastroplasti
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. BKİ sınıflandırması WHO.....	13
Tablo 2. Çalışmada kullanılan sarf malzemeler.....	37
Tablo 3. Çalışmada kullanılan araç ve gereçler	38
Tablo 4. Çalışma grubuna ait histopatolojik bulgular.....	41
Tablo 5. Kontrol ve çalışma grubundaki kişilerin demografik ve laboratuvar özellikleri.....	44
Tablo 6. Çalışma grubundaki obez kişilerin operasyon öncesi ve sonrası glukoz değerleri	49
Tablo 7. Kontrol ve çalışma grubundaki diyabetik kişilerin ghrelin, leptin ve obestatin özellikleri.....	49
Tablo 8. Kontrol grubundaki kişilerin cinsiyete göre demografik ve laboratuvar özellikleri.....	50
Tablo 9. Çalışma grubundaki kişilerin cinsiyete göre demografik ve laboratuvar özellikleri.....	51
Tablo 10. Çalışma grubundaki laboratuvar değerlerinin yaşa göre korelasyonları.....	52

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Mide Anatomik Bölgeleri	5
Şekil 2. Mide'nin Histolojik tabakaları ve mide bezleri	9
Şekil 3. Gastrik balon şematik görünümü	20
Şekil 4. Laparoskopik ayarlanabilir bandın ve tekniğinin şematik görünümü	21
Şekil 5. Vertikal Band Gastroplastisi Postoperatif Görünümü	22
Şekil 6. Sleeve gastrektomi Postoperatif Görünümü	22
Şekil 7. Biliyopankreatik diversiyon ve postoperatif görünüm	24
Şekil 8. Roux en-Y gastrik by pass ve postoperatif görünüm.....	25
Şekil 9. Açıl ghrelin (aktif grelin).....	27
Şekil 10. Ghrelin ve leptinin sentez yerleri ile biyokimyasal ve fizyolojik etkileri.....	29
Şekil 11. Beyaz yağ dokudan salgılanan leptinin iştah artıran ve azaltan etkilere karşı cevabı.....	32
Şekil 12. Sempatik sinir sisteminde leptinin rolü	33
Şekil 13. HE boyanan çalışma grubuna ait Yüzeysel Helicobakter Pylori Gastriti görüntüsü	42
Şekil 14. HE boyanan çalışma grubuna ait Yüzeysel Gastrit görüntüsü.....	42
Şekil 15. HE boyanan çalışma grubuna ait Konjesyon kanama görüntüsü	43
Şekil 16. HE boyanan çalışma grubuna ait Sleeve gastrektomi materyali görüntüsü	43
Şekil 17. Çalışma grubuna ait Ghrelin pozitif boyanma görüntüsü.....	45
Şekil 18. Çalışma grubuna ait Ghrelin zayıf pozitif boyanma görüntüsü.....	46
Şekil 19. Çalışma grubuna ait Ghrelin negatif boyanma görüntüsü	46
Şekil 20. Çalışma grubuna ait Leptin pozitif boyanma görüntüsü.....	47
Şekil 21. Çalışma grubuna ait Leptin zayıf pozitif boyanma görüntüsü.....	47
Şekil 22. Çalışma grubuna ait Leptin negatif boyanma görüntüsü	48
Şekil 23. Çalışma grubuna ait Obestatin pozitif boyanan hücre görüntüsü.....	48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan vücudunda düzenleyici birimler olarak görev alan, protein ve yağlar gibi belirli bir gruba girmeyen hormonlar, mesaj taşıyıcı özel maddelerdir. Kan yoluyla vücudun tamamına taşınırlar. Hormonların herbiri vücutta farklı hücre, doku ve organı etkiler. Biyolojik etkileri çok fazla olmasına karşın kandaki oranları oldukça azdır. Vücudun iç dengesinin oluşturulmasında görev alırlar. Mideden salınan ghrelin, obestatin ve leptin hormonları da iştah ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde görev alan hormonlardır (Pekin B, 1980).

Ghrelin hormonunun insanlarda ve de bazı kemirgenlerde beslenme davranışının önemli düzenleyicilerinden olduğu gösterilmiştir (Kojima M. ve ark.,1999; Cassoni P, ve ark., 2001; Ueno H. ve ark.,2005). Periferik kanda ghrelinin miktarı arttığında midedeki ghrelin seviyesinin azaldığı görülmektedir. Bazı araştırmalarda ghrelinin besin alımı davranışına olan etkilerini anlamak için, kemirgen hayvanlara periferik ya da merkezi olarak ghrelin verilerek besin alımında ve vücut ağırlığında artışa sebep olduğu bildirilmektedir (Nakahara T, ve ark.,2008).

Ghrelin, gıda alınımı ve beslenmede artışa neden olurken, yağ dokusunun enerji kaynağı olarak kullanılmasını azaltarak enerji dengesinin düzenlenmesini sağlamaktadır (Casanueva FF, ve ark.,2002). Ayrıca, ghrelin hormonunun plazmadaki miktarı açlık anında artar ve yemek sonrası zamanlarda düşüş gösterir. Dolayısıyla ghrelin besin alımını tetikleyici veya iştah artırıcı hormon olarak gösterilmektedir (Cummings D.E. ve ark., 2001). Aynı zamanda ghrelinin mide-beyin peptidi olarak da adlandırılmasının nedeni , mideden beyine kanla taşınarak oreksijenik (iştah artırıcı) etki göstermesidir (Ariyasu H., ve ark.,2001).

Araştırmalar, obez bireylerin ghrelin seviyesinin zayıf bireylerdekine oranla daha düşük düzeyde olduğunu rapor etmiştir. Diyet yaparak azalan kilolar, dolaşım sistemindeki ghrelin miktarında artışa sebep olmuştur. Ghrelinin vücut ağırlığıyla olan

bu ilişkisi muhtemelen insülin tarafından düzenlenmekte ve vücutta bulunan yağ dağılımı ile yağ miktarından etkilenmemektedir. Besin alımı öncesinde ve sonrasında inaktif ghrelin düzeyi artışının obez kişilerde normal kişilere oranla daha az olduğu, aktif ghrelinin ise obez bireylerde bir değişiklik oluşturmadığı bildirilmiştir (Faki Y.,2009).

Sıçanlarda yapılan bir çok çalışmada ghrelinin besin alımınının düzenlenmesinde görev alan bir hormon olduğu bildirilmiştir. Sıçanlara obestatin enjekte edilmesiyle ghreline zıt olarak iştah azaltıcı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Ghrelin ile obestatin arasındaki bu durum aralarında zıt bir ilişki olduğunu düşündürmüştür. Ancak ghrelinin aksine obestatin büyüme hormonuna etki etmemiştir. Sonraki yıllarda yapılan araştırmalara göre obestatinin kısa süreli gıda alımına ve vücut ağırlığında artışa neden olmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle yapılan son araştırmalarda ghrelin ve obestatin arasındaki bağlantı biraz daha netleşmiştir. (Ren AJ, ve ark.,2009).

İnsan çalışmalarında, plazmadaki obestatin seviyesinin beslenme sonrası ciddi derecede değişiklik göstermediği ancak zayıf kişilerle karşılaştırıldığında obez kişilerde önemli oranda düşük olduğu bulunmuştur. Bu nedenle obestatin uzun dönemde vücut ağırlığının belirlenmesinde gösterge olarak kullanılabilir. Ancak obestatin hakkında çelişkili varsayımlar hala devam etmektedir (Ren AJ, ve ark.,2009).

Obezitenin biyokimyasal temeli, enerji dengesi, beslenmenin kontrolü ve adipogeneze dayanır. Çeşitli peptidler besin alımını düzenlenmektedir. Bazı peptitler besin alımını arttırırken bazıları azaltır. Gıda alımının kısa süreli hormonal düzenlenmesinde ghrelin ile kolesistokinin rol alırken; uzun süreli hormonal düzenlenmesinde ise insülin, Peptide YY (PYY) ve leptin rol oynar. Leptin noksanlığının obezite ile sonuçlandığı, günümüzde onaylanmış bir gerçektir (Altınışik M., 2005).

Vücuttaki yağ miktarı ile leptinin kandaki konsantrasyonunun orantılı olduğu da bilinmektedir. Yağ oranının kadınlarda daha fazla ve yağ dağılımının daha farklı olması sebebiyle kandaki leptin düzeyleri daha fazladır. Testosteron hormonu leptin miktarını baskılayarak bu durumda rol oynar. Ayrıca obez kadınlar ve obez erkeklerde leptin miktarı ile beden kitle indeksi (BKİ) arasında pozitif yönde ilişki görülürken, ideal kilolu kişilerde bu durum görülmemektedir (Özen Ş. ve Özen G.,2011).

Bu bilgiler ışığında; bu çalışma ile obezitede, vücut ağırlığının belirlenmesi üzerine etkili oldukları düşünülen ghrelin, obestatin ve leptin hormonlarının obeziteye olan

etkisini histokimyasal ve immünohistokimyasal yöntemle araştırarak, bu hormonların midedeki ekspresyon oranlarının obez ve obez olmayan bireyler arasında anlamlı bir fark oluşturup oluşturmadığını belirlemeyi hedefledik. Ayrıca çalışmamızda vakaların glukoz değerleri ve diyabetik olup olmadıklarına göre, bu antikorların diyabet ile olan ilişkisini belirlemeyi amaçladık. Bu yolla günümüzde önemli bir problem oluşturan obeziteye daha moleküler bir yaklaşım modeli geliştirmek ve elde edilen veriler ile literatüre katkı sağlanması hedeflenmektedir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.MİDE

2.1.1.Mide Embriyolojisi:

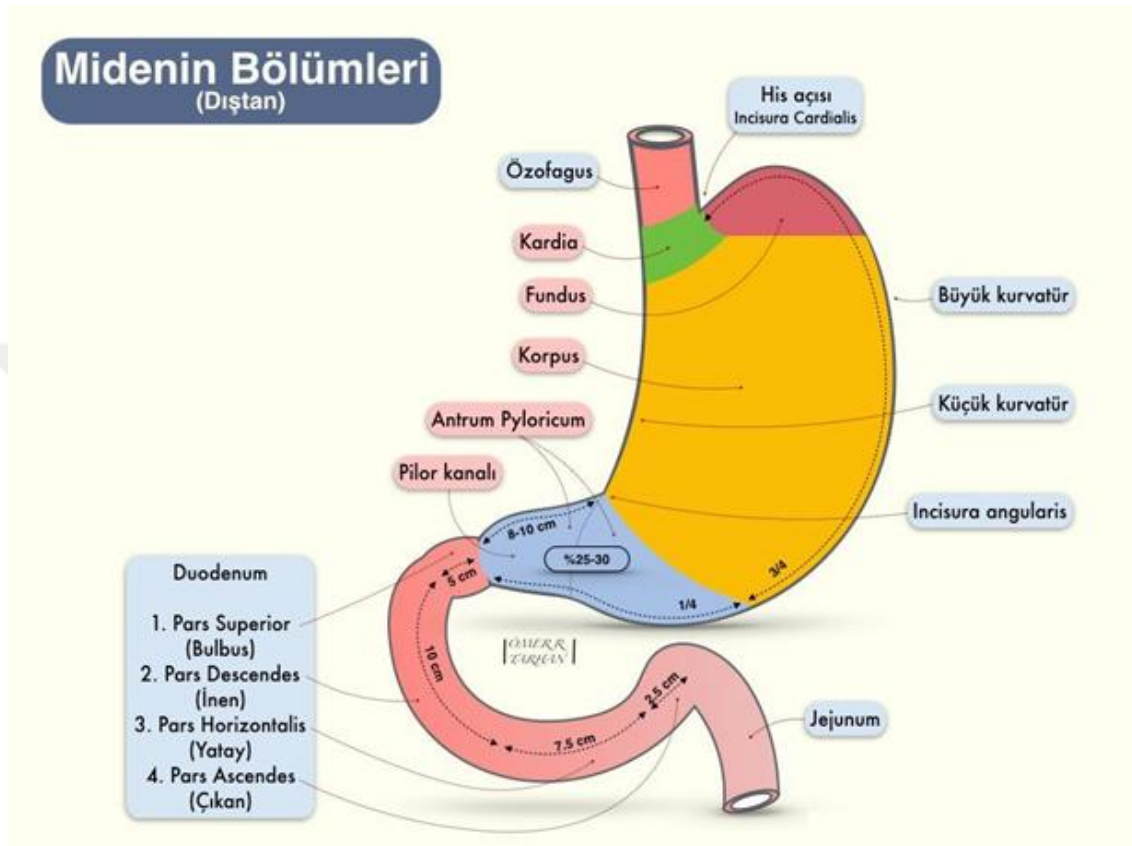
Mide ön bağırsağın kuyruk kısmının özafagusa doğru fusiform şeklinde genişlemesi ile oluşur. Mide taslağı embriyo 7 mm olduğu zaman gelişmeye başlar. Daha sonra iki ayrı hareketle yer değiştirir. Sekizinci haftada karın içine iner. İlk hareketini gestasyonun beşinci haftası sonunda yapar. Dorsal mezenterik kenarı ventral kenarından çok daha fazla geliştiğinden, longitudinal eksen üzerinde soldan sağa 90°'lik bir dönme meydana gelir. Ardından ikinci bir hareketle midenin distal parçası ile duodenum, sağ üst kadrana doğru çekilir. Bu durumda mide ve duodenumun başlangıçtaki sağ yüzleri arkaya gelir. Midenin başlangıçta oluşan ventral mezenterik kenarı, yukarı ve sağa dönerek küçük kurvaturu meydana getirir. Ventral mezenter küçük omentum haline gelir. Dorsal mezenterik kenar ise aşağı ve sola dönerek büyük kurvaturu, dorsal mezenter de büyük omentumu oluşturur. Midenin rotasyonu sırasında özofagusun sağ ve sol yanlarında uzanan vagus sinirleri, bu organın ön ve arkasına doğru yer değiştirir. Bunun sonucu sol vagus önde, sağ vagus ise arkada yer alır. Üst ve alt ucu orta hatta olan mide, ikinci dönme hareketine başlayarak alt ucu sağa ve yukarı, üst ucu sola ve aşağı doğru olmak üzere erişkindeki pozisyonuna ulaşır.

Mide endodermden gelişir ve mukozal çizgide erken glandüler diferansiyasyon fetus 80 mm olduğu zaman başlar. Fetal hayatın 4. ayında enzim ve asid üretimi ilk kez başlar ve doğumda tam gelişmiştir.

Mide yüzeyi ilk olarak stratifiye veya psödostrafiye epitelle örtülüdür. Daha sonra bunun yerine küboidal hücreler alır. Başlangıçta seyrek bulunan gastrik pitler özellikle küçük kurvatur tarafında sayıca artar. İlk göze çarpan differansiye hücre tipi boyun mukus hücresidir. Gastrik pitler 5. ve 7. haftada gelişim gösterirler. Gastrik glandlar ise

11–14. haftalarda gelişmeye başlar ve dallanmalar göstererek gelişime devam ederler (Arey, 1974, Mills, 2012).

2.1.2.Mide Anatomisi:



Şekil 1. Midenin Anatomik Bölümleri (<https://www.turkcerrahi.com/makaleler/mide/mide-anatomisi/>)

Mide abdomen sol üst kadranda basık J şeklinde yerleşmiştir. Üst ucu diafragmanın bir kaç cm altında özofagusla birleşir. Alt ucu orta hattın sağında duodenumla birleşir. Mide genişleyebilme kapasitesine sahip bir organdır ve hacmi içerisindeki yemek içeriğe göre değişir. Mide anatomik olarak 4 bölgeye ayrılır; kardias, fundus, korpus ve antrum (Şekil 1).

a-Kardias :Yemek borusunun mideye açıldığı bölgedir. Midenin en proksimalinde bulunur ve 2-3 cm genişliğindedir. Midenin çok küçük bir kısmı olup altıncı kosta kırıldak seviyesinde yer alır. Başlangıcını epitel tabakanın çok katlı yassıdan prizmatığe döndüğü nokta oluşturur.

b-Fundus : Kubbe şeklinde, midenin kardias bölümünün üstünde kalan bölümüdür. Diaframın sol kubbesine komşuluk eder. Genişlemeye müsaittir ve gaz, sıvı veya

yemek tarafından genişletilebilir. His açısı (incisura cardialis) fundusla yemek borusu arasında bulunur.

c-Korpus : Fundus ile antrum arasındaki midenin orta bölümüdür ve midenin en büyük bölümünü oluşturur. Sağ sınırına küçük kurvatür, sol sınırına büyük kurvatür adı verilir.

d-Antrum ve pilor: Antrum ve pilorik kanaldan oluşan midenin korpustan sonraki ve midenin duodenumla birleştiği bölümdür. etrafında düz kastan yapılmış m.sphincter pyloricus (pilorik sfinkter) vardır. Pilorik sfinkter, pilor kanalının sonunda yer alır; mide içeriğinin duodenuma geçişini sağlar ve de duodenum içeriğinin mideye geri dönüşünü engeller. Mideyi duodenuma bağlayan kanala ostium pyloricum denir (Yıldırım, 1994, Sayek,1996).

Üst-iç kenarına küçük kurvatur ve alt-dış kenarına büyük kurvatur denir. Gastroözofagial bileşke anatomik olarak tübüler özofagusun kese şeklinde mide olduğu yer olarak tanımlanmaktadır. Kişiyeye göre değişmekle beraber kesici dişlerden yaklaşık 40 cm uzaklıktadır. Bu alan aynı zamanda düz özofagus mukozasının, midenin katlantılı mukozasıyla (rugae) değiştiği yerdir. Kardialia özofagusun hemen distalinde yer alan 1-3 cm arasında değişen sınırları belirsiz bölgedir. Fundus midenin gastroözofagial bileşkenin üzerine uzanan bölgesidir. Antrum midenin pilorik sfinkterin (pilor) distal üçte birinde yer alan kısmıdır ve geri kalan kısımda korpustur. Bazı yazarlar aynı tip mukozaya sahip oldukları için fundus ve korpusu birlikte fundus diye adlandırmaktadır. Bu tanım, mukozal hastalıkları tartışırken kabul edilebilir ancak anatomik lokalizasyon belirtirken zorluk çıkarmaktadır. Antrum ile korpusu ayıran sınır belirgin değildir. Küçük kurvatur üzerinde distal mide üzerindeki çentikli kısım insisurayı kapsamaktadır. Rugalar organ boşken belirgindirler ancak organ genişleyince düzleşirler. Korpus ve fundusta rugalar daha belirgindir. Çünkü bu gıdaları karşılamak için ana genişlemenin olduğu yerdir. Antrumda mukoza daha düzdür ve altta uzanan submukozaya daha sıkı tutunmuştur. Yukarıdan bakıldığında yüzeyin ince derin oluklarla ayrıldığı (area gastricea) izlenir. Bunlar yapısal olarak sabittirler ve mide gerildiği zaman düzleşmezler. Area gastricea atrofi lehine değerlendirilmemelidir. Çift-kontrastlı baryum tetkikiyle "area gastricea" radyolojik olarak gösterilebilir. Küçük kurvatur boyunca ilerleyen mukozal koridora "Magenstrasse" yani "mide caddesi" adı verilmiştir (Mills, 2012, Rosai, 2011).

2.1.2.1. Midenin Arterleri

Midenin bütün arterleri trunkus çölyakus'tan gelir. Mide 1. lomber vertebranın üst kısmı hizasında trunkus çölyakus'tan çıkan damarlar sayesinde kanlanır. Sol gastrik arter, direkt olarak çölyak arterden ayrılır ve kardiyak bölgeyi kanlandırır. Küçük kurvaturu besleyen sağ gastrik arter ve büyük kurvaturu besleyen sağ gastroepiploik arter, hepatic arterin dallarıdır. Sol gastroepiploik arter ve küçük gastrik arterler, splenik arterden kaynaklanır ve büyük kurvaturu kanlandırır. Mideyi besleyen büyük arterlerden çıkan dallar, midenin ön ve arka yüzünde, kasları delip submukoza tabakasına gelir. Submukoza tabakasında birçok dala ayrılır ve birbiriyle birleşerek submukozal pleksusu yapar. Submukozal pleksustan çıkan küçük damar yapıları lamina propria'yı penetre ederek yüzey epiteli komşuluğuna kadar gelir ve süperfisyal poligonal kapiller ağını oluşturur (Vigneri ve ark., 1992, Ahrinejad ve ark., 1999).

2.1.2.2. Midenin Venleri

Mide arterlerini takip ederler ve takip ettikleri arterlerle aynı ismi alırlar. Mideye ait venler, portal sisteme açılırlar. Vena gastrika dekstra ve vena gastrika sinistra doğrudan vena portaya dökülürler. Vv gastrica breves ve vena gastro-omentalis sinistra, vena lienalise bağlanırlar. Vena gastro-omentalis dekstra ise vena mesenterika superiora dökülür. Kardial bölümündeki venler özofagus venleri ile anastomozlar (porto-kaval anastomoz) yaparlar (Arıcı ve Elhan, 2001, Dere, 1999, Moore ve Agur, 1995).

2.1.2.3. Midenin Lenfatikleri

Yapılan çalışmalarda lamina proprianın bütün seviyelerinde lenfatik kanallar olduğu gösterilmiştir. Efferent lenfatikler muskularis mukozayı geçerek submukozadaki geniş lenfatiklerle bağlantı kurulur. Lenfatik trunkuslar arter ve venleri takip ederler. Lenfatikler dört alana drene olmaktadır (Mills, 2012).

a-Midenin en geniş alanı olan korpustan kaynaklanan lenf damarları, kurvatura minorun sol yarısına gelerek a. gastrika sinistra boyunca sıralanan "nodi lymphatici gastrici sinistri" ye açılırlar.

b- Kurvatura majorun sağ yarısından ve pilorun büyük bölümünden çıkan lenf damarları, a. gastro-omentalis dekstra boyunca sıralanan "nodi lymphatici gastro-omentalis dextri" ye açılırlar. Bu bölgedeki lenf damarlarının bir kısmı direkt pankreas

başının pilora yakın olan bölümünün ön yüzündeki "nodi lymphatici pylorici" ye açılırlar.

c- Kurvatura majorun sol kısmı üçüncü büyüklükteki alanı oluşturur. Buradan kaynaklanan lenf damarları, a. gastro-omentalis sinistra boyunca sıralanan "nodi lymphatici gastro-omentalis sinistri" ye açılır. Bu alanın bir kısım lenf damarları da "nodi lymphatici pankreatici" ve "nodi lymphatici splenici"ye açılırlar.

d- Kurvatura minorun sağ yarısının lenf damarları en küçük alanı oluşturur, a. gastrika dekstra boyunca uzanan "nodi lymphatici gastrici dextrici" ye açılırlar. Bu dört grup lenf nodülünden kaynaklanan lenf damarlarının hepsi, trunkus çölyakusun başlangıç bölümünün etrafında dizilen "nodi lymphatici coeliaci" ye bağlanır.

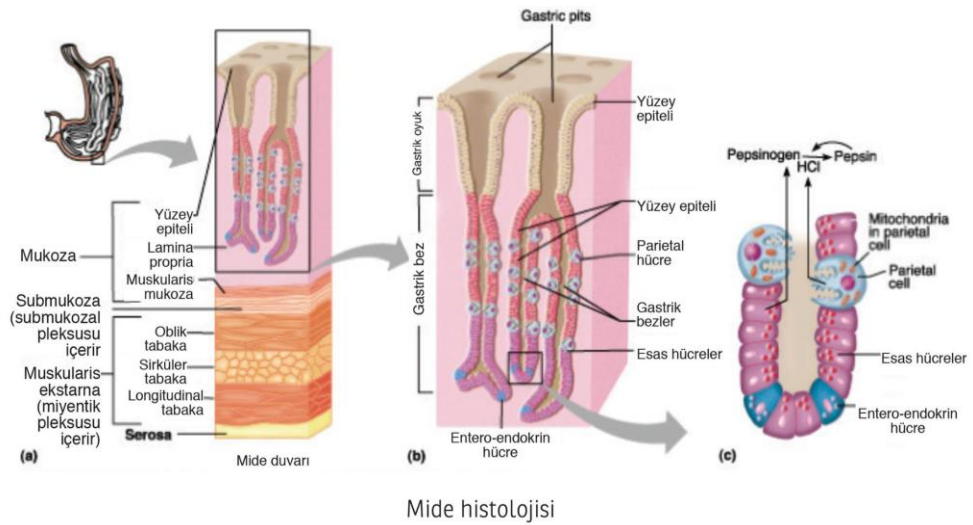
Buradan oluşan lenf damarlarıyla birlikte trunkus intestinalisi meydana getirerek sisterna şili ve duktus thorasikusa açılırlar (Arıcı ve Elhan, 2001, Skandalakis, 1994)

2.1.2.4. Midenin Sinirleri

Mide, otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik komponentleriyle innerve olur. Sempatik sinirlerini çölyak pleksustan alır. Sempatik lifler gastrik ve gastroepiploik arterlerle birlikte seyrederek. Parasempatik lifler nervus vagustan gelir. Sempatik ve parasempatik lifler küçük ve büyük kurvaturdaki pleksusları meydana getirir. Bu pleksuslardan çıkan sinir lifleri, mide duvarında iki kas tabakası arasında ve submukozada tekrar pleksuslar oluşturur. Muskularis proprianın sirküler ve longitudinal kas tabakası arasında bulunan sinir ağına Auerbach pleksusu, submukozada bulunan sinir ağına ise Meissner pleksusu denir. Bu iki pleksusta ganglionlar bulunur (Listrom ve Fenoglio-Preiser, 1987, Lehnert ve ark., 1985).

2.1.3. Mide Histolojisi:

Mide, besinleri sindiren aynı zamanda hormon salgılayan endokrin ve ekzokrin bir organdır. Anatomik sınıflandırmaya göre beş bölümden oluşmasına karşın histolojik olarak kardial, fundus, korpus ve pilor olmak üzere dört bölümden oluşur. Aynı zamanda korpus ve fundus mikroskopik yapı olarak aynı özelliğe sahip olduğundan histolojik olarak sadece üç bölgeye ayrılır. Mide içten dışa doğru mukoza, submukoza, muskularis ve seroza olacak şekilde dört katmandan meydana gelir. (Junquiera ve ark., 1993).



Şekil 2. Mide'nin Histolojik tabakaları ve mide bezleri

2.1.3.1. Tunika mukoza

Plika gastrika (rugae) denilen çok sayıda kalın plikalar boş midenin mukoza ve submukozasını oluştururlar. Bu plikalar genel olarak midenin uzun eksenine paralel olacak şekilde sıralanırlar. Mide besinle dolduğunda bu kıvrımlar yassılaşır. Büyüteç yardımı ile mukoza yüzeyi incelendiğinde, 1-5 mm çapında birbirinden yüzeysel oluklarla ayrılmış küçük yuvarlak kabartılar görülür. Foveola gastrikalar fundusda mukozanın yarısına kadar derinleşir. Tubüler bezler midenin her bölgesi için farklı karakteristik bir yapı gösterir ve dallanmış gastrik çukurcuklara açılır. Mide mukozası; lamina epitelyalis, lamina propria ve lamina muskularis mukoza olarak üç kısımdan oluşur (Karataş, 2006).

2.1.3.1.1. Lamina epitelyalis:

2.1.3.1.1.1. Yüzey epiteli

Yüzey ile gastrik çukurcuklar tek katlı prizmatik epitel ile örtülüdür. Bu hücrelerin tamamı mukus sentezler. Sentezlenen mukus kalın bir katman oluştur ve hücreleri mideden salgılanan kuvvetli asidin olumsuz etkilerinden korur. Epitel hücrelerindeki nukleuslar bazale yakındır ve yuvarlaktan ovale kadar değişebilen şekil gösterebilirler. Hücrelerin apikal sitoplazması mukoid salgı ile doludur (Karataş, 2006).

2.1.3.1. 1. 2. Mukoid Bezler

Buldukları anatomik yerin adını alırlar.

2.1.3.1. 1. 2. 1. Kardia Bezleri

Özofagus ve mide arasında 5-10 mm çapında sirküler bir yerleşim sergilerler. Kardia bezlerinin üst kısmında farklılaşmamış hücreler yer alır. Nadir olarak "amine precursor uptake and decarboxilation" (APUD) hücreleri de yer alırlar.

Salgı yapan hücrelerin çoğundan lizozim ve mukus salgılanır, ancak bazen hidroklorik asit (HCl) salgılayan birkaç parietal hücre bulunabilir (Karataş, 2006).

2.1.3.1. 1. 2. 2. Fundus ve Korpus Bezleri

Fundus ve korpus'un lamina propriasında lamina propriayı tamamen dolduracak şekilde dallanmış tübüler gastrik bezler (fundus bezleri) mevcuttur. Bu bezlerin 3-7 adeti birlikte bir gastrik çukurcuğun tabanına açılırlar. Gastrik bezlerin beş farklı hücre şekli bulunur: esas hücreler, müköz boyun hücreleri, kök hücreleri, endokrin hücreler ve parietal hücreler.

Bütün tübüler bezler istmus, boyun ve taban olacak şekilde üç bölümden oluşurlar. Bezlerin istmus bölümü yüzey mukus hücrelerinden meydana gelir. Boyun parçasında kök, parietal ve müköz boyun hücreler mevcuttur. Taban bölümünde ise parietal, esas (zimojen) ve endokrin hücreler mevcuttur (Karataş, 2006).

2.1.3.1. 1. 2. 3. Pilor Bezleri

Pilorun derin gastrik çukurukları vardır ve bu çukurukların içine doğru dallanmış, tübüler pilor bezlere açılırlar. Pilor bezleri midenin 4-5 cm distalinde yer alırlar. Kardia bezlerine benzerlik gösterirler. Bu bezlerde, parietal hücreler, müköz hücreler ve farklılaşmamış hücreler bulunur. Bu bezler önemli miktarda mukusun yanı sıra lizozim enzimi sentezler.

Pilor bezinin müköz hücrelerinin arasında gastrin sentezleyen G hücreleri mevcuttur. Gastrik bezlerdeki parietal hücrelerinden asit sentezlenmesi gastrin hormonunun uyarısı ile gerçekleşir. Diğer enteroendokrin hücreler olan D hücreleri somatostatin salgılar. Somatostatin hormonu gastrin ve diğer hormonların sentezlenmesini inhibe eder (Karataş, 2006).

- **Farklılaşmamış Hücreler (Kök Hücreleri):** Boyun bölgesinde az sayıda bulunurlar. Sitoplazmalarında müköz granüller yok denecek kadar azdır ya da hiç yoktur. Kısa boylu prizmatik hücrelerdir. Müköz boyun hücreleri ile esas, parietal ve enteroendokrin hücrelere farklılaşırlar (Karataş, 2006).

- **Müköz Boyun Hücreleri:** Müköz boyun hücreleri gastrik bezlerin boyun parçalarında yer alan parietal hücrelerin arasında gruplar şeklinde ya da tek başına olacak şekilde bulunur. Müköz hücrelerdir, ancak müköz salgıları yüzeyde bulunan müköz epitel hücrelerinin salgısından önemli derecede farklıdır. Yüzeysel müköz hücrelerinden nötral mukus sentezlenir; buna karşın müköz boyun hücrelerinde ise asit mukus sentezlenir ve bol miktarda glikozaminoglikan içerirler. (Karataş, 2006).

- **Oksintik (Parietal) Hücreler:** Bunlar sıklıkla gastrik bezlerin üst yarısında yer alır, taban kısmında ise oldukça nadirdir. Oksintrik hücreler 0.07 mol/l potasyum klorür (KCl), 0.16 mol/l HCl, çok az miktarda gastrik intrensek faktör ve diğer elektrolitleri sentezler. Bol miktarda karbonik anhidraz enziminin içeren bu hücreler karbonik anhidraz etkisiyle karbonik asit (H_2CO_3)'i ayrıştırarak Hidrojen (H) açığa çıkarır. Karbonik asit (H_2CO_3) oluşuktan hemen sonra sitoplazmada hidrojen ve bikarbonat (HCO_3)'a ayrışır. Çok miktarda mitokondri içermeleri parietal hücrelerin metabolik süreçlerinde enerji ihtiyacının çok fazla oluşunu gösterir (Karataş, 2006).

Farklı mekanizmalarla salgı aktivitesi düzenlenen parietal hücrelerin salgı mekanizmalarından biri kolinerjik sinir sonlanmaları vasıtasıyla gerçekleşir. Polipeptid ve histamin yapıdaki gastrin, midenin mukozasından sentezlenir ve HCl sentezini şiddetli şekilde uyarır. Glikoprotein yapıdaki intrinsik faktör parietal hücrelerin diğer bir salgısıdır. B12 vitamini ile kompleks bir yapı oluşturan intrinsik faktör B12 vitaminin ileumdan emilimini gerçekleştirir (Karataş, 2006).

- **Esas (zimojen) Hücreler:** Tübüler bezlerin alt kısmında daha çok görülürler. Bez hücrelerinin bir çoğunu oluşturduklarından dolayı esas (şef) hücre olarak adlandırılırlar. Bu hücrelerin sitoplazmalarındaki granüllerde inaktif pepsinojen enzimi mevcuttur. Midenin asit ortamında inaktif pepsinojen oldukça aktif proteolitik enzim olan pepsine dönüşür. İnsanda lipaz enzimini de bu hücreler salgılar (Karataş, 2006).

- **Enteroendokrin Hücreler:** Esas hücrelerle beraber bazal membran arasın da az sayıda bulunurlar. Parietal hücrelerden HCl sentezini uyaran gastrini salgırlar. Ayrıca

bu hücreler sindirim kanalı kaslarında peristaltik hareketleri çoğaltan serotonin salgırlar (Karataş, 2006).

2.1.3.1. 2. Lamina propria

Lamina muskularis mukoza ve gastrik bezler arasında bulunan bağ dokusudur. Retiküler liflerden ve kollajenden oluşur. Elastik lifleri eser oranda içerirler. Lamina propria, mast hücreleri, eozinofiller lenfositler ve birkaç adet plazma hücresi bulundurur. Lamina propria yapısında bol miktarda lenfositten oluşan diffüz lenfatik dokuyu da içerir. Arterioller, lenfatikler, kapillerler ve sinir lifleri de yapısında bulunur (Karataş, 2006).

2.1.3.1. 3. Lamina Muskularis Mukoza

Dış tarafta longitudinal ve iç tarafta sirküler yapı gösteren düz kas tabakasıdır. Lamina muskularis mukozanın bazı alanlarında düz kas lifleri lamina propriada bezlerin arasına yüzeye doğru uzanır. Bu uzantıların yoğunluğu, müköz membranda baskı oluşturarak bu bezlerin boşalmasını kolaylaştırır (Karataş, 2006).

2.1.3.2. Tunika submukoza

Submukoza elastik, kollagen ve retiküler fibriller ile lenfoid hücreler, makrofajlar ve mast hücrelerini içeren gevşek bağ dokudan oluşur. Lenf damarları, kan damarları ve sinir pleksusları da tunika submukozada yer alır (Özdamar, 2002).

2.1.3.3. Tunika muskularis

Tunika muskularis dışta longitudinal, ortada sirküler ve içte oblik olmak üzere üç yönde düzenlenmiş düz kas liflerinden oluşmuştur. Sirküler yapıdaki düz kas hücreleri pilorda kalınlaşarak pilorik sfinkteri oluşturur (Özdamar, 2002).

2.1.3.4. Tunika seroza

Muskularis mukoza ile muskularis propria arasında bulunur. Mide rugaları için çekirdek oluşturur. Çok sayıda elastik liften oluşan gevşek bağ dokudan oluşur. Submukoza da otonomik sinir pleksusu (Meissner), venöz, arteryel ve lenfatik pleksuslar bulunur (Mills, 2012).

2.2. OBEZİTE

Obezite, çoğunlukla kalorisi fazla gıdaların aşırı tüketilmesi sonucu ortaya çıkar ve kalori alımı ile harcanması arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanır. (Pekcan, 2006). Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından “Yağ dokularında sağlığı bozacak derecede anormal veya aşırı miktarda yağ birikimi” şeklinde tanımlanmıştır. Obezite multifaktöriyel kompleks bir hastalık olup vücutta yağ miktarının artması, metabolik ve endokrin değişikliklerle seyrederek (Artan, 2003).

Obeziteyi tanımlamak için ölçüt olarak genelde “Beden Kitle İndeksi (BKİ)” kullanılır. BKİ, vücut ağırlığının, boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle elde edilir (Özata, 2003, Campbell, 2004). Vücuttaki yağ dağılımı göstermemesi (Bel-kalça oranı (BKO) veya deri altı yağ dokusu ölçümleri gibi) bir eksiklik olsa da, ölçümünün kolay, ucuz, güvenilir ve tekrarlanabilir olması, epidemiyolojik çalışmalarda obeziteyi değerlendirmek için en çok tercih edilen parametre olmuştur (Özata, 2003, Campbell, 2004).

BKİ kullanılarak yapılan sınıflamaya göre 18.5 kg/m^2 'nin altındaki bireyler zayıf, $18.5-24.9 \text{ kg/m}^2$ aralığındaki bireyler normal kilo seviyesinde, $25-29.9 \text{ kg/m}^2$ aralığındaki bireyler fazla kilolu, 30 kg/m^2 ve üzeri olan kişiler ise obez birey olarak tanımlanmaktadır (Rasmussen ve ark., 2009).

Tablo 1: BKİ sınıflandırması WHO

Sınıflandırma	BKİ (kg/m^2)	
	Temel kesişim noktaları*	Geliştirilmiş kesişim noktaları*
Zayıf (düşük ağırlıklı)	<18.50	<18.50
Aşırı düzeyde zayıflık	<16.00	<16.00
Orta düzeyde zayıflık	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Hafif düzeyde zayıflık	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
Normal	18.50 - 24.99	18.50 - 22.99
		23.00 - 24.99
Toplu, hafif şişman, fazla kilolu	≥ 25.00	≥ 25.00
Şişmanlık öncesi (Pre-obez)	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49
		27.50 - 29.99
Şişman (Obez)	≥ 30.00	≥ 30.00
Şişman I. Derece	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49
		32.50 - 34.99
Şişman II. Derece	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99
Şişman III. Derece	≥ 40.00	≥ 40.00

2.2.1. Epidemiyoloji

Obezite, tüm dünyada ve başta gelişmiş ülkelerde, yaygınlığı giderek artan önemli bir sağlık sorunudur. Dünya çapında salgın olarak obezitenin artması sonucunda, dünya sağlık örgütü dört yüz milyonu aşkın bireyin şu anda en az 30 kg/m² BKİ ile klinik obez tanısı aldığını ve yaklaşık 1,6 milyardan fazla bireyinde kilolu (BKİ 25-29.9 kg/m²) olduğunu düşünmektedir. Obezitenin artış hızı Amerika Birleşik Devletleri'nde Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri tarafından yapılan nüfus ölçümleri ile tespit edilmiştir. Verilere göre 1980 yılından sonra obezite prevalansında hızlı artış görülmüştür. 1960-1980 yılları arasında obez yetişkinlerin yüzdesi sadece %13.4'ten %14.4'e çıkmıştır. Sonrasındaki 20 yılda bu oran, %30.4'e yükselmiştir. Bu artış son on yılda da devam etmiştir. 2008 yılında bu oran %33.8'e çıkmıştır ve 2010-2020 yılları arasında öngörülen sırasıyla %37.4 ve %44.2 olmuştur. Şu anda, Amerika Birleşik Devletleri'nde yetmişyedi milyonu aşkın yetişkin obez birey bulunmaktadır. Avustralya'da bu büyümeye benzer bir oran da mevcut prevalansın, yaklaşık olarak 2,9 milyon yetişkin olarak tespit edilmiştir (O'Brien, 2010).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre;

- 2014'te, 18 yaş ve üzeri fazla kilolu erişkin birey sayısı 1.9 milyar kişiden fazla, erişkin obez birey sayısının ise 600 milyonu aşkın olduğu bildirilmiştir.
- 2014'te dünya genelinde yetişkin nüfusunun yaklaşık %13'nün obez olduğu rapor edilmiştir. Genel popülasyondaki kadınların %15'i, erkeklerin %11'i obez olarak rapor edilmiştir.
- 2014 yılında 18 yaş ve üzeri erişkin bireylerin %39'unun aşırı kiloya sahip olduğu tespit edilmiştir.
- 1980 -2014 yılları arasında dünya genelinde obezite prevalansı iki katına çıkmıştır (WHO, 2018).

2010 yılında Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) tarafından yapılan araştırma sonuçlarına göre Türkiye genelindeki obez bireylerin oranı, kadınlarda %41, erkeklerde %20.5, toplam oranda %30.3 şeklinde rapor edilmiştir. Fazla kilolu bireylerin oranı %34.6 iken obez ve fazla kilolu olan bireylerin oranı %64.9'a yükselmiştir. Morbid obez olarak kabul edilen bireylerin ise %2.9 olduğu belirtilmiştir

(T.C. Sağlık Bakanlığı, 2014). Yapılan çalışmalardan anlaşılacağı üzere, obezite prevalansı tüm dünyada ve ülkemizde giderek artış göstermektedir (Yağbasan, 2009).

2.2.2. Etiyoloji

Obeziteye neden olan faktörler henüz tam olarak bilinmese de veriler kötü beslenme, hareketsiz yaşam biçimi, çevresel faktörler, genetik ve bozulmuş enerji dengesi, yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, sosyo-kültürel etmenler, gelir durumu, hormonal ve metabolik etmenler, genetik etmenler, psikolojik problemler, sık aralıklarla ve çok düşük enerjili diyetler uygulama, sigara-alkol kullanma durumu, ilaçlar (antidepresanlar, glukokortikoidler gibi) doğum sayısı ve doğumlar arası süre dahil olmak üzere çok sayıda faktörle ilişkili olduğunu göstermektedir (Miras ve ark., 2010, Tam ve ark., 2012).

Toplumun oldukça geniş bir parçasını etkileyen obezite tedavi edilmediği zaman, kronik bir hastalığa dönüşmektedir. Obezite, yaşam kalitesini bozduğu, doku ve organların çalışmalarını olumsuz etkilediği gibi aynı zamanda kişinin ömrünü de kısaltmaktadır. Bu sorunlara ek olarak nörolojik hastalıklar, kardiyovasküler sistem hastalıkları, metabolik-hormonal komplikasyonlar, solunum sistemi bozuklukları, integumenter hastalıklar, sindirim sistemi hastalıkları, genitoüriner sistem hastalıklar, cerrahi komplikasyonlar, kanser (özellikle hormona özgü kanserler) ve psikososyal sorunlar görülebilmektedir. İnsanların yaşam kalitesini azaltarak, birçok hastalığın oluşmasına ve yaşam süresinin kısılmasına sebep olan aşırı kilo alımı ve obezite, tüm toplumu etkileyen önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir (Karadayı ve ark., 2016, Ayyıldız ve ark., 2015, Tedik, 2017).

2.2.3. Obezite ve Fazla Kilolu Olmanın Sağlık Üzerine Etkileri

Obezite vücudumuzdaki neredeyse sistemlerin tamamını olumsuz yönde etkiler. Nöroendokrin sistem, sindirim sistemi, dolaşım sistemi, solunum sistemi ve iskelet sistemi obeziteden etkilenen başlıca sistemlerdir. Obezite, bedensel görünüşte bozukluklara ve psikolojik olarak hastalıklara yol açmaktadır (Öncü, 2009).

Obeziteye eşlik eden hastalıklar ve obezitenin komplikasyonları aşağıdaki gibidir (Önel, 2015).

- *Kardiyovasküler sistem*: Hipertansiyon, koroner kalp yetmezliği, derin ven trombozu ve felç

- *Solunum sistemi*: Dispne, obstrüktif uyku apnesi, primer alveoler hipoventilasyon
- *Metabolik-Endokrin Sistem*: İnsüline direnç, tip 2 diyabet, dislipidemi, polikistik over sendromu
- *Gastrointestinal Sistem*: Kolorektal kanser, hemoroid, hiatus hernisi ve reflü hastalığı, nonalkolik yağlı karaciğer, safra taşları
- *Sinir sistemi*: Siyatalji ve sinir sıkışmaları
- *Artropatiler*: Düz tabanlık ve osteoartritis
- *Genitoüriner sistem*: Gebelik komplikasyonları, üriner taşlar, stres inkontinansı, fertilité azalması, cinsel ilişkide mekanik güçlük
- *Memeyle ilgili*: Jinekomasti ve meme kanseri
- *Psikososyal*: İş bulma güçlüğü, kendinden memnuniyetsizlik, yüksek hayat sigortası primleri, evliliklerde mutsuzluk, depresyon, anksiyete
- *Diğer*: Horlama, kronik iltihabi reaksiyon, ameliyat riskinde artış

Obezitenin yandaş hastalıklarla ilişkili olmasının bir sonucu olarak dünya sağlık hizmeti ekonomisine ekonomik yükü oldukça fazladır (Mira, 2010). 2010 yılında obezite için ABD’de doğrudan sağlık maliyetlerinin 194 milyar Amerikan doları olduğu ve 2005 yılında Avustralya’da obezite için yıllık toplam sağlık maliyetinin doğrudan 21 milyar dolar olduğu tahmin edilmiştir (O'Brien, 2010).

2.2.4. Obezite Tip 2 Diabetes mellitus ve İnsülin Direnci

Kişilerin yaşamlarında obez olarak geçirdikleri zaman aralığı ne kadar uzun olursa diyabete yakalanma olasılıkları da buna bağlı olarak o kadar artar. Genellikle karında yağ birikmesi ile karakterize olan obezite özellikle Tip 2 diabetes mellitus ile yakından ilişkilidir ve yüksek risk grubunda olma sebebidir (Parati, 2002).

Yağ dokunun sadece enerji deposu olmak dışında, dolaşıma birçok peptid kompleman faktörü ve sitokin salgılayan bir endokrin organ görevi yaptığının keşfedilmesi; insülin direnci ve obezite ilişkisini anlamakta önemli bir rol oynamıştır. İnsülin hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanır ve reseptörün intrinsek tirozin kinaz aktivitesini başlatarak normal insülin etkisi oluşturur. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda, serbest yağ asitlerinin insülin direnci patogenezindeki rolleri hakkında bilgi

vermektedir. Görülen o ki; serbest yağ asitleri kas dokusunda glikoz alımını azaltarak ve de karaciğerden glikoz çıkışını arttırarak insüline zıt yönde etkiler göstermektedir. Her iki dokuda da SYA'ların hücrede açıl koenzim A(CoA) türevlerinin miktarını arttırdıkları ve artan açıl CoA'nın da normal tirozin fosforilasyon kaskadına karşı çalışan serin kinaz moleküllerinin etkisini arttırdığı anlaşılmıştır (Shulman, 2000). Obez insanlardaki "ektopik adipoz doku" (hedef organlarda biriken trigliserid) sözü edilen açıl CoA moleküllerinin önemli bir kaynağıdır. Adipoz dokudan salınan interlökin (IL-6) ve tümör nekroz faktörü (TNF- α) gibi moleküllerin de metabolizma üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir (Ravussin ve Smith, 2002).

İnsülin direncine sahip ve tip 2 diyabetli hastalarda ghrelin seviyelerinin düşük olduğu görülmüştür. Düşük ghrelin oranına sahip bu bireylerde yapılan araştırmalarda tip 2 diyabet prevalansı, yüksek insülin direnci ve yüksek açlık insülin seviyeleri tespit edilmiştir. Bununla birlikte tip 2 diyabet hastalarında tükrük ghrelin seviyeleri de düşük tespit edilmiş olup, hastalığın seyrini takip edebilmek için önemli bir parametre olabileceği bildirilmiştir (Purnell ve ark., 2003, Poykko ve ark., 2003).

2.2.5. Obezite Tedavisi

Obezitede kullanılan başlıca tedavi yöntemleri; egzersiz, diyet, farmakolojik (ilaç) tedavi, davranışçı yöntemler, bilişsel davranışçı terapiler ve de cerrahi tedavidir (Ateş, 2015).

2.2.5.1. Diyet

Kilo kaybı amacıyla ilk başvuru yöntem diyet uygulamalarıdır. Amaç; kalori alımının vücut gereksiniminin altında tutulmasıdır. Bir başka ifadeyle, bireylerin aldığı enerjiden daha fazlasını harcamalarıdır. Obezite tedavisinde günde 800-1500 kkal alınmasına izin veren düşük kalorili diyetler tavsiye edilmektedir. Bu yöntem ile 6 ayda vücut ağırlığının %8 kadarının kaybedilmesi sağlanabilmektedir (Okay ve Sayek, 2004)

2.2.5.2. Egzersiz

Egzersiz, enerji tüketimini arttırmayı amaçlar. Egzersizin kilo kaybettirmeye olan yararına ek olarak solunuma, kalp-damar fonksiyonlarına ve metabolik fonksiyonlara da olumlu etkileri mevcuttur (Pate, 1995). Egzersiz olmadan yalnızca diyet uygulamak yağ dokuda kayıp sağlarken kas dokuda da kayıplara sebep olur. Egzersiz sayesinde kilo kaybı boyunca yapılan egzersizle orantılı olarak kas kitlesi korunur. "International

Association for the Study of Obesity” tarafından vücut ağırlığının korunabilmesi için günde bir ila bir buçuk saat arasında orta düzeyde egzersiz tavsiye edilmektedir (Ainsworth, 2000).

2.2.5.3. Davranış tedavisi

Davranış değişikliği tedavisi, ideal kiloya ulaşabilmek ve de ulaşılan ideal kilonun korunabilmesini sağlamak için uygulanan bir yöntemdir. Doğru beslenme alışkanlığı kazanmayı ve düzenli fiziksel hareket arttırılmasını içeren olumlu davranışların oluşturulması hedeflenmiştir. Bu yolla ulaşılan ideal kilonun korunarak geri kilo alınmaması amaçlanmaktadır (Foster, 2005). Davranış değişikliğinin gerçekleşmesi için üç aşama gereklidir. İlk aşamada obez kişilerin ulaşması mümkün olan gerçekçi bir hedef belirlenir ve bu hedefe ulaşması sağlanır. İkinci aşamada kişiler programa devam etmeleri için desteklenir. Üçüncü aşamada ise bireylere daha büyük hedefler belirlenerek kararlılıkla programa devam etmeleri sağlanmalıdır (Garaulet ve ark., 2010).

2.2.5.4. Medikal tedavi

Medikal tedavi, diyet, egzersiz ve davranış tedavisi ile başarı sağlanamadığı durumlarda tercih edilen bir yöntemdir. Ancak obezite tedavisinde kullanılan ilaçların sınırlı etkiye sahip olması, hasta ilaç kullanmayı bıraktığında verilen kiloların tekrar alınması ve istenmeyen yan etkilerinin olması medikal tedavinin dezavantajlarıdır. İlaç tedavisinden beklenen iştahı azaltarak enerji harcanmasını arttırmasıdır; fakat enerji harcanmasını arttıran bir ilaç henüz bulunamamıştır. İştahı azaltan ilaçlar ise santral etkili (sibutramin, rimonobant, taranabant) ve periferik etkili (orlistat) olarak iki gruba ayrılabilir (Sjostrom ve ark., 2000).

2.2.5.5. Cerrahi Tedavi

Cerrahi dışı tedavilerle önemli oranda yarar alınmakla birlikte, özellikle morbid obez kişilerde çoğunlukla yeterli olmamaktadır. Morbid obezlerde tekrar kilo alma insidansı yaklaşık olarak %95’dir. Günümüzde cerrahi, morbid obezitenin efektif olarak tedavisinde etkisi kanıtlanmış neredeyse tek tedavi metodudur (Steinbrook, 2004).

Obezite nedeniyle oluşan sorunların ortadan kalkmasında, tamamen düzelmesinde ve obezite ile ilişkili yeni sorunların oluşmasını önlemek için kullanılan cerrahi tedavi oldukça başarılı sonuçlar vermiştir. Kilo kaybı obez kişilerde, psikolojik iyi hissetme,

fiziksel aktivitede rahatlama, özgülünde artış gibi olumlu sonuçlar meydana getirmektedir. Yapılan çalışmalarda gösterildiği üzere diyet, ilaç, egzersiz ya da davranış değişikliği gibi uygulamalar ile morbid obezitenin kalıcı tedavisi pek mümkün olmamaktadır. Diyet, ilaç, egzersiz gibi yöntemlerle yapılan her başarısız sonuç obez bireyin psikolojisini olumsuz etkilediği gibi her seferinde verilen kiloların artarak yeniden alınması da metabolizmanın zarar görmesine neden olmaktadır (Atila, 2014).

Obezite tedavisinde çok yönlü bir metod uygulanmalıdır. Dengeli ve sağlıklı beslenme, yaşam tarzında değişiklik, düzenli fiziksel aktivite, ilaç tedavisi morbid obezite için kullanılan başlıca yöntemlerdir. Bu yollarla kilo kaybı gerçekleşmezse cerrahi tedavi düşünülür (NIH, 1991).

Morbid obezitede Amerikan Bariatrik Cerrahlar Derneği'ne göre cerrahi tedavi endikasyonları şunlardır:

1. BKİ >40 kg/m² olmalıdır,
2. BKİ>35 kg/m² ve beraberinde ek sağlık problemleri olmalıdır,
(Hiper tansiyon, DM, artrit, uyku apnesi sendromu gibi)
3. Hastanın yaşı en az 18 en çok 60 arasında olmalıdır,
4. Cerrahi tedavi dışındaki yöntemler (diyet, egzersiz, ilaç gibi) denenmiş ve başarısız olunmuş olmalıdır,
5. En az üç yıl boyunca obezite hali devam ediyor olmalıdır,
6. Hormonal hastalıkları bulunmamalıdır,
7. İlaç ve alkol bağımlılığı olmamalıdır.

Ancak morbid obezitenin cerrahi tedavisi için önerilen endikasyonlar günümüzde tartışmalı durumdadır. Birçok Avrupa ülkesinde eşlik eden sağlık problemi olma şartı aranmaksızın BKİ'nin ameliyat endikasyon kriteri 35 kg/m² olarak kabul edilmiştir (Steinbrook, 2004).

Morbid obezitenin cerrahi tedavisinin yöntemleri şöyle sıralanabilir:

a. Mide Küçültücü Uygulamalar

- Gastrik Balon
- Gastrik Band

- Sleeve Gastrektomi
- Vertikal Band Gastroplasti

b. Emilimi Engelleyici Uygulamalar

Biliopankreatik Diversiyon

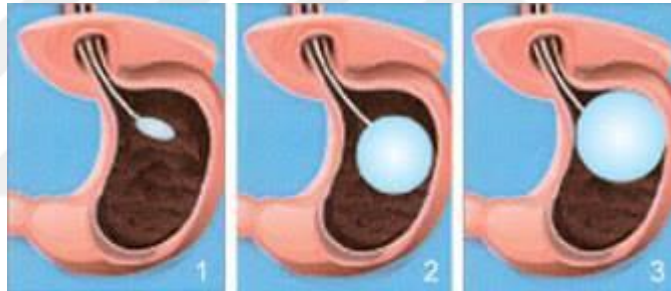
c. Kombine Uygulamalar

Gastrik By Pass

d. Diğerleri

Takılabilir Gastrik Uyarıcı

2.2.5.5.1. Gastrik Balon

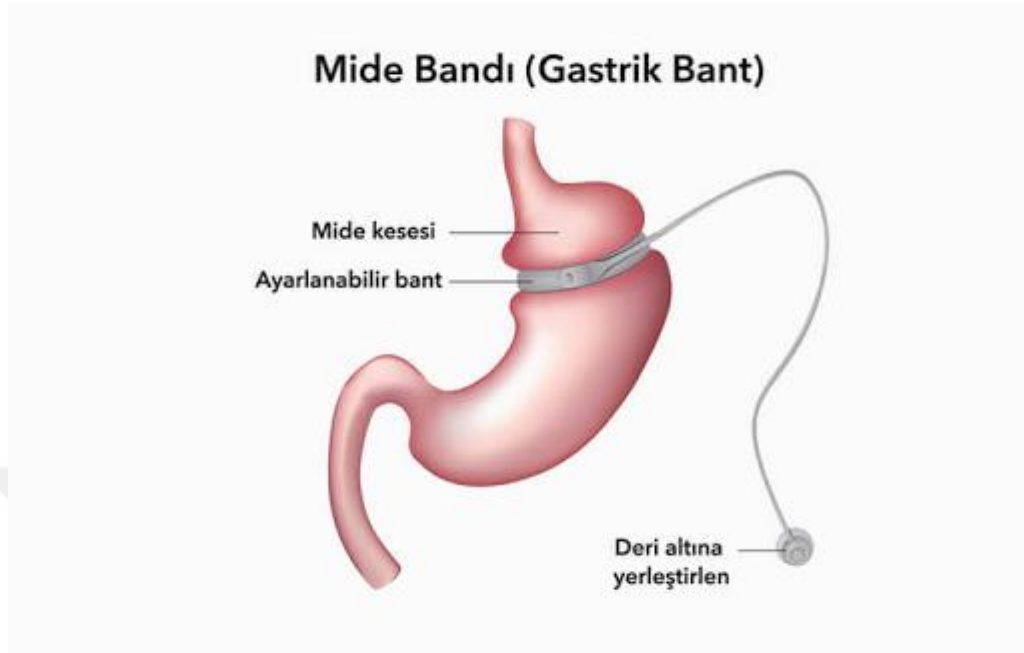


Şekil 3: Gastrik balon şematik görünümü (<https://drmuratustun.com>).

Silikon balon endoskopik olarak mideye yerleştirilerek 500–600 cc arasında şişirilir. Gastrik balon midede en fazla altı ay kaldıktan sonra yine endoskopi yardımıyla çıkarılmalıdır.

Bu yöntem morbid obez hastalarda (BKİ>45) kısa sürede kilo kaybı sağlayarak daha uygun şartlarda ameliyat etmek veya BKİ 35-40 arasında olan ve bariatrik cerrahi endikasyon sınırının dışında kalan hastalara uygulanmalıdır (Zuidema ve ark., 1998).

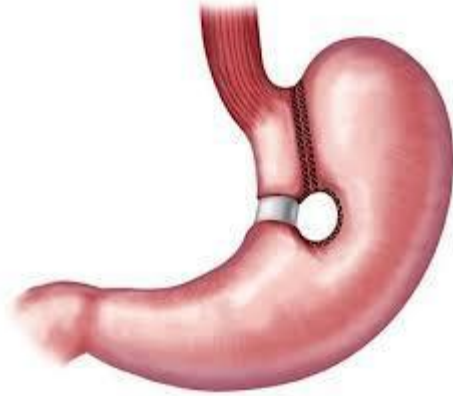
2.2.5.5.2. Laparoskopik Ayarlanabilir Gastrik Band (LAGB)



Şekil 4: Laparoskopik ayarlanabilir bandın ve tekniğinin şematik görünümü (<https://drmuratustun.com>).

Midenin üst kısmına yaklaşık 15-30 ml'lik bir rezervuar oluşturacak şekilde ayarlanabilir mide bandı yerleştirilir. Perkütan salin enjeksiyonu yapılarak karın ön duvarının cilt altına yerleştirilen porta ile mideyi çevreleyen bant şişirilir. Bant şişirilerek midede gerekli daralma sağlanır ve meydana gelen daralma, mide de bulunan besinlerin rezervuardan atılması geciktirerek tokluk hissi oluşturulur (Şekil 4). Bu işlem mide hacminin küçültülmesini sağlayan bir ameliyattır. Cerrahi olarak midenin bir kısmının çıkarılmasını gerektirmemesi, uygulanmasının kolay olması ve de istendiğinde geri dönüşümün mümkün olması bu tekniği kısa sürede dünyada çapında popüler hale getirmiştir. Fakat uzun dönemde ciddi olumsuz sonuçlarının olması ve gastrik bandın mide içine migrasyon yapması, günümüzdeki kullanım sıklığını giderek azaltmaktadır (Vijgen ve ark., 2012).

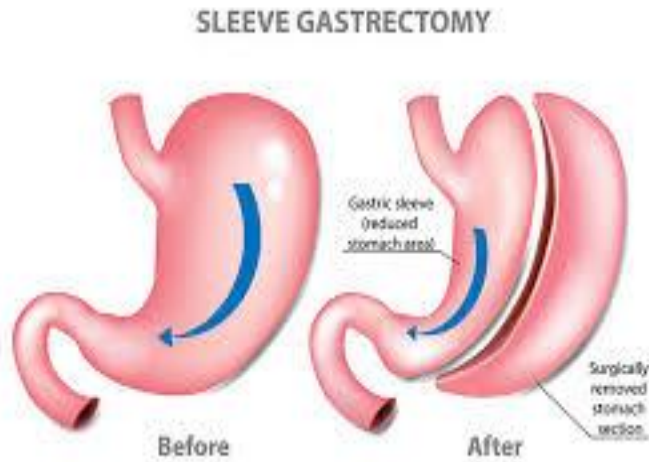
2.2.5.5.3. Vertikal Band Gastroplastisi (VBG)



Şekil 5: Vertikal Band Gastroplastisi Postoperatif Görünümü (Aksu, 2010)

Vertikal gastroplastiyi ilk kez Mason 1982'de tarif etmiştir. Bu işlemde öncelikle mide ön ve arka duvarını içine alan pencereden vertikal şekilde 25-50 ml hacminde bir poş oluşturulur. Daha sonra 1.5 cm çapında yama, bir bant şeklinde hazırlanan pencereden küçük kurvatura doğru bu alanı çepeçevre saracak şekilde yerleştirilir. Poş ağzının genişlemesini engellemek için bantın yerleştirilmesi gerekir. Yaklaşık iki yılda % 60 kilo kaybı olur. Bu işlem laparoskopik yöntemle de çok başarılı şekilde yapılabilmektedir (Aksu, 2010).

2.2.5.5.4. Sleeve gastrektomi



Şekil 6: Sleeve gastrektomi Postoperatif Görünümü (<https://drmuratustun.com>).

Tüp mide olarak da adlandırılan sleeve gastrektomi yöntemi büyük kurvaturu antrumdan başlayıp proksimalde his açısına kadar olan kısmın rezeksiyonunu içerir. Öncelikle midenin büyük kurvaturundaki vasküler yapılar kesilir. Bunun için gastrokolik ve gastrosplenik ligamanlar kesilip mide diseksiyon yapılır. Diseksiyon diyafragma sol krusa kadar uzatılarak mide fundusunun tamamı çıkarılır. İkinci aşama mide nasogastrik tüp ile kalibre edilmelidir, aksi halde midede darlık oluşur veya fazla mide duvarı bırakılabilir. Başlangıçta laparektomi tekniği kullanılarak uygulanan bu yöntem son zamanlarda laparoskopik olarak hatta single port ile tek insizyondan yapılabilmektedir. Sleeve gastrektomi yöntemi uygulanan bireylerde gıda emiliminde bir sorunla karşılaşmaz. Bu nedenle bu hastalarda ameliyat sonrasında ekstra mineral ve vitamin takviyesine ihtiyaç duyulmaz. Ayrıca bu yöntemde midenin ghrelini en çok salgılayan bölgesi olan fundus kısmı çıkarıldığından ghrelin hormon düzeyleri ameliyat sonrası azalmaktadır (Atila, 2014, Menenakos ve ark, 2010). Ghrelin başlıca midede üretilir ve kandaki oranı açlık halinde yükselir, tokluk halinde ise azalır (Baştürk, 2015).

Sleeve gastrektomi az zamanda oldukça etkili olan önemli bir bariatrik cerrahi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Toplamda fazla kiloların %35-70'i ilk altı ayda, %33-81'i ise on iki ay içinde kaybedilmektedir. Araştırmalar üç yıl sonunda bu yöntemle kaybedilen kilonun, gastrik bypass ameliyatı ile kaybedilen kiloya yakın olduğunu gösterilmektedir (Schauer ve ark, 2017). Aşırı şişmanlığın tedavisinde tek başına uygulanan bir yöntem olarak kullanılan sleeve gastrektomi ameliyatı tüm şişmanlık ameliyatlarının %2' sini oluşturmaktadır. 2003-2004 yıllarından bu yana tek başına uygulanmasında artış olmuştur, kısa ve orta vadeli çalışma sonuçları bu yöntemin oldukça başarılı olduğunu göstermiştir (Sanchez ve ark., 2009, Menenakos ve ark., 2010).

2.2.5.5.4.1. Sleeve gastrektomi Ameliyatı'nın Riskleri Nelerdir?

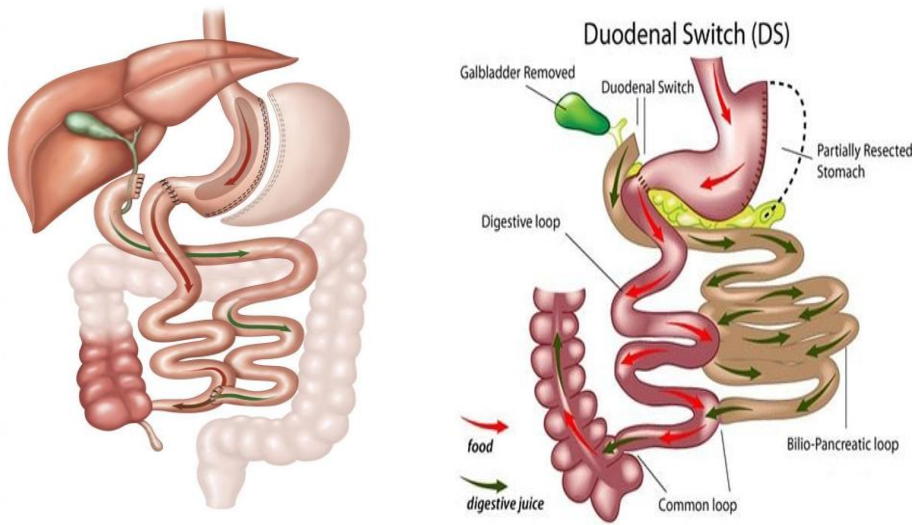
Tüp mide ameliyatlarında da diğer cerrahi işlemlerde söz konusu olan ortak riskler geçerlidir. Bu ameliyata özgü ihtimal dahilindeki risklerin başında, dikiş yerlerinde oluşabilecek kaçaklar ve bu kaçaklara bağlı abseler gelir. Ayrıca hastanın kilosuna bağlı bacakta bulunan toplar damarların içinde oluşan pıhtıların harekete geçmesiyle oluşabilecek solunum problemleri olup bu sorun %1 oranında görülmektedir. Günümüzde bu ameliyatın giderek yaygınlaşması, deneyimli merkez ve cerrahların

sayısının artması ve kullanılan teknolojinin ilerlemesi %1'lik bu oranı da giderek azalmaktadır (<http://centralhospital.com>).

2.2.5.5.4.2. Sleeve gastrektomi Ameliyatı'nın Avantajları Nelerdir?

Hastanede kalış süresinin kısa olması, yara iyileşmesinin çabuk olması, daha az ağrılı olması ve laparoskopik olarak yapılabilmesi en önemli avantajlarıdır. Fonksiyonları değiştirilmeden sadece mide kapasitesi küçültüldüğü için birçok besinin az olarak tüketilmesine olanak sağlar. Açlık hissi veren Ghrelin hormonunun sentezinin çoğunluğunun yapıldığı yer olan mide duvarının yaklaşık % 75'i çıkarıldığı için ghrelin miktarı azalır buna bağlı olarak açlık hissi de azalır. Bağırsak baypasının yüksek risk oluşturduğu Crohn hastalığı gibi kronik barsak hastalığı olan bireylerde tüp mide ameliyatı güvenli şekilde uygulanabilmektedir. Obez ve morbid obez bireylerde oldukça başarılı sonuçları olan bir ameliyat yöntemidir. Sleeve gastrektomi sonrası, hipertansiyon, uyku apnesi ve diyabet gibi obeziteye bağlı yandaş hastalıklarda % 70-80 oranında iyileşme görülmektedir. İnce barsağın bypass edildiği işlemlerde operasyon sonrası mineral ve vitamin desteği gerekirken sleeve gastrektomide hiçbir emilim bozukluğu meydana gelmez. Şeker ve şekerli yiyeceklerin daha iyi tolere edilebilmesinin yanında Dumping sendromu da oluşmaz. Gerekli görüldüğü takdirde diğer obezite cerrahi ameliyatlarına dönüştürülebilir (<http://centralhospital.com>).

2.2.5.5.5. Biliyopankreatik Diversiyon ve Duodenal Switch (BPD-DS)



Şekil 7: Biliyopankreatik diversiyon ve postoperatif görünüm (<https://drmuratustun.com>).

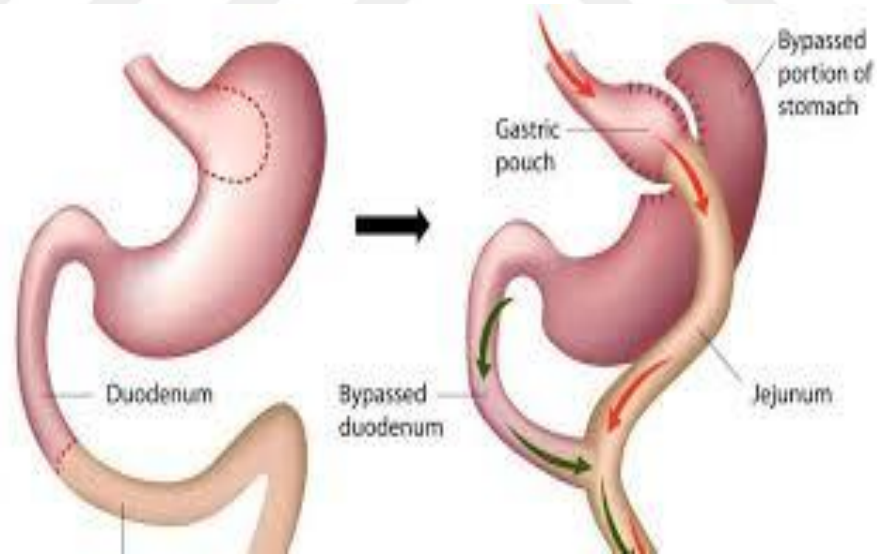
Klasik Biliyopankreatik Diversiyon (BPD)

Nicola Scopinaro tarafından 1970'li yılların sonunda tanımlanmıştır. Bu yöntemde ileoçekal valf'den başlayarak 250 cm kesilir. Proksimaldeki bağırsak curvesi ileoçekal bölgeden 50.cm'ye birleştirilir. Distaldeki bağırsak curvesi ise subtotalgastrektomi sonrası kalan proksimal mideye birleştirilir. Önemli derecede emilim bozucu bir yöntem olan klasik biliyopankreatik diversiyon yöntemindeki temel amaç nişasta gibi kompleks karbohidratların ve yağların emilimini azaltmaktır (Buchwald ve ark.,2004).

Klasik BPD + DS:

Bu yöntemden kaynaklanan ciddi problemler ise vitamin eksikliği ve protein malnutrisyonuna neden olmaktadır. Oluşan emilim bozukluğu problemlerini azaltmak için, klasik BPD tekniğinde modifikasyon yapılarak mide vertikal olarak küçültülür ve duodenum 3-4 cm korunur (Buchwald ve ark., 2004).

2.2.5.5.6. Roux Y Gastrik Bypass



Şekil 8: Roux en-Y gastrik by pass ve postoperatif görünüm (<https://drmuratustun.com>).

Bu yöntemde mide proksimalinde yaklaşık olarak 20 ml'lik bir poş meydana getirilir. Bu poşun distal ucu kapatılır. Midenin tamamen çıkarılması, tekrar rekanalize olmasını engellemek için önerilen bir yöntemdir. Jejunum treitz ligamanının 40-50 cm distalinden çıkarılır ve distal jejunumun mide posuna bağlanması sağlanır. Bireyin obezite oranına bağlı olarak proksimal jejunum 75 cm ile 150 cm arasında değişen distal bir jejunum

segmentine ağızlaştırılır. Son zamanlarda bu yöntem laparoskopik olarak yapılmaya başlanmıştır. Roux Y gastrik bypass yöntemi besin alımını kısıtlayıcı ve de absorpsiyonu azaltıcı bir ameliyat şeklidir. Ayarlanabilir gastrik band ve sleeve gastrektomi yöntemlerine göre morbiditesi ve mortalitesi daha fazladır. Kilo kaybı açısından diğer yöntemlere göre belirgin bir üstünlüğü vardır (Kopelman ve Stock, 2000).

2.2.6. Obeziteye Etkili Hormonlar

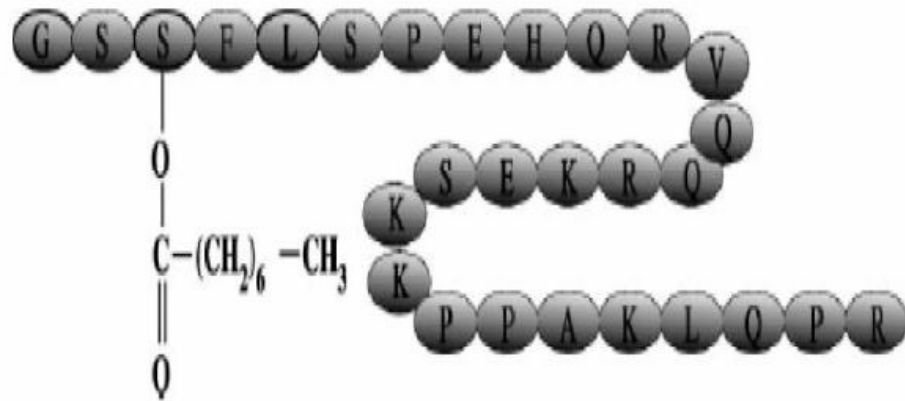
2.2.6.1. Ghrelin

Japon bilim insanlarının 1999 yılında, keşfettiği ghrelin, başta mide fundusu olmak üzere tiroid bezi, hipotalamus, hipofiz, tükrük bezi, ince bağırsak, böbrek, kalp, gonadlar, immun sistem, pankreas, akciğer, plsent, meme gibi doku ve organlardan da sentezlenir. 28 amino asitlik lipopeptid yapıya sahip bir hormondur. Gelişim anlamına gelen 'grow' sözcüğünün kökü olan 'ghre' ile salgılatma anlamına gelen 'relin' sözcükleri birleştirilerek 'ghrelin' ismi türetilmiştir. 2006 yılında 'ghrelin appetit hormon' ifadesinin kısaltması olarak 'GAH' ifadesi kullanılmaya başlanmıştır (Aydın, 2007; Kojima, 2008).

Ghrelin hormonunun ana kaynağı, başlıca mide mukozasında bulunan ve endokrin fonksiyonlara sahip X/A benzeri hücrelerdir. Bu hücreler, midenin fundusunda pilordan daha yüksek miktarda bulunur. Dolaşımdaki ghrelinin büyük bir bölümü mideden, % 30'u ise ince bağırsak, tükrük bezi ve meme gibi farklı organlardan salgılanmaktadır (Date ve ark., 2000).

Midedeki yuvarlak şekilli, küçük, ghrelin pozitif hücreler lümenle bağlantısı olmayan 'kapalı tip' hücre olarak isimlendirilmiştir. Bağırsaklarda da apikal sitoplazmalarının lümenle ilişkisi olan üçgen şekilli ikinci bir hücre tipi tespit edilmiş ve bu hücreler de 'açık tip' olarak isimlendirilmiştir. Gastrointestinal sistemin tamamına bakıldığında tüm ghrelin pozitif hücreler arasında açık tip hücrelerin sayısının mideden kalın bağırsağa doğru gidildikçe artış gösterdiği görülmüştür. Bu iki tip ghrelin hücresinin gastrointestinal sistemin ayrı bölümlerinde farklı fizyolojik rollere sahip olabileceği düşünülmüş ve bu bölümlerden ghrelin sekresyonunun farklı uyaranlarla düzenlenebileceği öngörülmüştür. (Sakata ve ark., 2002).

Ghrelin sentezlenmeden önce ghrelinin büyüme hormonu (GH) salgılatıcı etkinliğini kazanması için sitoplazmada enzimatik bir işlemde geçerek ghreline üçüncü pozisyonundaki serine n-oktanoil eklenir. Ghrelinin yapısında meydana gelen bu post-translasyonel değişim, ghrelin molekülüne hidrofobik özellik kazandırır. Bu özellik sayesinde ghrelinin beyin dokusuna, özellikle hipofiz ve hipotalamus'a geçişine imkan sağlamaktadır (Bilgin, 2006, İyidoğan, 2007). Yapısında oktanoil grubu olan ghrelin aktif ghrelindir (açıl ghrelin). Yapısında yağ asidi içermeyen ghrelin ise açılmemiş (deaçil) ghrelindir ve deaçil ghrelin inaktif ghrelin olarak da bilinmektedir. Ancak bu form in vivo ortamda büyüme hormonu salgılatmaya yeterli değildir. Deaçil ghrelin dolaşımdaki toplam ghrelinin % 80-90'ını oluşturmaktadır (Aydın, 2007). Deaçil ghrelin, yüksek düzeylerde midede ve kanda bulunur. Farelerde ve insanlarda yapılan çeşitli çalışmalar, oldukça yüksek seviyelerde deaçil ghrelinin, açıl ghrelinin bazı fonksiyonlarını inhibe ettiğini göstermiştir. Gittikçe artan sayıda araştırma deaçil ghrelinin biyolojik rolü olduğunu göstermektedir. Deaçil ghrelinin, adipogenezde, lipolizde, glukoz homeostazında, hücre proliferasyonunda, kardiovasküler fonksiyonlarda ve apoptoziste, etkili olduğu belirtilmektedir ve bu etkilerin alternatif bir reseptörle olduğu hipotezi de yaygındır (İyidoğan, 2007, Tritos ve Kokkotou, 2006).



Şekil 9: Açıl ghrelin (aktif ghrelin) (Korbonits ve ark., 2004).

Birçok fizyolojik fonksiyonu olan ghrelinin ana görevlerinden biri de güçlü bir büyüme hormonu sentezletici faktör olmasıdır. Ghrelinin büyüme hormonu sentezletici etkisi, insan ve de ratlarda büyüme hormonu salgılatıcı hormondan (GHRH) 2-3 kat daha güçlü bulunmuştur. Büyüme hormonu sentezinin, ghrelin enjeksiyonuyla hızla arttığı

görülmüştür. Ghrelin, hipofiz bezinden sentezlenen GH salınmasını doğrudan etkileyebilir. Büyüme hormonu sentezi iki yolla gerçekleşir. Birincisi, büyüme hormonu salgılatıcı hormonun reseptörü (GHRH-R) sayesinde hipofiz içine girerek cAMP (siklik adenozin monofosfat) sayesinde büyüme hormonu sentezini uyarmış olur. İkincisi, GHRH'nun, içerisinde ghrelinin de ligand halde bulunduğu GHS-R (büyüme hormonu sekretagog reseptörü)'ü sayesinde hipofiz içine girerek fosfolipaz C ve inositol trifosfat (IP3) aracılığıyla intrasellüler Ca^{++} konsantrasyonunu artırarak GH salınmasını uyarır (Sato ve ark., 2012; Aydın, 2007).

Pankreasda yapılan son fizyolojik deneysel çalışmalar; ghrelinin insülin senteziyle düzenlediğini göstermiştir. Beta hücrelerinde immünohistokimyasal yöntemlerle zayıf GHS-R benzeri aktivite tespit edilmiştir. Glukagon benzeri immünreaktif hücrelerde GHS-R immünreaktivitesi belirlenmiştir. Üstelik ghrelin ve GHS-R benzeri immünreaktivite gösteren yapılar çoğunlukla Langerhans adacıklarının periferindeki aynı hücrelerde tespit edilmiştir. Bu bulgulara göre ghrelin, alfa hücrelerinde üretilip sentezlenir ve tekrar alfa hücrelerini otokrin ve parakrin tarzda etkiler. Ayrıca, ghrelin beta hücreleri de GHS-R aracılığıyla etki ederek, insülin sentezini düzenlediği sanılmaktadır. Glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde ghrelin ve insülin daha karmaşık genetik bir mekanizma ile etkili olabileceği de gösterilmiştir (Kageyama H. ve ark.,2005).

2.2.6.1.1.Ghrelin, İnsülin Direnci ve Diabetes mellitus

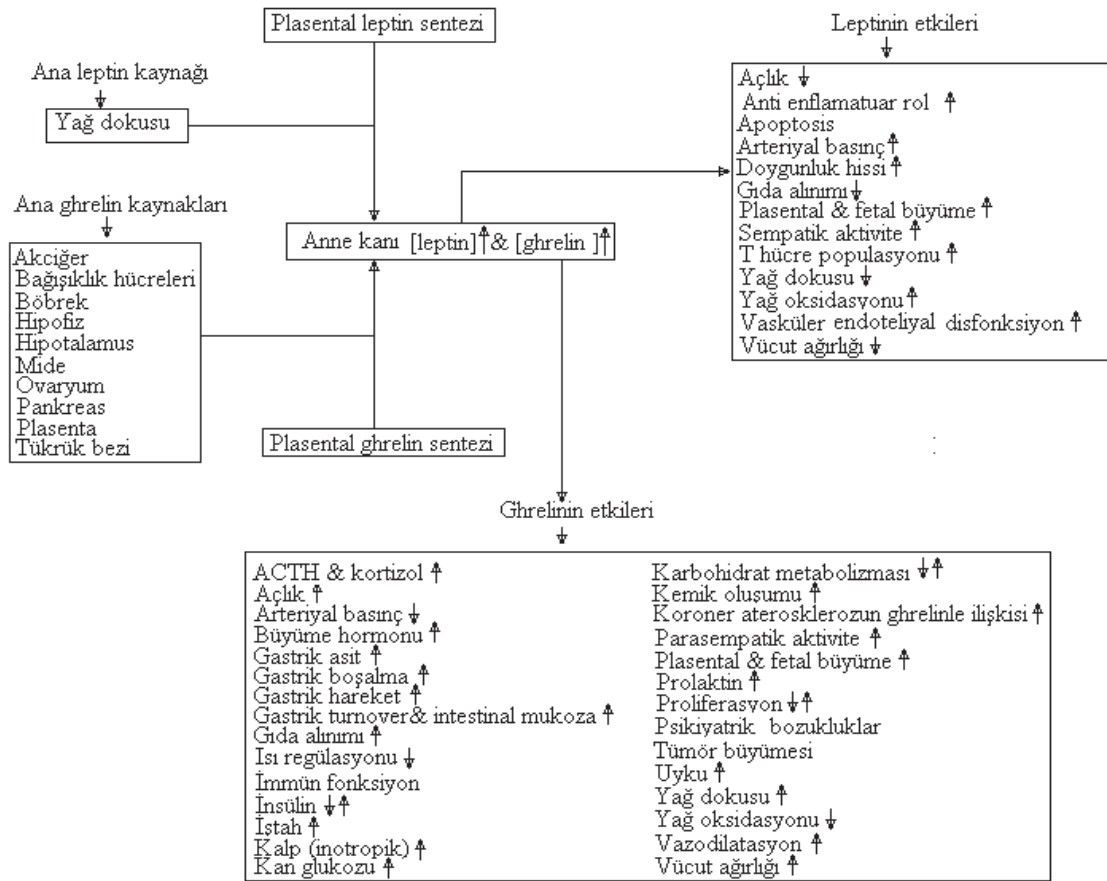
Ghrelin, insülin ve glukoz metabolizmasında da önemli role sahiptir. Ghrelin karbonhidrat kullanımını arttırırken, yağ kullanımını azaltır. Böylece enerji kazanılması ve muhafaza edilmesini sağlar. Ghrelinin büyüme hormonu sekresyonunu çoğaltması ile glikoneogenez ve insülin direnci artar buda dolaşımdaki glukoz düzeylerini yükseltir (Muller ve ark., 2001). Ghrelinin insülin sekresyonu üzerine olası etkileri konusundaki araştırmalar çelişkilidir. Normal kilolu ve obezlerde bireylerde invaziv ghrelin uygulanması GH sekresyonundan bağımsız olarak hiperglisemiye neden olmakla birlikte akut olarak insülin salınımını da inhibe eder (Broglia ve ark., 2001). Ghrelin, GH reseptör antagonisti ile birlikte verildiğinde insülin direncini belirgin olarak arttırmaktadır (Muller ve ark., 2002).

İnsülin direnci olan kişiler ve Tip 2 diyabetli kişilerde ghrelin düzeyleri düşük gözlenmiştir. Düşük ghreline sahip bireylerde yapılan çalışmalarda bireylerin insülin

açlık insülin seviyeleri, insülin direçleri ve tip 2 diyabet prevalansları yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda tip 2 diyabeti olan zayıf bireylerde ghrelin düzeyleri düşük bulunmamıştır (Korbonits ve ark., 2004).

2.2.6.1.2. Ghrelinin Leptin üzerine etkileri:

Hematopoietik sitokinlerin yapısına benzeyen bir yapı gösteren leptin, Cys 96–Cys 146 arasında bir disülfid bağı içerir ve 4 α sarmal yapar. Önceleri leptinin yalnızca beyaz adipoz dokudan üretildiği düşünülürken, daha sonraki bulgularda leptinin kahverengi adipoz doku, gastrik epitelium, pituiter bez, hipotalamus, iskelet kası ve sinsisyotrofoblast gibi farklı birçok dokudan da üretildiği gösterilmiştir (Şekil 10).



Şekil 10: Ghrelin ve leptinin sentez yerleri ile biyokimyasal ve fizyolojik etkileri

Ghrelin ve leptin, hipotalamustun Y nöronları vasıtasıyla grelin/leptin derişimleri “feed back” mekanizma ile kontrol edilir. Aynı zamanda vücut ağırlığı da bu yolla kontrol altında tutulur. Bu iki hormonun da miktarları açlık ,tokluk, diyet, insülin, obezite, barsak hormonları, insülin direnci ve diabetes mellitus, parasempatik aktivite, yaş, gebelik, cinsiyet, enerji düzeyi, büyüme hormonu yetersizliği, akromegali,

hipotiroidizm ve hipertiroidizm, neonatal dönem ve bazı nöroendokrin gastrointestinal tümörler gibi birçok faktöre bağlı olarak düzenlenmektedir. Beyin ventriküllerinin içine leptin uygulandığında, arteriyal basınç artarken, ghrelin uygulandığında ise arteriyal basınçta düşme olduğu gözlenmiştir (Aydın, 2007).

2.2.6.1.3. Ghrelinin Obestatin üzerine etkileri:

Obestatin iştahı baskılayıcı bir peptiddir. Ghrelin ile aynı genden kodlanarak kilo artışı baskılayan etki göstermektedir. Obestatinin insan ve sıçanların mide, ince bağırsak, hipotalamus ve hipofiz gibi dokularından salgılandığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda obestatinin ghrelinle ilişkili bir peptid olduğu bildirilmiştir. Obestatinin etkilerinin ise şunlar olabileceği belirtilmiştir :

1. Obestatin, ghrelince ters yönde etki göstermektedir. Ghrelin çeşitli canlılarda besin alımını aktive ederken; obestatinin farelerde sistemik ve intraserebroventriküler enjeksiyonu beslenmeyi inhibe eder.
2. Obestatinin tekrarlanan sistemik enjeksiyonu sıçanlarda kilo alımını baskılamaktadır.
3. Hücrelerde cAMP miktarını artırarak etkisini göstermektedir (Aydın, 2007).

2.2.6.1.4. Ghrelin-Obezite İlişkisi:

Ghrelin ve obezite ilişkisi oldukça merak konusu oluşturmakla birlikte bazı araştırmalarda ghrelin ve obezite arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı rapor edilmiştir. Çalışmalar, ghrelin miktarının obezlerde daha düşük olduğunu gösterirken zayıf bireylerde ghrelin miktarının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Denekler diyet yaparak kilo kaybederken serum ghrelin seviyelerinde artış gözlenmiştir (Cummings, 2006). Anoreksiya nervozalı (AN) kişilerin ve obez kişilerin ghrelin seviyeleri karşılaştırıldığında, anoreksiya nervozalı kişilerde plazma ghrelin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Açlık ghrelin değerleri obez bireylerde 400 pg/ml'nin altında iken anoreksiya nervozalı kişilerde 1000 pg/ml olarak kaydedilmiştir. Obez ve AN'lı bireylerin tokluk sonrası ghrelin düzeyleri incelendiğinde, yapılan diyetlerin içeriğine bağlı olarak ghrelin seviyelerinde kısmi düşüş gözlenmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda ise diyet yapan obez kişilerin kilo kaybından önceki ve kilo kaybından sonraki tokluk ghrelin seviyeleri ölçülmüş ve çalışmalar arasında birbiriyle uyumsuz sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bu uyumsuzluğun, diyetin içeriği, insülin, mekanik sindirim, nörolojik

kombinasyon gibi diğerk faktörlerden kaynaklanmış olabileceği bildirilmiştir (Dostalova ve Haluzik, 2009).

Obez bireyler ile yapılan çalışmalarda, insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ghrelin konsantrasyonu arasında ters bir ilişki olduğu rapor edilmistir (McLaughlin ve ark., 2004, Katsuki ve ark., 2004, Ikezaki ve ark., 2002). Ghrelin düzeyi anoreksia, kalori kısıtlaması ve kanser kaşeksisi gibi besin alımının azaldığı bazı durumlarda yükselmektedir. Anoreksia nervozalı kadın hastaları içeren çalışmalarda ghrelin salınımının, vücut kitle indeksi ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ghrelin antagonistleri kilo kontrolü ve obesite tedavisinde güçlü antiobesite hedefi gibi gözükmetedir (Arora ve Anubhuti., 2006).

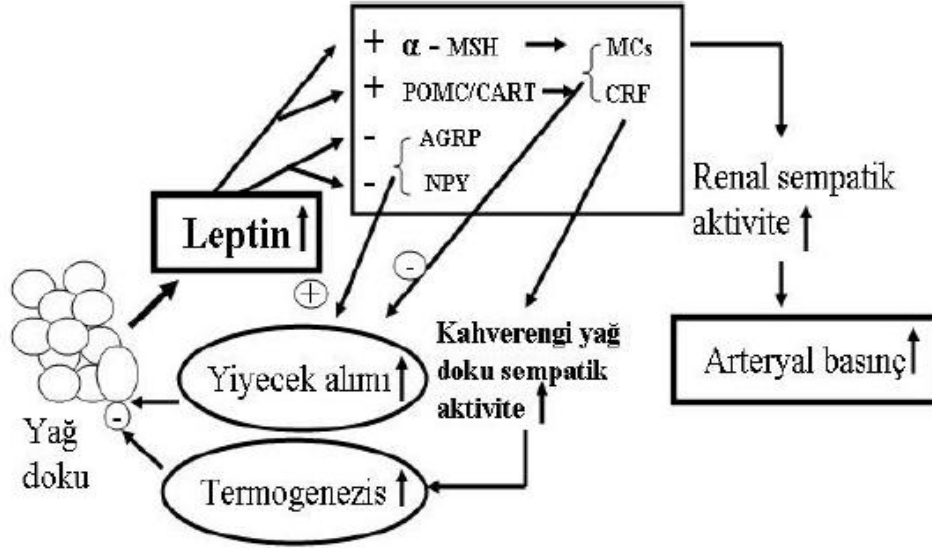
2.2.6.2. LEPTİN

Obezite geninin 167 aminoasitli hormonal protein ürünü olan leptin, ilk kez 1994 yılında keşfedilmişdir. İlk zamanlarda leptinin iştahı baskılamada ve enerji dengesinin sağlanmasında etkili olduğu düşünölen leptin hormonunun, daha sonra adipositlerden hipotalamusa feedback etkili antiobezite etkiye sahip bir hormon olduğu tespit edilmiştir (Zhang ve ark. 1994). Leptin; tek zincirli, 16 kilodalton molekül ağırlıkta ve polipeptid yapıda bir hormondur (Christos ve Mantzoros, 1999; Meier ve Gressner, 2004).

Leptin, yunanca zayıf, ince anlamına gelen leptos kelimesinden üretilmiştir. Esas olarak beyaz adipoz dokuda, üretilen leptin çok az miktarda kahverengi adipoz dokuda da üretilir. Ayrıca, kemik iliği, karaciğer, meme dokusu, bağırsak, ovaryum, testisler, iskelet kası, mide fundusu ve plasentadan da salınır. 21 amino asitlik sinyal peptid molekülden ayrılarak kan dolaşımına katılır (Auwerx ve Staels,1998; Barb ve ark., 2001, Comba ve ark., 2014).

Leptin kanda hem serbest formda hem de proteine bağlı olarak bulunur. Serbest formu leptinin kandaki aktivitesinden sorumludur. Obez bireylerin serumlarındaki leptinin büyük çoğunluğu serbest formda bulunur (Comba ve ark., 2014). Leptinin sistemik etkisini göstermesine yardımcı olan en kritik organ hipotalamustur. Leptin hipotalamusu etkileyerek iştahın azalmasını ve enerji tüketimini artırır. Leptin hormonu peptid yapısında bir hormon olup hipotalamusta nöropeptid sentezini baskılayarak yiyecek alımı ve enerji sarfıyatını düzenlemektedir. Artan alışmalar sonucu leptinin

hayvanlarda ve insanlarda vücut ağırlığının ve besin alımının ayarlanmasında oldukça önemli bir role sahip olduğu bildirilmiştir (Kahraman ve Şahinduran, 2016).



Şekil 11: Beyaz yağ dokudan salgılanan leptinin iştah artırıcı ve azaltıcı etkilere karşı cevabı.

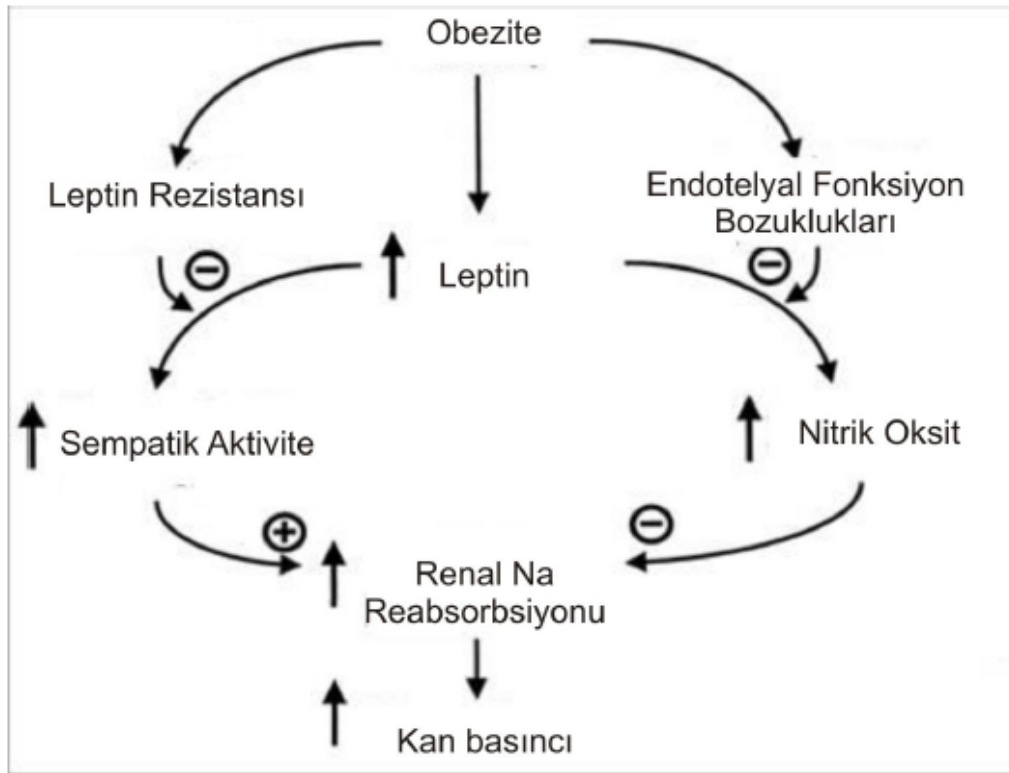
Leptin AGRP ve NPY'nin iştah artırıcı etkisini inhibe eder. MSH ve POMC/CART'ın ise iştah azaltıcı etkisini aktive eder (AGRP; ağızla ilişkili peptid, NPY; nöropeptid, POMC; proopiomelanokortin, CRF; kortikotropin salarım faktörü, MSH; melanosit stimüle edici hormon, MCs; melanokortin) (Peter, 1998).

Vücuttaki yağ miktarını sabit tutmak leptinin en önemli görevidir. Leptinin üretiminde adipositlerin büyüklüğü ve yerleşim şekli önemli rol oynar. Leptin beslenme, beyin gelişimi, üreme, termogenez, immün sistem, solunum, kemik yoğunluğu fonksiyonlarını düzenlemede de görev alır. İnsanda obezite sadece leptin noksanlığından kaynaklanmaz. Leptinin kendisine karşı bir dirençte gelişebilir. Reseptörlerde bir bozukluk meydana gelirse direnç sendromu görülmektedir (Hekimoğlu, 2006).

2.2.6.2.1. Leptin Rezistansı:

Obez bireylerde leptin direnci vardır (Şekil 12) (Tanner ve ark., 2002). Leptin rezistansı obez bireylerin neredeyse tamamında gözlenir. Leptin LEPRb'ye bağlandıktan sonra JAK2 (Janus Kinaz 2) aktive olur ve STAT3 (Signal Transducer And Activator Of Transcription 3) aktifleşir. STAT3 çekirdeğe giderek hedef genlere bağlanır. SOCS3

(Sitokin sinyal 3 reseptörleri)'nin artan ekspresyonu leptin direncini oluşturur. SOCS3, JAK2'yi bağlar ve STAT3'ün oluşumunu engeller. Leptinin hücre içinde sinyalizasyonununun gerçekleşmesi için SOCS3'ün inhibe olması gerekir. Artan SOCS3 miktarı leptin direncine sebep olur (Dursun, 2005).



Şekil 12: Sempatik sinir sisteminde leptinin rolü ([http:// www.nature.com](http://www.nature.com))

2.2.6.2.2. Leptinin İnsülin ve Diabetes mellitus ile İlişkisi:

Leptin seviyesi, ortalama kan basıncıyla ve de açlık insülin seviyesiyle de korelasyon gösterir. İnsülin, leptinin üretiminin ve sekresyonunun artmasına neden olur. Leptin üretimini glitazonlar ve beta adrenerjik aktivasyon inhibe eder. Leptin ekspresyonu glukokortikoidler tarafından stimüle edilir. Leptinin yoğunluğu GH hormonu eksikliğinde artış gösterirken, akromegali de düşmektedir. Yaş ve etnik özelliklerin dolaşımdaki leptin miktarını etkilemediği bildirilmiştir (Meier ve Gressner, 2004). Leptin yağ dokusu dışında kalan ektopik yağ birikimini engeller ve insülin duyarlılığını artırır (Seufert, 1999).

İnsanlarda açlık serum insülin düzeyi ile serum leptini arasında korelasyon vardır ve hiperleptinemi ile insülin direnci arasındaki pozitif ilişki gösterilmiştir. Obez bireylerde

hiperinsülinemi veya insüline karşı direnç gelişmesi durumunda leptin düzeyindeki artış; gıda alımı azalınca veya kilo verilince düşmektedir (Gültürk ve Demirkazık, 2007).

Leptin, vücut ağırlığının düzenlenmesindeki rolü ve metabolizma ile olan etkileşimleri nedeniyle, leptin ile diyabet arasındaki olası ilişki birçok çalışmaya konu olmuştur. Ancak tip 2 diyabet ve leptin arasındaki ilişki halen tam olarak açığa çıkmamıştır (Segal ve ark., 1996).

Tip 2 diyabet ve leptin ilişkisi ile ilgili bazı çalışmalarda tipik olarak obez fakat diyabetik olmayan kişilerde leptin düzeylerinin yüksek olduğu, tip 2 diyabetik hastaların nondiyabetik kişilere göre daha düşük leptin düzeyleri olduğu gösterilirken (Dagago-Jack ve ark., 2000), diğer bazı araştırmalarda ise tip 2 diyabetli hastaların plazma leptin seviyelerinin diyabetik olmayan ve aynı BKİ'ya sahip bireylerden farklı olmadığı bulunmuş; leptin seviyesinin BKİ ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (McGregor ve ark., 1996).

2.2.6.2.3. Leptin-Obezite İlişkisi:

Vücut ağırlığı leptin sentezini düzenleyen en önemli faktördür (Fruhbeck ve ark. 1998). Özellikle, yağ dokusunun toplam kütlesi ile serum leptin miktarları arasında doğru orantı bulunur. Leptin, hipotalamus ve perifer doku arasındaki bir dizi etkileşime neden olduğu vücut ağırlığı dengesini kontrol ettiği rapor edilmiştir (Baile ve ark., 2000).

Yapılan araştırmalar leptin hormonunun enerji harcamasını arttırdığını ve iştahı azalttığını göstermiştir. Leptin hormonunun serum miktarları incelendiğinde obez bireylerde normal bireylere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun obezlerde leptinin kan beyin bariyerini geçişinde bir problemin olabileceğini ya da leptine karşı hipotalamik reseptörlerde gelişen duyarsızlığa bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Obez kadın ve erkeklerde leptin düzeyine bakıldığında BKİ ve leptin düzeyi arasında pozitif bir ilişki bulunurken normal kiloya sahip kişilerde bu ilişki gözlenmemiştir (Özen, 2011).

2.2.6.3. OBESTATİN

Obestatin, 2005 yılında Zhang ve ark. (Zhang ve ark., 2005) tarafından keşfedilmiş 23 amino asitli bir peptittir. Obestatin, ghrelin geni tarafından kodlanır ve 117 amino asitli preproghrelin peptidinin posttranslasyonel değişimi sonucu meydana gelir (Egido, 2009,

Nogueiras, 2007). Obestatin ve ghrelin birbirine ters yönde etki gösterir. Etkisini hücrelerde cAMP miktarını çoğaltarak göstermektedir (Sibilia, 2006, Zizzari, 2007).

Obestatin ile mide-bağırsak hormonlarına yeni bir bakış açısı geliştirilmiştir. Farelerde yemek alımını inhibe etmesi nedeniyle araştırmacı bu hormona 'obestatin' ismini vermiştir. Obestatinin periferik enjeksiyonu sonucunda, vücut ağırlığında ve bağırsak motilitesinde azalma ile gastrik boşalımda yavaşlama görülmüştür. Bu bilgiler doğrultusunda obestatin ghrelin karşıtı hormon olarak tanımlanmıştır. Dolayısıyla ghrelin yemek yemeyi başlatır obestatin ise yemek yemeyi baskılar. Ancak, ghrelin büyüme hormonunun sekresyonunu artırırken obestatinin büyüme hormonu üzerinde etki göstermediği rapor edilmiştir (Sato ve ark., 2012; Zamrazilova ve ark., 2008; Çetin ve ark., 2009).

Genel olarak, obestatin ile ilgili yapılan çalışmalar, metabolizma üzerindeki etkileri konusunda tartışmalı ifadeler bulundursa da veriler glukoz ve lipit metabolizması üzerindeki etkileri, hücre proliferasyonunun uyarılması, anti-inflamatuvar etkileri gibi birçok fonksiyona sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Gesmundo ve ark., 2013).

2.2.6.3.1. Obestatin ve Diabetes mellitus

Tip 2 diyabet ve obestatin arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıdaki araştırmaların bir kısmında obestatinin insan pankreas adacıklarındaki hücrelerin yaşam süresini uzattığı ve sitokinlerle indüklenmiş apoptozisi engellediği, insan pankreas adacık hücrelerinde insülin sentezi ve salınımını arttırdığı (Granata ve ark., 2008), obestatin düzeyinin tip 2 diyabette azaldığı (Qi X ve ark., 2007), obestatin düzeyi ile glukoz, insülin, BKİ ve bel/kalça oranı arasında negatif bir ilişki olduğu belirtilmekle beraber (Nakahara ve ark.,2008, Qi X ve ark., 2007), benzer BKİ, cinsiyet ve insülin düzeylerine sahip tip 2 diyabetik ve diyabetik olmayanlar karşılaştırıldığında bazal obestatin düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Lippl ve ark., 2008).

2.2.6.3.2. Obestatin-Obezite İlişkisi:

İnsan çalışmalarında plazma obestatin düzeylerinin öğünlerde alınan enerji ile önemli bir değişiklik göstermediği belirtilmektedir. Bununla birlikte obestatin düzeyinin obezlerde zayıf olanlara göre daha düşük düzeyde bulunması vücut ağırlığının uzun süreli düzenlenmesinde obestatinin rolü olabileceğini göstermektedir (Huda ve ark., 2008).

Daha sonra yapılan araştırmalarda obestatinin kısa süreli besin alımına ve vücut kilo kazanımına etki etmediği bildirilmiştir. Dolayısıyla yapılan son çalışmalarda obestatin ile obezite arasındaki ilişki daha da netleşmiş durumdadır (Ren ve ark., 2009).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, TDK-2018-8198 no'lu proje kodu ile Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi desteklemiştir. Çalışmanın deneysel aşamaları Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Araştırma laboratuvarı ve Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Araştırma laboratuvarında gerçekleştirildi.

3.1. Kullanılan sarf malzemeler ile araç ve gereçler

Çalışmada kullanılan sarf malzemeler tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Çalışmada kullanılan sarf malzemeler

Kimyasallar	Üretici Firma
%96'lık Etil Alkol	Alkomed, Türkiye
Absolu Alkol	Alkomed, Türkiye
Ksilen	Tekkim, Türkiye
Universal DAP Detection Kit	Ventana Medical Systems, ABD
Lizinli lam	Thermo Fisher Scientific, ABD
Lamel	Thermo Fisher Scientific, ABD
Entellan	Merck, Almanya
Mikrotom Bıçağı	Thermo Fisher Scientific, ABD
Ghrelin	Abcam, ABD
Leptin	Abcam, ABD
Obestatin	Abcam, ABD
Diluent	Thermo Fisher Scientific, ABD

Kullanılan araç ve gereçler Tablo 3'de gösterilmektedir.

Tablo 3. Çalışmada kullanılan araç ve gereçler

Cihazlar	Üretici Firma
Mikrotom	Leica biosystems RM2245, Almanya
İmmünohistokimya boya cihazı	Ventana Medical Systems, ABD
Etüv	Memmert UN 55, Büchenbach,Almanya
Su banyosu	Leica biosystems HI 1210, Almanya
Mikroskop	Olympus BX 51, Tokyo, Japonya

3.2. Deney düzeneğinin oluşturulması

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında 2014-2018 yılları arasında morbid obezite tanısı ile sleeve gastrektomi uygulanan 63 vakanın (55 kadın, 8 erkek) mide rezeksiyon materyallerine ait parafin bloklardan alınan dokular (Erciyes Üniversitesi Patoloji Arşivin’nden temin edildi) prospektif olarak immünohistokimyasal yöntemlerle değerlendirildi. Ayrıca dokulara ghrelin, leptin, obestatin ekspresyonları açısından hasta grubu ile karşılaştırma yapmak için, obezite dışı nedenlerle mide biyopsisi yapılmış ve normal mide biyopsisi tanısı almış 63 hastanın (40 kadın, 23 erkek) parafin bloklarından alınan dokular (Erciyes Üniversitesi Patoloji Arşivin’nden temin edildi) kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma ve kontrol grubunda yaş, cinsiyet, ek hastalık varlığı (diyabet) vb. veriler hastaların klinik dosyalarından elde edildi.

3.2.1 Glukoz düzeylerinin belirlenmesi

Her iki gruptaki hastaların dosyaları incelenerek glukoz düzeyleri belirlendi. Obez hastaların ameliyat öncesi ve sonrası glukoz düzeyleri belirlendi. Bu değerlerin ortalamaları alınarak her bir antikor için aralarındaki ilişki değerlendirildi.

3.2.2. Histokimyasal İnceleme

Erciyes Üniversitesi Patoloji Arşivin’nden temin edilen parafin bloklardan mikrotom cihazı ile lamaların üzerine 5µm kalınlığında kesitler alındı. Hazırlanan kesitler HE (hematoksilen eozin) ile boyandı. HE ile boyanan kesitler dehidratasyon ve şeffaflandırma işlemi sonrasında üzerine entellan damlatılarak lamelle kapatıldı ve

mikroskopik histopatolojik incelemeye hazır hale getirildi ve herhangi bir histopatolojik değişiklik olup olmadığına bakıldı.

3.2.3. İmmünohistokimyasal İnceleme

İmmünohistokimyasal boyamalar için seçilen hastalara ait parafin bloklar Erciyes Üniversitesi patoloji arşivinden alındı. Seçilen parafin bloklardan ghrelin, leptin ve obestatinin immünohistokimyasal incelemesi için 5µm kalınlığında kesitler hazırlandı. Pozitif yüklü Poli-L-lizinli lamlara alınan doku örnekleri ilk deparafinizasyon işlemi için bir gece 56-60 C etüvde bekletildi. Daha sonra kesitlerin immünohistokimyasal olarak boyanması, antijen retrieval dahil tüm boyama basamaklarını sabit ısı ve koşullarda gerçekleştiren tam otomatik immünohistokimya cihazında (VENTANA Benchmark/Ultra, Ventana Medical Systems, ABD) gerçekleştirildi. Kesitlere primer antikor olarak ghrelin monoklonal antikor (Retrival EDTA 60 dk, dilüsyon: 1/100 60 dk. İnkübasyon, Abcam Anti-Ghrelin antibody EPR20502 ab209790 Ghrelin konsantre antikor), leptin monoklonal antikor (Retrival EDTA 90 dk, dilüsyon: 1/800 120 dk. İnkübasyon, ultra blok 12 dk, Abcam Anti-Leptin antibody ab16227 Leptin konsantre antikor) ve obestatin monoklonal antikor (Retrival EDTA 90 dk, dilüsyon: 1/2000 120 dk. İnkübasyon, Abcam Anti-Obestatin antibody EPR19972 ab216575 Obestatin konsantre antikor) damlatılarak hedeflenen proteinler görünür hale getirildi. Kesitler yıkandıktan sonra artan oranlarda alkol solüsyonlarından geçirilerek rehidrate edildi. Havada kurutulan kesitler 15 dakika ksilende tutulup entellan ile kapatıldı. İmmünohistokimyasal olarak boyanan kesitler aşağıdaki yöntemle değerlendirildi.

3.2.3.1. Ghrelin

Değerlendirme ışık mikroskopunda (Olympus BX51) x10 büyütmede, mide mukozasının yüzeyinden lamina muskularis mukozaya kadar mukozayı tam kat içeren beş alanda ghrelin immünreaktif hücrelerin dokudaki yaygınlığı ve boyanma şiddeti zayıf:1, hafif:2 ve kuvvetli:3 olarak derecelendirildi. Her vakanın boyanma şiddeti ve yaygınlık dereceleri toplanarak boyanma yoğunluğu hesaplandı. Boyanma yoğunluğu 2 olanlar negatif, 3 olanlar zayıf pozitif, 4 ve üzeri olanlar pozitif kabul edildi ve her vakada ortalama ghrelin immünreaktif boyanma oranı belirlendi. Kontrol dokusu olarak obezite dışı nedenlerle mide biyopsisi yapılmış ve normal mide biyopsisi tanısı almış 63 hastanın (40 kadın, 23 erkek) parafin bloklarından alınan dokular (Erciyes Üniversitesi Patoloji Arşivin'nden temin edildi) kullanıldı.

3.2.3.2. Leptin

Değerlendirme ışık mikroskopunda (Olympus BX51) x10 büyütmede, mide mukozasının yüzeyinden lamina muskularis mukozaya kadar mukozayı tam kat içeren beş alanda leptin immünreaktif hücrelerin dokudaki yaygınlığı ve boyanma şiddeti zayıf:1, hafif:2 ve kuvvetli:3 olarak derecelendirildi. Her vakanın boyanma şiddeti ve yağınlık dereceleri toplanarak boyanma yoğunluğu hesaplandı. Boyanma yoğunluğu 2 olanlar negatif, 3 olanlar zayıf pozitif, 4 ve üzeri olanlar pozitif kabul edildi ve her vakada ortalama leptin immünreaktif boyanma oranı belirlendi. Kontrol dokusu olarak obezite dışı nedenlerle mide biyopsisi yapılmış ve normal mide biyopsisi tanısı almış 63 hastanın (40 kadın, 23 erkek) parafin bloklarından alınan dokular (Erciyes Üniversitesi Patoloji Arşivin'nden temin edildi) kullanıldı.

3.2.3.3. Obestatin

Değerlendirme ışık mikroskopunda (Olympus BX51) x40 büyütmede, mide mukozasının yüzeyinden lamina muskularis mukozaya kadar mukozayı tam kat içeren en uygun 5 alanda obestatin immünreaktif hücreler sayılarak yapıldı. Toplam sayı beşe bölünerek aritmetik ortalamaları alındı ve ortalama obestatin immünpozitif hücre sayısı bulundu. Obestatin immünpozitif hücre sayısı 0-4 arası olanlar negatif, 5-9 arası olanlar zayıf pozitif, 10 ve üzeri olanlar pozitif kabul edildi ve her vakada ortalama obestatin immünreaktif boyanma oranı belirlendi. Kontrol dokusu olarak obezite dışı nedenlerle mide biyopsisi yapılmış ve normal mide biyopsisi tanısı almış 63 hastanın (40 kadın, 23 erkek) parafin bloklarından alınan dokular (Erciyes Üniversitesi Patoloji Arşivin'nden temin edildi) kullanıldı.

3.3.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 21.0 programı ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Gruplar arası sürekli değişkenlerin karşılaştırmalarında Wilcoxon ve Mann-Whitney-U testleri kullanıldı. Tüm ölçümler “ortalama \pm standart hata” olarak gösterilmiştir. Sürekli olmayan değişkenler Ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi. Korelasyonlar Pearson korelasyon analizi kullanılarak hesaplandı. $p < 0.05$ anlamlılık düzeyi esas alındı.

4. BULGULAR

4.1.Histopatolojik Bulgular

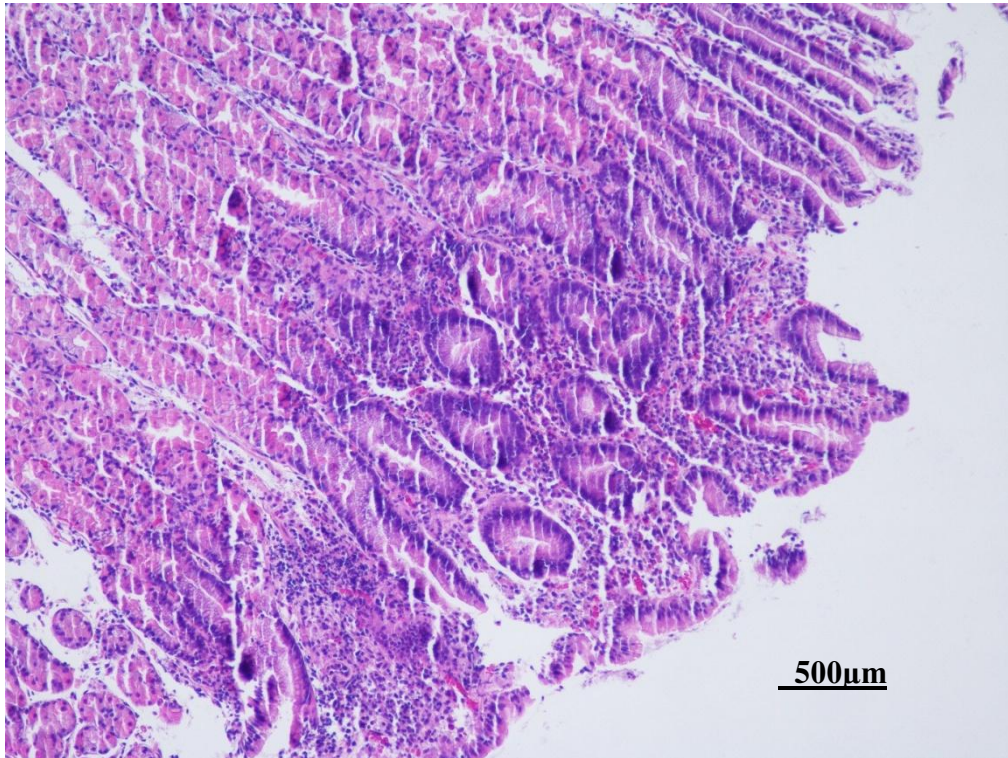
Çalışmaya 63 (55 kadın, 8 erkek) morbid obezite nedeniyle sleeve gastrektomi yapılmış hastaların parafin blokları çalışma grubu olarak ve 63 (40 kadın, 23 erkek) obezite dışı nedenlerle mide biyopsisi olan ve normal mide biyopsisi tanısı alan hastaların parafin blokları kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Obez hastaların (çalışma grubu) yaş ortalamaları 36.38 ± 1.42 obez olmayan hastaların (kontrol grubu) yaş ortalamaları 44.43 ± 2.44 idi. Çalışma grubunda histokimyasal incelemede hastaların 12'si (%19.04) Yüzeysel Helicobakter Pylori Gastriti (Şekil 14), 3'ü (%4.76) yüzeysel gastrit (Şekil 15), 1'i (%1.58) konjesyon kanama (Şekil 15), 47'si (%74.60) sleeve gastrektomi materyali (Şekil 16) olarak değerlendirildi. Histokimyasal incelemeler sonucu elde edilen çalışma grubuna ait histopatolojik bulgular Tablo 1' de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 4:Çalışma grubuna ait histopatolojik bulgular

Histopatolojik Bulgular	Hasta sayısı	Yüzdesi (%)
Yüzeysel Helicobakter Pylori Gastriti	12	%19.04
Yüzeysel Gastrit	3	%4.76
Konjesyon Kanama	1	%1.58
Sleeve Gastrektomi Materyali	47	%74.60



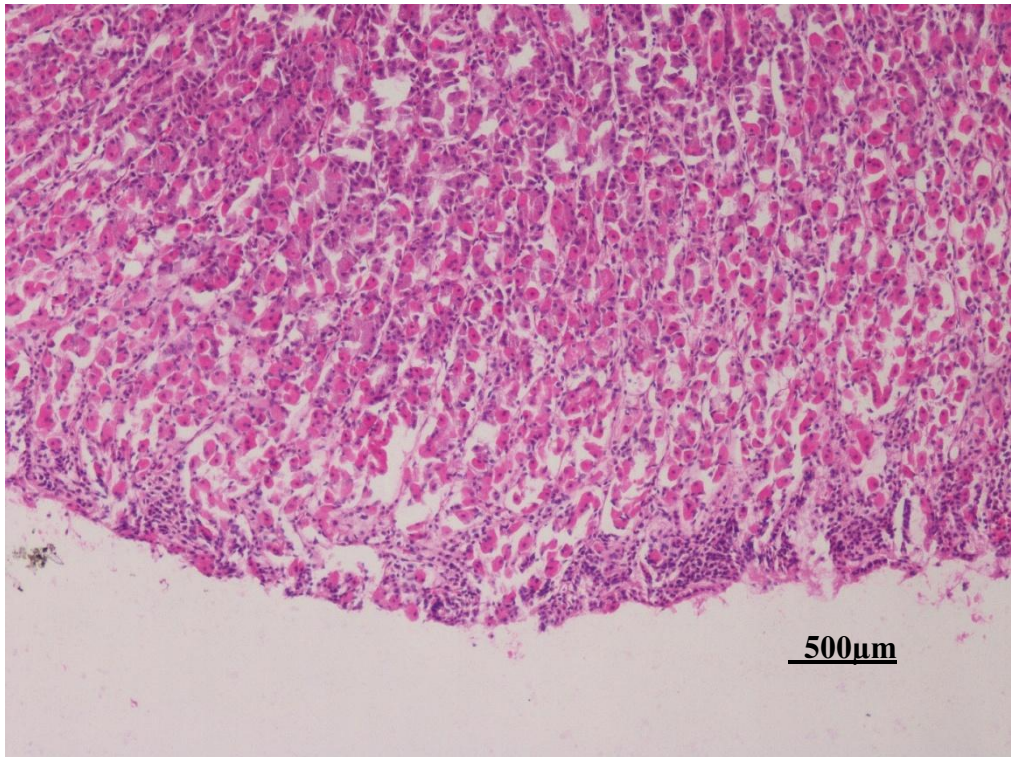
Şekil 13. HE boyanan çalışma grubuna ait Yüzeysel Helicobakter Pylori Gastriti görüntüsü



Şekil 14. HE boyanan çalışma grubuna ait Yüzeysel Gastrit görüntüsü



Şekil 15. HE boyanan çalışma grubuna ait Konjesyon kanama görüntüsü



Şekil 16. HE boyanan çalışma grubuna ait Sleeve gastrektomi materyali görüntüsü

4.2. İmmunohistokimyasal Bulgular

4.2.1. Kontrol ve çalışma grubuna ait demografik ve laboratuvar bulguları

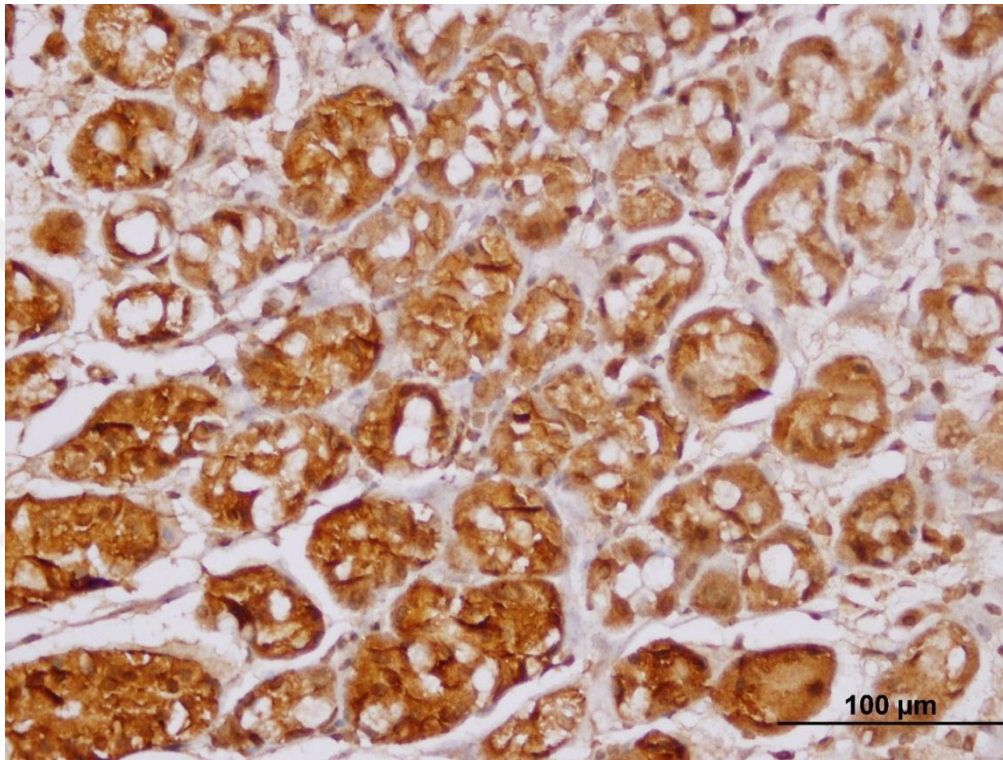
Kontrol ve çalışma grubuna ait demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 5' de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 5. Kontrol ve çalışma grubundaki kişilerin demografik ve laboratuvar özellikleri

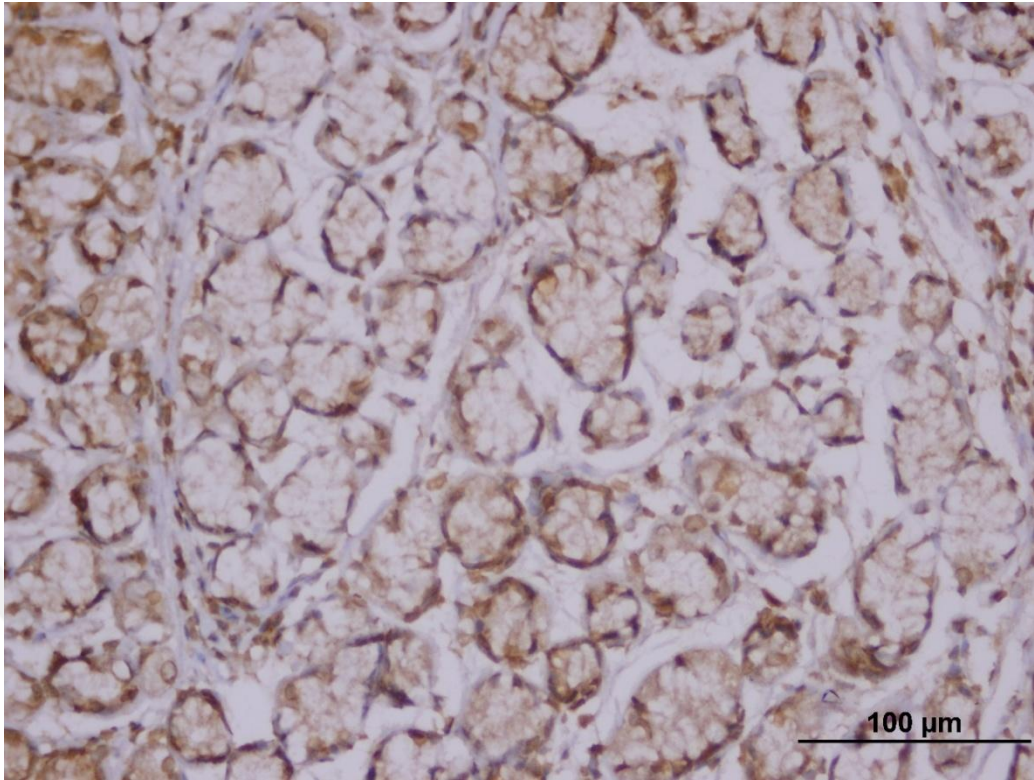
Parametre	Kontrol grubu	Çalışma grubu	p
Yaş	44.43±2.44	36.38±1.42	0.008
Cinsiyet, n (%)			0.002
Kadın	40 (63.5)	55 (87.3)	
Erkek	23 (36.5)	8 (12.7)	
Diyabet varlığı, n (%)			<0.001
Yok	56 (88.9)	21 (33.3)	
Var	7 (11.1)	42 (66.7)	
Ghrelin yaygınlığı	1.81±0.07	1.86±0.08	0.618
Ghrelin şiddeti	1.70±0.08	1.71±0.10	0.913
Ghrelin ekspresyonu, n (%)			<0.001
Negatif	13 (20.6)	4 (6.3)	
Zayıf pozitif	13 (20.6)	37 (58.7)	
Pozitif	37 (58.7)	22 (34.9)	
Leptin yaygınlığı	1.71±0.07	2.02±0.05	0.001
Leptin şiddeti	1.73±0.07	2.32±0.08	<0.001
Leptin ekspresyonu, n (%)			<0.001
Negatif	9 (14.3)	2 (3.2)	
Zayıf pozitif	24 (38.1)	6 (9.5)	
Pozitif	30 (47.6)	55 (57.3)	
Obestatin (+) hücre sayısı	8.70±0.48	4.84±0.29	<0.001
Obestatin (+) hücre ekspresyonu, n (%)			<0.001
Negatif	5 (7.9)	27 (42.9)	
Zayıf pozitif	33 (52.4)	33 (52.4)	
Pozitif	25 (39.7)	3 (4.8)	

Çalışma grubunun yaş ortalaması kontrol grubundan yüksektir (p=0.008). Çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda kadın ve daha az oranda erkek bulunmaktaydı (p=0.002). Çalışma grubundaki hastalarda diyabet varlığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha fazlaydı (p<0.001). Kontrol grubunda çalışma grubuna göre ghrelin ekspresyonu daha fazla negatif, daha az zayıf pozitif ve daha fazla pozitif bulunmuştur (p<0.001). Leptin yaygınlığı ve şiddeti çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha fazlaydı (sırasıyla p=0.001 ve p<0.001). Çalışma grubunda kontrol grubuna göre leptin ekspresyonunda daha az negatif (Şekil 22) ve zayıf pozitif (Şekil

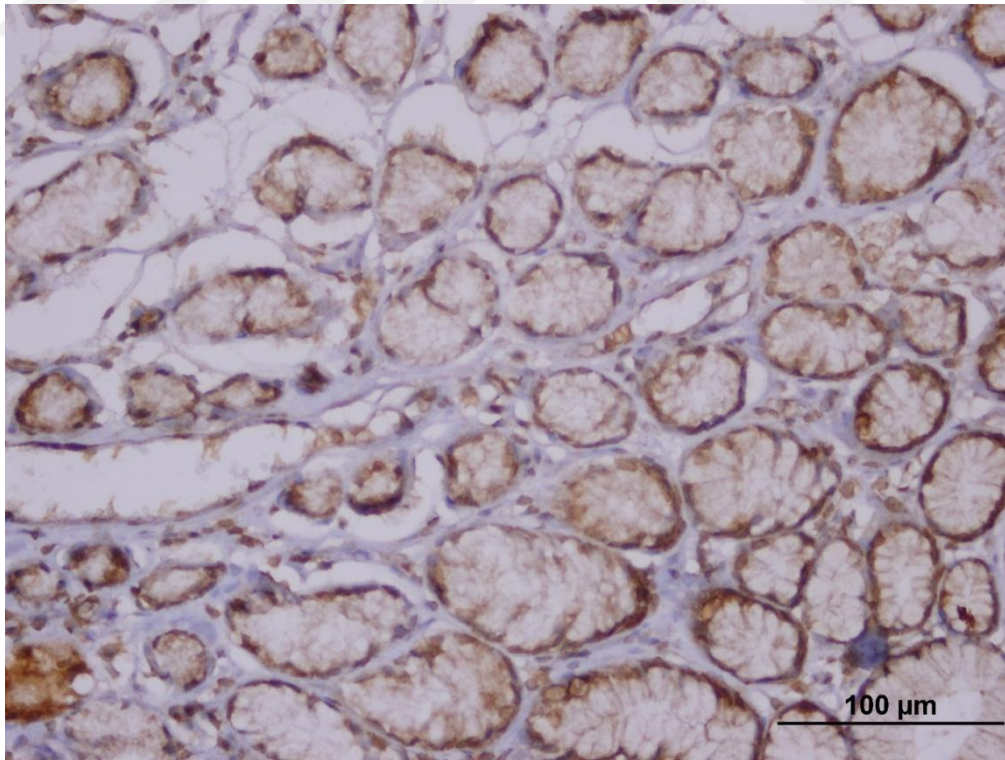
21) immünreaktivite gözlenirken, daha fazla pozitifdir immünreaktivite gözlendi ($p<0.001$). Obestatin (+) hücre (Şekil 23) sayısı çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha azdır ($p<0.001$). Obestatin (+) hücre ekspresyonu çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha fazla negatif ve daha fazla pozitifdir ($p<0.001$) (Tablo 5).



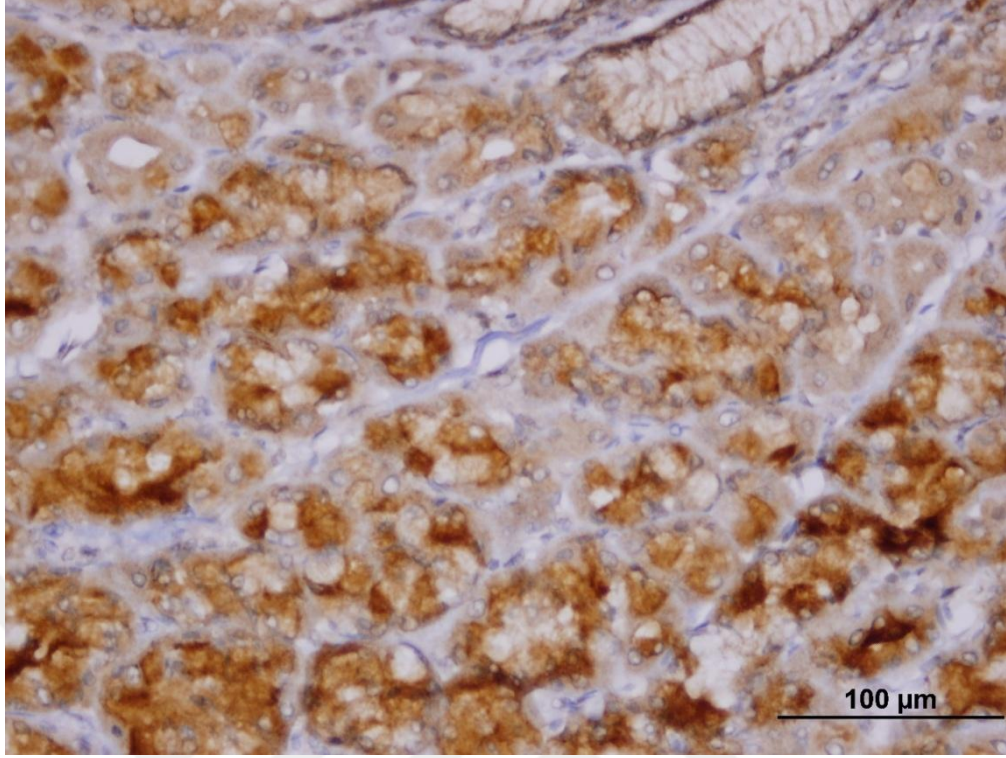
Şekil 17. Çalışma grubuna ait Ghrelin pozitif boyanma görüntüsü



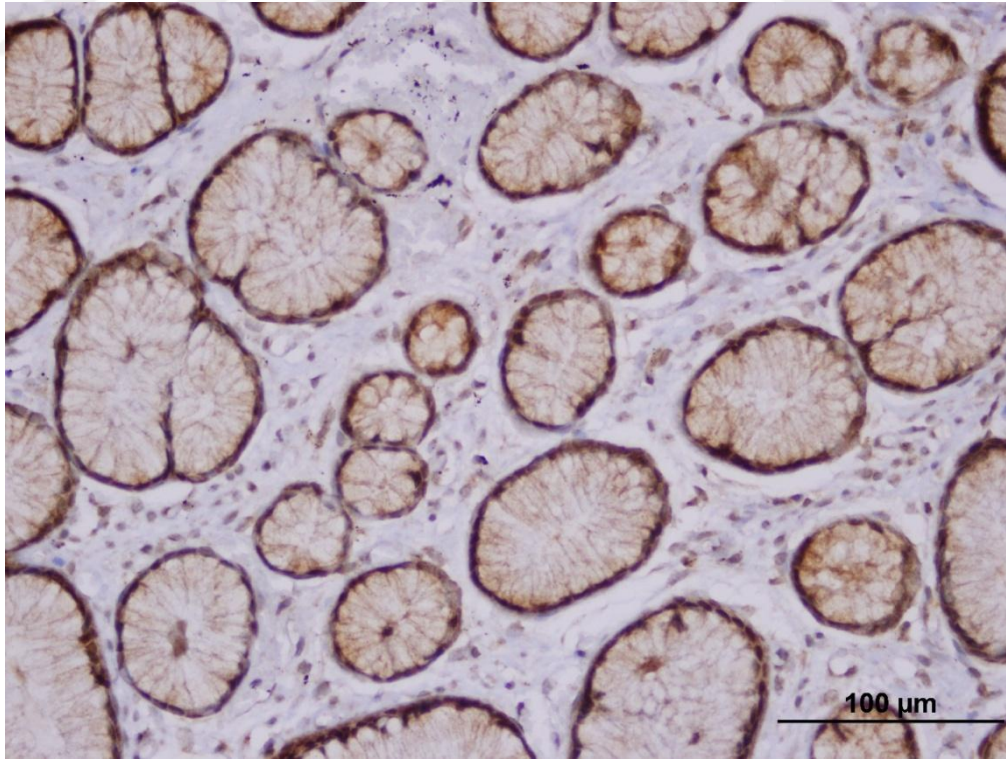
Şekil 18. Çalışma grubuna ait Ghrelin zayıf pozitif boyanma görüntüsü



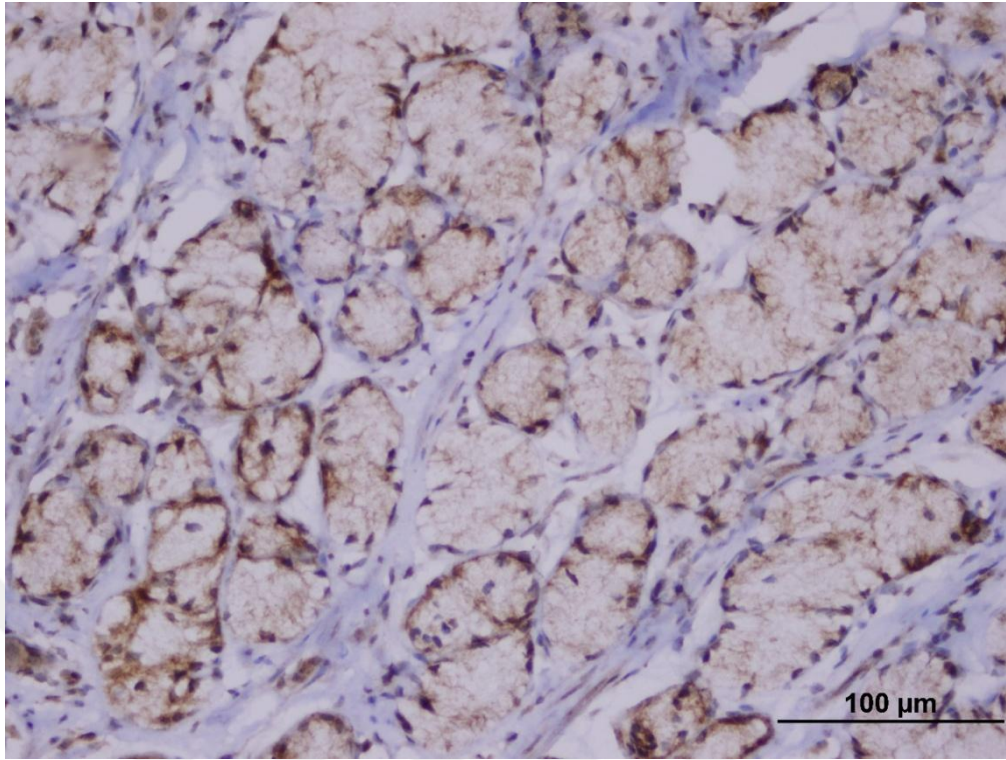
Şekil 19. Çalışma grubuna ait Ghrelin negatif boyanma görüntüsü



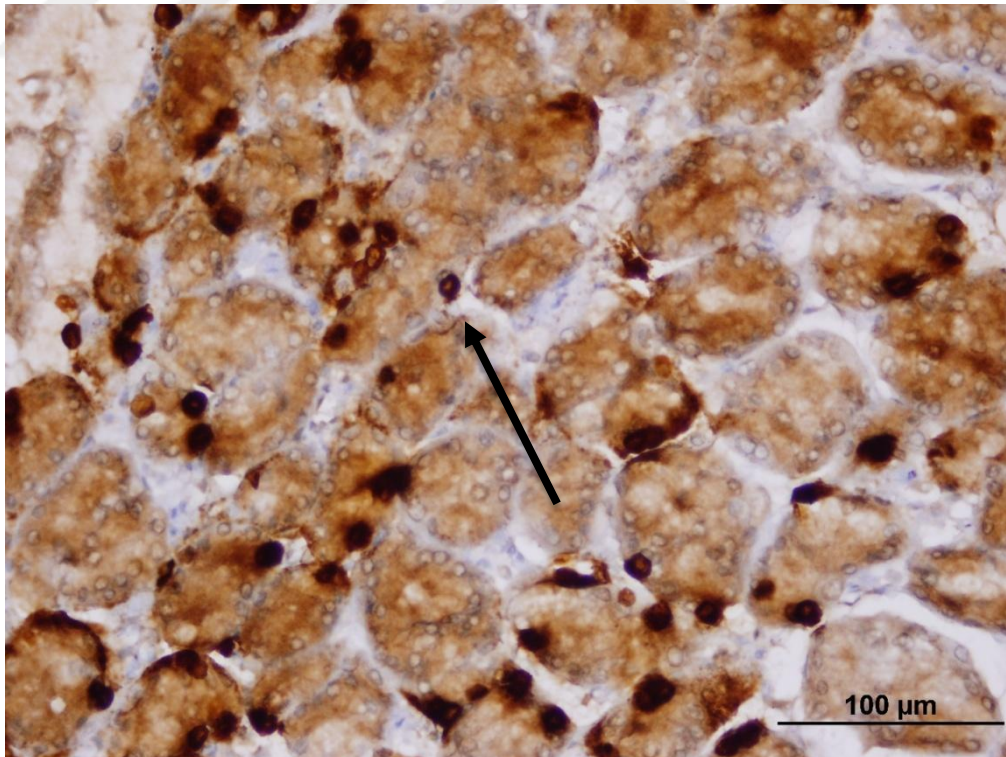
Şekil 20. Çalışma grubuna ait Leptin pozitif boyanma görüntüsü



Şekil 21. Çalışma grubuna ait Leptin zayıf pozitif boyanma görüntüsü



Şekil 22. Çalışma grubuna ait Leptin negatif boyanma görüntüsü



Şekil 23. Çalışma grubuna ait Obestatin pozitif boyanan hücre görüntüsü

4.2.2. Çalışma grubundaki obez kişilerin operasyon öncesi ve sonrası glukoz değerleri

Çalışmada obezite ve diyabet ilişkisi açısından çalışma grubunun ameliyat öncesi ve sonrası glukoz kullanıldı. Çalışma grubundaki obez kişilerin operasyon öncesi ve sonrası glukoz değerleri ile kontrol ve çalışma grubundaki diyabetik kişilerin ghrelin, leptin ve obestatin değerleri Tablo 6 ve Tablo 7’de ayrıntılı olarak verildi.

Tablo 6. Çalışma grubundaki obez kişilerin operasyon öncesi ve sonrası glukoz değerleri

Glukoz değerleri	Ortalama	Standart hata	p
Operasyon öncesi	133.78	6.42	<0.001
Operasyon sonrası	89.40	2.70	

Çalışma grubundaki kişilerin operasyon sonrası glukoz değerleri operasyon öncesine göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.001$) (Tablo 6).

4.2.3. Kontrol ve çalışma grubundaki diyabetik kişilerin ghrelin, leptin ve obestatin bulguları

Tablo 7. Kontrol ve çalışma grubundaki diyabetik kişilerin ghrelin, leptin ve obestatin özellikleri

Parametre	Kontrol grubu	Çalışma grubu	p
Ghrelin yaygınlığı	1.71±0.29	1.83±0.11	0.644
Ghrelin şiddeti	1.57±0.20	1.67±0.12	0.878
Ghrelin ekspresyonu, n (%)			0.003
Negatif	3 (42.9)	3 (7.1)	
Zayıf pozitif	-	26 (61.9)	
Pozitif	4 (57.1)	13 (31.0)	
Leptin yaygınlığı	1.71±0.29	1.98±0.06	0.318
Leptin şiddeti	1.57±0.20	2.36±1.00	0.009
Leptin ekspresyonu, n (%)			0.004
Negatif	2 (28.6)	1 (2.4)	
Zayıf pozitif	2 (28.6)	3 (7.1)	
Pozitif	3 (42.9)	38 (90.5)	
Obestatin (+) hücre sayısı	8.29±1.43	4.57±0.37	0.001
Obestatin (+) hücre ekspresyonu, n (%)			0.012
Negatif	-	22 (52.4)	
Zayıf pozitif	5 (71.4)	18 (42.9)	
Pozitif	2 (28.6)	2 (4.8)	

Ghrelin ekspresyonunun çalışma grubunda daha yüksek oranda zayıf pozitiflik (Şekil 18), kontrol grubunda ise daha yüksek oranda pozitiflik (Şekil 17) gösterdiği görüldü ($p=0.003$). Leptin şiddetinin çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.009$). Ayrıca leptin ekspresyonunun çalışma grubunda daha yüksek oranda pozitiflik gösterdiği saptandı ($p=0.004$). Obestatin (+) hücre sayısının kontrol grubunda çalışma grubunda göre daha fazla olduğu bulundu ($p=0.001$). Obestatin (+) hücre ekspresyonunun çalışma grubunda daha yüksek oranda negatiflik, daha az oranda ise zayıf pozitiflik ve pozitiflik gösterdiği bulundu ($p=0.012$) (Tablo 7).

4.2.4. Kontrol grubundaki kişilerin cinsiyete göre demografik ve laboratuvar bulguları

Çalışmamızda obezitede etkili olduğunu düşündüğümüz hormonların cinsiyete bağlı farklılık olup olmadığını araştırdık. Kontrol ve çalışma grubuna ait cinsiyete göre demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 8 ve Tablo 9’da ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 8. Kontrol grubundaki kişilerin cinsiyete göre demografik ve laboratuvar özellikleri

Parametre	Kadın	Erkek	p
Yaş	42.20±3.03	48.30±4.06	0.307
Glukoz	94.95±2.47	96.30±2.03	0.364
Diyabet varlığı, n (%)			0.229
Yok	37 (92.5)	19 (82.6)	
Var	3 (7.5)	4 (17.4)	
Ghrelin yaygınlığı	1.75±0.09	1.91±0.11	0.241
Ghrelin şiddeti	1.65±0.11	1.78±0.11	0.303
Ghrelin ekspresyonu, n (%)			0.383
Negatif	10 (25.0)	3 (13.0)	
Zayıf pozitif	9 (22.5)	4 (17.4)	
Pozitif	21 (52.5)	16 (69.6)	
Leptin yaygınlığı	1.60±0.09	1.91±0.12	0.047
Leptin şiddeti	1.80±1.00	1.61±0.10	0.246
Leptin ekspresyonu, n (%)			0.330
Negatif	5 (12.5)	4 (17.4)	
Zayıf pozitif	18 (45.0)	6 (26.1)	
Pozitif	17 (42.5)	13 (56.5)	
Obestatin (+) hücre sayısı	9.08±0.59	8.04±0.80	0.147
Obestatin (+) hücre ekspresyonu, n (%)			0.240
Negatif	3 (7.5)	2 (8.7)	
Zayıf pozitif	18 (45.0)	15 (65.2)	
Pozitif	19 (47.5)	6 (26.1)	

Kontrol grubundaki kişilerde erkeklerin leptin yaygınlık değerleri kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu($p=0.047$).

4.2.5. Çalışma grubundaki kişilerin cinsiyete göre demografik ve laboratuvar bulguları

Tablo 9. Çalışma grubundaki kişilerin cinsiyete göre demografik ve laboratuvar özellikleri

Parametre	Kadın	Erkek	p
Yaş	36.76±1.57	33.75±2.87	0.502
Operasyon öncesi glukoz	131.04±6.55	152.63±23.19	0.121
Operasyon sonrası glukoz	89.58±3.07	88.13±3.04	0.992
Diyabet varlığı, n (%)			0.181
Yok	20 (36.4)	1 (12.5)	
Var	35 (63.6)	7 (87.5)	
Ghrelin yaygınlığı	1.85±0.09	1.88±0.13	0.905
Ghrelin şiddeti	1.75±0.11	1.50±0.27	0.374
Ghrelin ekspresyonu, n (%)			0.534
Negatif	4 (7.3)	-	
Zayıf pozitif	31 (56.4)	6 (75.0)	
Pozitif	20 (36.4)	2 (25.0)	
Leptin yaygınlığı	2.00±0.06	2.13±0.13	0.435
Leptin şiddeti	2.35±0.09	2.13±0.23	0.339
Leptin ekspresyonu, n (%)			0.829
Negatif	2 (3.6)	-	
Zayıf pozitif	5 (9.1)	1 (12.5)	
Pozitif	48 (87.3)	7 (87.5)	
Obestatin (+) hücre sayısı	5.07±0.31	3.25±0.41	0.019
Obestatin (+) hücre ekspresyonu, n (%)			0.024
Negatif	20 (36.4)	7 (87.5)	
Zayıf pozitif	32 (58.2)	1 (12.5)	
Pozitif	3 (5.5)	-	

Çalışma grubundaki kişilerde erkeklerin obestatin (+) hücre sayısı kadınlardan istatistiksel olarak daha azdır ($p=0.019$). Çalışma grubundaki erkeklerde obestatin (+) hücre sayısı kadınlara göre daha fazla negatif ve daha az zayıf pozitif olduğu gözlemlendi ($p=0.024$).

4.2.6. Çalışma grubundaki laboratuvar değerlerinin yaşa göre korelasyon bulguları

Çalışma grubundaki hastaların yaşlarına ait bilgiler hasta dosyasından elde edilmiş olup yaşları 18 ile 61 arasındadır. Çalışma grubundaki laboratuvar değerlerinin yaşa göre korelasyonları Tablo 10'da ayrıntılı olarak verildi.

Tablo 10. Çalışma grubundaki laboratuvar değerlerinin yaşa göre korelasyonları

Parametre	R	p
Ghrelin yaygınlığı	-0.333	0.008
Obestatin (+) hücre sayısı	-0.373	0.003
Obestatin (+) hücre ekspresyonu	-0.264	0.037
Operasyon öncesi glukoz	0.426	<0.001
Operasyon sonrası glukoz	0.367	0.003

Çalışma grubundaki hastalarda yaş ile ghrelin yaygınlığı ve obestatin (+) hücre sayısı arasında negatif yönde, orta kuvvete bir korelasyon bulunmaktaydı (sırasıyla $R=-0.333$, $p=0.008$ ve $R=-0.373$, $p=0.003$). Çalışma grubundaki hastalarda yaş ile obestatin (+) hücre ekspresyonu arasında ise negatif yönde, zayıf kuvvette bir korelasyon bulunmaktaydı ($R=-0.264$, $p=0.037$). Çalışma grubundaki hastalarda yaş ile operasyon öncesi ve sonrası glukoz düzeyleri arasında pozitif yönde, orta kuvvette bir korelasyon bulunmaktaydı (sırasıyla $R=0.426$, $p<0.001$ ve $R=0.367$, $p=0.003$).

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Yağ dokusunun, sağlıkla ilgili olumsuz sonuçlara yol açacak ölçüde artması olarak tanımlanan obezite, gelişmiş toplumlarda en sık görülen sağlık sorunlarından biridir. Dünyada ve ülkemizde, epidemik boyutlara ulaşan ve görülme sıklığı giderek artan küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (Çayır ve ark., 2011, Mercedes, 2010). Bu nedenle, obezitenin önlenmesi, tedavisi ve obezite ile ilişkili hastalıkların erken tanınması oldukça önem kazanmıştır.

Uzun zamandan beri tıp dünyasının ilgisini çeken bu hastalığın tedavisi için birçok medikal yöntem denenmiştir, ancak ya başarılı olunamamış ya da verilen kiloların kısa bir süre içinde geri alındığı görülmüştür. Medikal tedavi, egzersiz ve diyet ile istenilen başarının elde edilememesi, araştırmacıları farklı çözüm arayışına sevk etmiştir. Cerrahi müdahaleler ile birlikte obezitenin kaynağı olabileceği düşünülen hormon ve mediatörleri de güncel çalışmaların odağı haline getirmiştir. Bundan dolayı morbid obezitenin tedavisinde 19. yüzyılın başlarından bu yana cerrahi tedavi gündeme gelmiştir. Ancak bir çok cerrahi teknikte belirgin kilo kaybının yanında hayatı tehdit edebilecek geç komplikasyonlar da ortaya çıkmıştır (Bozbora, 2002, Okay, 2004).

Obezite cerrahisindeki birçok yöntemin avantaj ve dezavantajları yıllardır araştırılmasına rağmen, kusursuz olarak kabul edilebilecek bir tedavi seçeneği henüz geliştirilememiştir (Buchwald, 2004). Laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG) obezite cerrahisinde son yıllarda artan oranda kullanılmaktadır. Tüp mide ameliyatı olarak da bilinen ve daha önceleri biliopankreatik diversiyon (duodenal switch) ameliyatının ilk basamağı olarak kullanılan bu teknik, son zamanlarda tek başına kullanılan bir bariatrik cerrahi yöntem haline almıştır (Atila, 2014, Almogy ve ark.,2004). Günümüzde morbid obez hastalarda sürekli kilo kaybı için en iyi tedavi yöntemini ise bariatrik cerrahi sunmaktadır (Brolin, 2002).

Morbid obezitenin gelişiminde en önemli faktör enerji dengesinin, besin alımı ve depolanması lehine bozulmasıdır. Obezite ameliyatları sonrası oluşan serum ghrelin, leptin, insülin vb. hormonal değişikliklerin kilo kaybı mekanizmasında etkili olduğu

düşünülmektedir. İştah mekanizmasında görev alan ghrelin hormonunun yaklaşık olarak %90'ı gastrik fundus bölgesinde bulunan hücrelerden sentezlendiği, dolayısıyla sleeve gastrektomi sonrası, azalan serum ghrelin seviyelerinin besin alımını ve iştah durumunu etkileyebileceği rapor edilmiştir (Orellana ve ark., 2019).

Önceki yıllarda besin alımının, vücutta depolanan yağ oranıyla ilişkili olduğu iddia edilmiştir. Sonraki yıllarda ise sindirim sisteminden salgılanan peptid yapısındaki kolesistokinin, gastrin hormonu salgılatıcı peptid, bombesin, nöromedin B ve glukojen hormonu gibi tokluk sinyalleri oluşturan hormonların etkisiyle besin alımının düzenlendiği bildirilmiştir. Leptinin 1990'lı yılların ortasında keşfi ile besin alımının düzenlenmesinde adipoz doku ile beyin arasındaki iletişim ve buna aracılık eden moleküller üzerinde tasarlanan araştırmalar giderek yoğunlaşmıştır. Daha sonraki 10 yıllık süreçte leptinin yanı sıra 'ghrelin', 'obestatin', nesfatin1' gibi peptid yapılı hormonlar keşfedilmiş, bu hormonların obezite üzerine pozitif veya negatif etkileri tespit edilmeye çalışılmıştır (Baysal, 2005).

Ghrelin, ilk kez 1999 yılında Kojima ve arkadaşları (ark.)(Kojima ve ark.,1999) tarafından GHS-R endojen ligandı olarak farelerin midesinde gösterilmiştir. Dolaşımda bulunan ghrelin esas olarak midenin oksintik bezlerindeki endokrin fonksiyonlara sahip X/A hücreleri tarafından sentezlenmektedir. Ghrelin pozitif hücreler kapillerlere yakın yerleşim gösterir ve oksintik bez lümeni ile bağlantı kurmazlar. Oksintik bez lümeni ile bağlantısının olmaması sekresyonun gastrointestinal kanala değil de sistemik dolaşıma olduğunu gösterir. Daha az oranda hipotalamus, tiroid, hipofiz bezi ve plasenta tarafından da üretilip dolaşıma verildiği gösterilmiştir (Casanueva, 2002).

Ghrelin, gastrointestinal sistemin tek anabolik hormonudur. İştahı, mide boşalmasını, intestinal motiliteyi ve gastrik asit sekresyonunu artırır (Jun ve ark., 2007). GH sekresyonunu stimüle eder (Casanueva ve Dieguez, 2002), vücut ağırlığının ve yağlanmanın artmasını sağlar. Enerji homeostazı, uyku düzenlemesi, tat duyusunun artması, glukoz ve lipid regülasyonu, kas atrofisine karşı koruma ve kardiyovasküler fonksiyonun düzenlenmesi ve midede ülserle karşı koruma görevleri de vardır. Leptinin aksine yağ dokusu kütlesi ile ters orantılıdır ve kıtlık durumunda enerji homeostazını ayarlar (Roper ve ark., 2008). Ghrelin obezite gelişiminde önemli bir role sahiptir ancak morbid obezite gelişimindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Ghrelin hormonunun sleeve gastrektomi sonrası oluşan kilo kaybına etkisi ise hala belirsizliğini korumaktadır

(Itlaybah ve ark.,2019). Ghrelin iştah artırıcı etkiye sahip bir hormon olup %70-80 oranda gastrik fundus mukozasından salgılanmaktadır. Başka çalışmalarda %90 olarak da bildirilmiştir. Ancak gastrointestinal sistem boyunca ghrelin haberci ribonükleik asit (ghrelin mRNA) ekspresyonu azalarak devam etmektedir (Kalinowski ve ark., 2017). Sağlam kişilerde ghrelin salınımı açlık boyunca artarak devam eder ve postprandial dönemde ise baskılanır. Serum ghrelin düzeyinin postprandial dönemde azalma göstermesi diyetle alınan enerji ile doğrudan ilişkilidir. Besin alımının başlatılmasında ve bitirilmesinde ghrelin hormonu önemli bir role sahiptir (Köksal, 2017).

Açlık ghrelin hormonu seviyesi obez bireylerde yaklaşık %30 oranda daha düşük olup, beslenme sonrasında yeterli yanıt meydana gelmemekte ve baskılanamamaktadır. Morbid obez bireylerde açlık ghrelin seviyesi konservatif yaklaşımla tedavi ve vücut ağırlık kaybı ile normal değerlere getirilememekte ayrıca, postprandial dönemdeki baskılanma da sağlanamamaktadır (Morpurgo ve ark., 2003). Sleeve gastrektomi tedavisinde ghrelin salgılayan gastrik fundusun çıkarılmasıyla ghrelin seviyesi düşmekte ve postprandial ghrelin baskılanmasını sağlanabilmektedir (Karamanakos ve ark.,2008).

Sağlıklı bireylerde enerji alımı arttığında ve obezitede, plazma ghrelin düzeyi azalmakta, açlıkta ve AN'da ise artmaktadır. Ghrelin sekresyonunu büyüme hormonu pozitif yönde etkiler bu sebeple, geç bireylerdeki plazma ghrelin oranı yaşlı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur (Nakazato ve ark, 2001; King ve ark., 2010; Sato ve ark, 2012).

Sakata ve ark. immünohistokimyasal yolla gastrointestinal sistemdeki ghrelin üreten hücreleri göstermiştir. Bu çalışmada ghrelin immnopozitif hücreler çoğunlukla midede lokalize olup; duodenum, jejenum, ileum, çekum ve kolonda da daha az oranlarda tespit edilmiştir. İmmünreaktivite gösteren hücreler mukozal tabakada bulunmuştur. Midedeki immünpozitif hücrelerin büyük çoğunluğu gastrik bezlerin taban kısmında, daha seyrek olarak bezlerin boyun bölgesinde izlenmiştir. Gastrointestinal sistemin farklı yerlerindeki ghrelin pozitif hücrelerde immünreaktivite açısından herhangi bir fark tespit etmemişlerdir. Midedeki ghrelin pozitif, yuvarlak Şekilli ve kk hücreleri "kapalı tip" hücre olarak isimlendirmişlerdir. Duodenum, ileum, çekum ve kolonda ise iki farklı tip ghrelin pozitif hücreye rastlamışlardır. Kapalı tip hücrelere ek olarak, lümenle ilişkili olan ve "açık tip" olarak isimlendirilen triangular veya uzamış Şekilli

hücreleri gözlemişlerdir. Bu iki tip hücre arasında da immün boyanma açısından farklılık tespit edilmemiştir (Sakata ve ark., 2002).

Açlık, organizmada metabolik ve yapısal olarak hayati değişikliklere neden olan bir durumdur. Ghrelinin açlık ve açlık sonrası yeniden doyurulmaya yanıtı ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Sönmez ve Ozan yaptıkları çalışmada sıçanlarda açlık ve açlık sonrası doyurulma sonucu midedeki ghrelin immünreaktif hücrelerin miktarında meydana gelen değişiklikleri araştırmışlardır. Çalışmada kullanılan sıçanlar altı gruba ayrılmıştır. Grup I; kontrol, Grup II; yedi gün aç bırakılan sıçanlar, Grup III; yedi gün açlıktan sonra bir gün doyurulan, Grup IV; yedi gün açlıktan sonra üç gün doyurulan, Grup V; yedi gün açlıktan sonra beş gün doyurulan, Grup VI; yedi gün açlıktan sonra yedi gün doyurulan sıçanlardan oluşturulmuştur. Sonrasında sıçanların mideleri çıkarılıp rutin histolojik doku takibi metodu uygulandıktan sonra ghrelin immünohistokimya boyaması yapılmıştır. Yapılan incelemede, yedi gün açlık sonrasında midede ghrelin immünpozitif hücre sayısının kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Ayrıca açlık sonrası doyurulma ile immünreaktivite gösteren hücre sayısının azalarak kontrole yakın değerlere gerilediği tespit edilmiştir. Sonuç olarak açlık ve açlık sonrası doyurulmanın mide ghrelin immünreaktivitesi üzerine etkili olduğu gözlenmiştir (Sönmez ve Ozan, 2007).

Ghrelinin serum seviyeleri açlıkta yüksek, toklukta düşük iken obezler bu davranışı göstermezler. Süregelen pozitif enerji dengesine karşı gelişen kompensatuar cevabı temsil edebilecek bir sebeple total açlık ghrelin seviyeleri, zayıf kontrol grubuna göre obezitede düşüktür. Obezlerdeki bu down-regülasyona uğramış ghrelin sekresyonunun mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca yapılan çalışmalar göstermiştir ki obezlerde ghrelin düzeyi azalmakla birlikte besin alımı sonrası supresyonu da bozulmuştur. İnsanlarda ghrelin sekresyonu gün içinde belirgin değişiklikler göstermektedir (Leite-Moreira ve Soares, 2007). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde çalışma grubunda (obez bireylerde) ghrelinin ekspresyon oranı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur.

Purnell ve ark., geniş bir yaş ve ağırlık aralığına sahip 60 yetişkin erkek ve kadından oluşan bir populasyonda yaptıkları çalışmada, açlık ghrelin seviyesinin yaş ile pozitif ilişkili, BKİ ile negatif ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca ghrelin seviyesinin, erkek ve kadınlarda benzer olduğunu ve menopozal durumla değişmediğini

saptamışlardır (Purnell ve ark., 2003). Biz de çalışmamızda çalışma ve kontrol grubundaki kadınlarda ghrelin ekspresyon oranının erkeklere göre daha fazla olduğunu ancak elde edilen sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gösterdik. Bu durumun çalışmaya dahil edilen erkek sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Wilasco ve ark., yaşları 4ay-10 yaş arasında değişen 111 sağlıklı çocuk ile yaptıkları çalışmada, plazma ghrelin seviyesinin yaş ile negatif korelasyon göstererek azaldığını bildirmişlerdir (Wilasco ve ark., 2012). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde yaş ile ghrelin yaygınlığı arasında negatif yönde ve orta kuvvette bir korelasyon bulunmaktaydı.

Obez bireyler ile yapılan çalışmalarda insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ghrelin konsantrasyonu arasında ters bir ilişki olduğu saptanmıştır (McLaughlin ve ark., 2004, Katsuki ve ark., 2004, Ikezaki ve ark., 2002). Tip 2 diyabet ve ghrelin arasındaki ilişkiyi inceleyen pek çok araştırmada tip 2 diyabetli hastalarda veya insülin direnci olan kişilerde ghrelin düzeyinin düştüğü rapor edilmiştir. Ayrıca düşük ghrelin düzeyleri olan kişilerde yapılan çalışmalarda yüksek insülin direnci, yüksek açlık insülin düzeyleri ve yüksek tip 2 diyabet prevalansı bulunmuştur (Korbonits ve ark., 2004, Aydın ve ark., 2006, Poykko ve ark., 2003). Mevcut çalışmada da bu çalışmaları destekler nitelikte sonuçlar elde edildi. Çalışma grubundaki diyabetik kişilerde (diyabetik obez bireylerde) daha az ghrelin ekspresyonu ve kontrol grubunda ise daha yüksek oranda ghrelin ekspresyonu olduğu gösterilmiştir.

Leptin, Yunanca zayıf ve ince "leptos" kelimesinden köken alır ve obezite mutasyonu gösterilmesi nedeniyle (ob) geniyle kodlanan bir hormondur (Conde ve ark., 2011, Halaas ve ark., 1995). Leptin, besin alımı ve enerji harcanımının regülasyonunda merkezi bir rol oynar. Önce olgun beyaz adipositlerde keşfedilmiş olup, daha sonra ise mide mukozasından izole edilmiştir. Bu doku, kan dolaşımına ve mide lümenine leptin sekrete eden epitelyal endokrin ve ekzokrin hücreleri içermektedir. Işık ve elektron mikroskobu ile adipositlerin ve mide epitel hücrelerinin granüllü endoplazmik retikulumları boyunca leptin içerdikleri gösterilmiştir. Her iki doku da, leptine bağlı olarak, kana ve mide suyuna sekrete edilen solubl leptin reseptör formunu sentezlerler. Bu solubl reseptör leptini korur ve yarı ömrünü uzatır. Adipositlerden ve mide epitelinden leptin sekresyon mekanizmalarındaki benzerliklere rağmen, gerçekte radikal farklar vardır. Mide hücrelerinde leptin, hızlı regüle sekresyon yollarını takip ederken,

adipositler leptini yavaş sekrete ederler. Bu farklılık, bu iki farklı dokuda leptinin oynadığı spesifik rollerle açıklanabilir. Mide leptini, mide boşalmasını geciktiren, intestinal duvardan besinlerin emilimi, gastrik-intestinal ve pankreatik hormonların salınımını içeren sindirimin kısa dönem regülasyonuna dahildir. Diğer taraftan besin alımının uzun dönem regülasyonu için beyaz adipositlerden salgılanan leptin, primer olarak hipotalamusa etki eder. Bu nedenle adipozun ve mide leptininin koordinasyonu, uygun besin işlenişi ve enerji depolanmasının yönetimini sağlamaktadır (Cammisotto ve Bendayan, 2007)

Enerji dengesinin ve doyumluk sinyalinin oluşması leptin hormonunun temel işlevi olduğu bildirilmiştir. Yağ kitlesinin artışına paralel olarak dolaşımdaki leptin seviyesi artar ve hipotalamusa yağ dokusunda yeterli miktarda enerji depolandığı bilgisi ileterek iştahın baskılanması ve enerji harcamasının arttırılmasına sebep olur. Kısa sürede gerçekleşen kilo kayıpları uzun süre kalıcı olmamakta ve birey hızla tekrar kilo almaktadır. Bu durumun, kilo kaybıyla azalan yağ kitlesine paralel olarak serum leptin düzeylerindeki düşüştan kaynaklanıyor olabileceği ileri sürülmüştür. Yapılan bazı çalışmalarda leptin geninin mutasyonu sonucu leptinin vücutta üretilmediği ve dolayısıyla iştahın baskılanamamasıyla vücut ağırlığında artışın gerçekleştiği gözlenmiştir. Bu bireylere leptin verildiğinde kilo kaybı gözlenmiştir. Ancak serum leptin seviyesi normal olan obezlere leptin verilmesi kilo kaybı sağlayamamıştır. Bu durum insülin direncinde olduğu gibi leptin direncinden kaynaklanıyor olabileceğini düşündürmüştür. Leptinin kan beyin bariyerini geçememesi ve/veya leptin reseptör bozulması, leptin direncinin oluşmasına neden olabileceği düşünülmüştür (Oswal ve Yeo, 2010, Baysal, 2005).

Yapılan çalışmalar insan obezitesinin oluşumunun iki şekilde gerçekleştiğini göstermektedir. Birincisi leptin yokluğu, ikincisi ise leptin reseptör mutasyonudur. Leptin adipöz dokuda lipolizi stimüle ederek pankreas hücrelerinden insülin salınımını engeller. Obez bireylerde bulunan fazla olan yağ dokusu leptinin fazla miktarda üretilmesine neden olur. Leptin oluşumundan sorumlu olan ve kan beyin bariyerini geçebilen interlökin-1 Ra (IL-1Ra) ile leptinin hipotalamus üzerindeki etkisi IL-1 ile bloke edilir. Bunun sonucunda beslenme baskılanır ve kilo kazanımı devam eder. (Keçetepen ve Dursun, 2006, Hekimoglu, 2006). Mevcut çalışmada da benzer şekilde leptin yaygınlığı ve şiddetinin çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek

olduğu ve leptin ekspresyonunun çalışma grubunda daha yüksek oranda pozitiflik gösterdiği saptanmıştır .

Silha ve ark. nın (Silha ve ark., 2003) yaptığı araştırmada kadınlardaki adiponektin ve leptin seviyelerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Gültürk ve ark.'nın (Gültürk ve ark., 2008) yaptığı çalışmada da, yine erkeklere oranla kadınlardaki leptin değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Altunkaynak ve ark.'nın çalışmalarında, BKİ ve ağırlık ile dolaşımdaki leptin seviyesinin pozitif ilişkili olduğu bildirmiştir. Kadınlarda erkeklerden daha fazla leptin bulunmasının sebebi testesteronun leptin üzerine baskılayıcı etki yapması ve cinsiyete bağlı yağ depolanmasından olduğu düşünülmektedir (Altunkaynak ve Özbek, 2005). Bu çalışmaların aksine çalışmamızda çalışma grubundaki kadın ve erkeklerin leptin seviyeleri arasında fark görülmezken kontrol grubundaki kişilerde erkeklerin leptin yaygınlık değerleri kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu durum çalışmaya dahil edilen erkek hasta sayısının az olmamasından kaynaklanabilir.

Yapılan pek çok çalışmada şişman kişilerde leptin düzeyi ile serum açlık insülini ve insülin direnci arasında pozitif bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (Pilten Güzel, 2004). Bostancı ve arkadaşlarının yapıkları çalışmada (Bostancı ve ark., 2002) şişman kadınlarda leptin düzeyleri ile insülin direncini yansıtan insülin direnci değerleri arasında anlamlı bir pozitif ilişkinin bulunduğu tespit edilmiş, leptin düzeyleri ne kadar yüksek ise insülin direnci de o kadar yüksek olacağı belirtilmiştir. Bu nedenle, yüksek leptin düzeylerinin, insülin direnci varlığını yansıtan basit bir gösterge olarak kabul edilebileceği öne sürülmüştür.

Yapılan çalışmalar insülin direncinin leptin ve adiponektin ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Obez ve normal kilolu bireylerde plazma leptin, rezistin ve adiponektin düzeyleri ile insülin direnci arasındaki korelasyon araştırılmış, araştırma sonucunda şu sonuçlara ulaşılmıştır; insülin direnci ile adiponektin seviyesi arasında anlamlı bir korelasyon görülmezken, leptin ve rezistin ile insülin direnci arasında anlamlı pozitif korelasyon görülmüştür. Normal kilolu kadınlar, obez kadınlar ve diyabetik obez kadınların dahil edildiği, Wirsaladze ve ark.'nın yaptığı bir araştırmada leptin ve adiponektin seviyeleri araştırılmıştır. Araştırma sonuçlarına göre; obez diyabetik grupta, obez gruba göre adiponektin seviyeleri anlamlı derecede düşük, leptin seviyelerinin de anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca obez diyabetik bireylerde, obez

ve normal kilolu bireylerden daha fazla insülin direnci olduğu görülmüştür (Silha ve ark.,2003 ,Wirsaladze ve ark., 2007). Çalışmamıza dahil ettiğimiz kontrol ve çalışma grubundaki diyabetik kişilerin leptin özelliklerine baktığımızda biz de diğer çalışmaları destekler nitelikte sonuçlar elde ettik. Bu çalışmada, leptin ekspresyonunun çalışma grubunda daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Pankreas adacıklarının periferinden ve daha çok mide mukozasından sentezlenen obestatinin pankreas sıvısındaki enzimlerin salgısını arttırdığı, susama hissini baskıladığı, hafızayı güçlendirdiği, uyku düzenini ayarladığı, hücre proliferasyonunu etkilediği, pankreastaki beta hücrelerinin ömrünü uzattığı ve glukoz ile indüklenmiş insülin salınımını azalttığı bildirilmiştir (Altaş ve ark., 2011; Achike ve ark., 2011; Subasinghage ve ark., 2010).

2008 yılında Huda ve arkadaşları (Huda ve ark., 2008); obez bireyler, normal kilolu bireyler ve gastrektomi ameliyatı geçirmiş bireyler üzerinde açlık ve tokluk obestatin düzeylerini inceleyen bir çalışma yapmışlardır. Araştıma sonucunda obez bireylerdeki obestatin açlık seviyeleri, normal kilolu bireylere göre anlamlı oranda düşük olduğu görülmüştür. Gastrektomi ameliyatı olan bireylerin plazma obestatin düzeylerindeki düşüşün ise anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Beslenme sonrası plazma obestatin düzeylerinde de anlamlı fark gözlenmediği rapor edilmiştir. Bu durum obestatinin uzun dönem vücut ağırlığı düzenleyicisi olabileceğini düşündürmüştür. 2009 yılında Ren ve çalışma arkadaşları'nın (Ren AJ ve ark. 2009) insanlar üzerinde yapılan çalışmalarında, yemeklerden sonra plazma obestatin düzeylerinde değişiklik olmadığını rapor etmişlerdir. Ancak zayıf bireylerle karşılaştırıldığında, obezlerde önemli derecede düşük olduğunu bildirmişlerdir. Buna göre, uzun dönemde vücut ağırlığının düzenlenmesinde gösterge olarak obestatinin kabul edilebilirliği bildirilmiştir.

Yapılan insan araştırmalarında, plazmadaki obestatin seviyesinin besin alımı ile önemli oranda değişmediği fakat obez bireylerle zayıf bireyler karşılaştırıldığında obezlerde önemli oranda düşük olduğu bildirilmiştir. Obestatinin kısa dönem besin alımına ve vücut ağırlığındaki artışa etkili olmadığı bildirilmiştir (Ren ve ark., 2009; Hedayati ve ark., 2012). Benzer şekilde biz de diğer çalışmaları destekler nitelikte sonuçlar elde ettik. Çalışmamızda obestatin (+) hücre sayısı çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha azdır. Obestatin (+) hücre ekspresyonu çalışma grubunda (obez bireylerde) daha düşüktür.

Normal kilolu, obez ve AN'lı kadınların serum obestatin değerlerini karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, serum obestatin düzeyleri, vücut ağırlığı ortalaması düşük olan gruptan yüksek olan gruba doğru gidildikçe anlamlı bir düşüş göstermiştir (Zamrazilova ve ark.,2008). Bu konuda yapılan diğer çalışmaların çoğu Zamrazilova ve ark. (2008) yaptıkları çalışmaya benzer sonuçlar gösterse de bu duruma çelişkili sonuçlar da mevcuttur. Roth ve ark. (2009)'nın gastrik bypass ameliyatı olmuş 18 morbid obez kadının ameliyattan önce ve iki yıl sonraki vücut ağırlık ortalamaları ile serum obestatin düzeylerini karşılaştırılmıştır. Bireyler ameliyat sonrası iki yıl içinde ortalama olarak vücut ağırlığının %30'unu kaybetmiş ancak, serum obestatin düzeylerinde değişiklik görülmemiştir. Bizim çalışmamızda da Zamrazilova ve ark. Yaptıkları çalışmaya paralel sonuçlar elde ettik. Kontrol grubundaki kadınların %47.5'inde yüksek oranda obestatin (+) hücre ekspresyonu var iken çalışma grubunda bu oran %5.5 olarak bulunmuştur; erkeklerde de benzer şekilde kontrol grubundaki erkeklerin %26.1'i yüksek oranda obestatin (+) hücre ekspresyonu var iken çalışma grubunda bu oran % 0 olarak bulunmuştur. Ayrıca, çalışma grubundaki kişilerde erkeklerin obestatin (+) hücre sayısı kadınlardan daha azdır. Çalışma grubundaki erkeklerde obestatin (+) hücre ekspresyonunun kadınlara göre daha az olduğu görülmektedir.

İnsanlar üzerinde yapılan obestatin ve tip 2 diyabet arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıdaki araştırmalarda obestatinin obezite ve diyabette rol alabileceği belirtilmekte beraber bu konu henüz netlik kazanmamıştır. Qi X ve arkadaşları (Qi X ve ark. 2007) tarafından yapılan bir çalışmada obestatin düzeyinin tip 2 diyabette azaldığı, obestatin düzeyi ile BKİ, insülin ve insülin direnci değeri arasında negatif bir ilişki olduğu belirtilmektedir. Anderwald-Stadler M ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise diyabeti olmayanlarda açlık plazma obestatin konsantrasyonunun insülin direnci durumunda düştüğü ve obestatin düzeyinin direkt olarak insülin sensitivitesiyle ilişkili olduğu belirtilmektedir (Anderwald-Stadler ve ark., 2007).

Lippl F ve arkadaşları tarafında yapılan (Lippl ve ark.,2008) bir çalışmada tip 2 diyabet ve obestatin arasındaki ilişkiyi inceleyen geniş kapsamlı çalışmada obez, normal kilolu ve tip 2 diyabetli 321 hasta incelenmiş olup bu çalışmada obestatin ile BKİ arasında negatif bir ilişkinin olduğu, obestatin düzeyinin her iki cinste yaştan bağımsız olduğu gösterilmiştir. Lippl F ve arkadaşlarının çalışmasında diyabetik grupta yer alan yüksek insülin düzeyine sahip hastalarda obestatin ile insülin arasında negatif bir ilişkinin

olduğu, diyabeti olmayan düşük ve yüksek insülin seviyelerine sahip gruplar karşılaştırıldığında obestatin ile insülin arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı belirtilmektedir. Ek olarak benzer BKİ, cinsiyet ve insülin düzeylerine sahip tip 2 diyabetli ve diyabetik olmayanlar karşılaştırıldığında bazal obestatin düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (Lippl F ve ark.,2008). Mevcut çalışmada, diyabetik kişilerin obestatin (+) hücre sayısının obez olmayan bireylerde daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu çalışma grubundaki hastalarda yaş ve obestatin (+) hücre sayısı arasında negatif yönde ve orta kuvvette bir korelasyon bulunmaktaydı.

Bu çalışmada, ülkemizde ve dünyada görülme sıklığı giderek artan ve sebebi uzun zamandır araştırılan ayrıca ek hastalıklara neden olduğu düşünülen obeziteye neden olan faktörler immünohistokimyasal yöntemlerle incelendi. Sunulan çalışma, iştah, kilo kazanımı ve kaybı üzerine etkili olduğu düşünülen ghrelin, leptin ve obestatin hormonlarının midedeki ekspresyon oranlarının sleeve gastrektomi ameliyatı olmuş obez bireyler ve endoskopik mide biyopsisi olmuş obez olmayan bireylerin mide dokuları kullanılarak karşılaştırılması ve bu hormonların diyabetik obez bireylerdeki etkilerinin immohistokimyasal yöntemlerle araştırılması üzerine modellendi. Bulgularımız doğrultusunda sleeve gastrektomi ile özellikle ghrelin üretilen fundus bölgesinin çıkarıldığını ve sleeve gastrektomi sonrası süreçte, iştahın da belirgin olarak azaldığını düşünürsek, ghrelinin iştah ile yakından ilgili bir hormon olduğunu söyleyebiliriz. Literatürle de uyumlu olarak obez bireylerde ghrelin ve obestatin ekspresyonu düşük iken leptin ekspresyonu yüksekti. Çalışma grubundaki kişilerin operasyon öncesi ve operasyon sonrası glukoz değerleri incelendiğinde glukoz değerleri operasyon öncesine göre anlamlı olarak düşüktü. Bu durum bizi sleeve gastrektomi ile çıkarılan mide kısmındaki hormonların glukoz düzeyinin belirlenmesinde etkili olabileceği sonucuna ulaştırdı. Elde ettiğimiz cinsiyete bağlı sonuçların daha anlamlı ve tutarlı olması adına kadın ve erkek sayıları eşit olacak şekilde bir araştırma planlanması daha sağlıklı sonuçlar elde etmemizi sağlayabileceğini düşündürdü. Çalışmamızın sonuçları birlikte değerlendirildiğinde ele aldığımız mideden salınan ghrelin, leptin ve obestatin hormonlarının obezite ve obeziteye bağlı diyabet oluşumunda etkili olduğu sonucuna varıldı.

Çalışmamızın, obezite ile ilgili yapılacak diğer çalışmalara ışık tutacağını ummaktayız.

6.KAYNAKLAR

- Ahrinejad S, Lametschwandner A, Franz P, Firbas W: The vascularization of the digestive tract studied by scanning electron microscopy with special emphasis on the feeth, esophagus, stomach, small and large intestinei pancreas, and liver. Scanning Microsc 1999;5:811
- Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, İrwin ML, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL, Bassett DR Jr, Schmitz KH, Emplaincourt PO, Jacobs DR Jr, Leon AS. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. Med Sci Sports Exerc 2000; 32:498-516.
- Aksu E. Morbid obezite tanılı hastalarda sleeve gastrektomi ve ayarlanabilir gastrik band ameliyatlarının ghrelin ve oreksin-a üzerine etkileri. Uzmanlık Tezi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı.İstanbul, 2010.
- Arey LB. Developmental Anatomy. Philadelphia: WB Saunders, 1974; 245.
- Arıcı K, Elhan A, Anatomi 1. Cilt Güneş Kitabevi, Ankara 2001, s:241-245
- Arora S, Anubhuti. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity. Neuropeptides 2006; 40: 375–401.
- Artan N. Zayıflama Diyeti Uygulanan Yetişkin Kadınlarda Biyokimyasal ve Antropometrik bulguların İzlenmesi (Tıpta Uzmanlık Tezi). Ankara: 2003.
- Ateş, D. Obezite Cerrahisi Öncesi Ve Sonrası Yaşam Kalitesi Ve Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışlarının İncelenmesi. Yüksek Lİsans Tezi, Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2010
- Atila, K. Morbid Obezitenin Cerrahi Tedavisi. Archives of Clinical Toxicology, 2014; 1(1), 23-27.
- Auwerx J, Staels B. Leptin. The Lancet 1998; 351, 737-742.
- Aydın S. Ghrelin hormonunun keşfi: araştırmaları ve klinik uygulamaları. Türk Biyokimya dergisi 2007; 2 (2): 76-89.

- Ayyıldız, Y., Demirli, Y. Obezite Vergisine İlişkin Halkın Düşünceleri: Türkiye’de Bir Alan Araştırması. *Business and Economics Research Journal*, 2015; 6(2), 59-78.
- Baile CA, Della-Fera MA, Martin RJ. Regulation of metabolism and body fat mass by leptin. *Ann Rev Nutrition*, 2000; 20, 105-127.
- Barb CR, Hausmane GJ, Houseknecht KL. Biology of leptin in the pig. *Domestic Anim Endocrinol*, 2001; 21, 297-317.
- Baştürk S. Sleeve gastrektomi’nin orta ve uzun dönem sonuçları, obeziteye eşlik eden komorbiditelere etkileri. Uzmanlık Tezi. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı. Denizli, 2015.
- Bilgin HM. Ghrelin; gündemdeki hormon. *Dicle Tıp Dergisi* 2006; 33 (4): 268-272.
- Broglia F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, Van Der Lely A J, Deghenghi R, Ghigo E, Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(10):5083-6.
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, Schoelles K, *JAMA*. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis, 2004 October; 13;292(14):1724-37.
- Campbell L. Starvation exercise, injury and obesity. *Anaesthesia and intensive care medicine*, 2004;136: 243-248.
- Christos S, Mantzoros MD (1999). The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann Intern Med*, 13, 671-680.
- Comba A, Mert H, Comba B. Leptin ve Metabolik Etkileri. *YYU Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2014; 25 (3), 87-91 derleme ı-ssn: 1017-8422; e-issn: 1308-3651
- Cummings DE. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol Behav*, 2006; 89(1):71-84.
- Çetin F, Aygün C, Erman F, Aydın S, Poyrazoğlu OK, Bahçecioğlu İH. Fonksiyonel dispepside obestatin ve ghrelinin rolü. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2009; 8 (3): 102-107.
- Daggo-Jack S, Liu J, Askaria H, Tykodi G, Umamaheswaran I. Impaired leptin response to glucocorticoid as a chronic complication of diabetes. *Journal of Diabetes Complications* 2000; 14: 327-332.
- Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M., Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated

peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000;141:4255–4261.

Dere F. *Anatomi Atlası ve Ders Kitabı II. Cilt Adana Nobel Tıp Kitabevi, Adana 1999; s:881-894*

Derin A, Uncu U, Bozkurt M, Çelik N, Uncu F, Halifeoğlu İ. Gestasyonel Diabetes mellitus Tanısı Durumlarında Visfatin, Obestatin ve İnsülin Direnci İlişkisinin Araştırılması. *Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2019; 5(1): 1245-1238.

Dostalova I, Haluzik M. The role of ghrelin in the regulation of food intake in patients with obesity and anorexia nervosa. *Physiol. Res.* 2009; 58:159-170.

Dursun N. Leptinin kardiyovasküler etkileri. *Erciyes Tıp Derg.* 27(4): 167-176, 2005.

Egido EM, Hernandez R, Marco J, Silvestre RA. Effect of obestatin on insülin, glucagon and somatostatin secretion in the perfused rat pancreas. *Regulatory Peptides* 2009;152:61-6.

Foster, G.D., Makris, A.P., Bailer, B.A., Behavioral treatment of obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2005; 82: 230-235.

Fruhbeck G, Jebb SA, Prentice AM (1998). Leptin: physiology and pathophysiology. *Clin Physiol*, 18, 399-419.

Garaulet, M., Perez de Heredia, F., Behavioural therapy in the treatment of obesity (II): role of the Mediterranean diet. *Nutricion Hospitalaria*, 2010; 25(1): 9-17.

Gesmundo I, Gallo D, Favaro E, Ghigo E, Granata R., Obestatin: a new metabolic player in the pancreas and white adipose tissue. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology*, 2013; 65(12): 976-982.

Granata R, Settanni F, Gallo D, Trovato L, Biancone L, Cantaluppi V, Nano R, Annuzita M, Campiglia P, Arnoletti E, Ghe C, Volente M, Papotti M, Muccioli G, Ghigo E., Obestatin promotes survival of pancreatic beta-cells and human islets and induces expression of genes involved in the regulation of beta-cell mass and function. *Diabetes* 2008; 57: 967-979.

Gültürk S, Demirkazık A. Leptin ve diyabet. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2007; 29 (1): 35-40.

Hekimoglu A. Leptin ve fizyopatolojik olaylardaki rolü. *Dicle Tıp Derg.* 33 (4): 259-267, 2006.

<http://centralhospital.com/TibbiBolumler/genel-cerrahi/yontem/tup-mide-ameliyati--sleeve-gastrektomi-> Erişim tarihi: 10.04.2020

<https://drmuratustun.com/biliopankreatik-diversiyon-ameliyati> Erişim Tarihi:20-04.2020

Huda MSB, Durham BH, Wong SP, Deepak D, Kerrigans D, McCulloch P, Ranganath L, Pinkney J, Wilding JPH. Plasma obestatin levels are lower in obese and postgastrectomy subjects, but do not change in response to a meal. *International Journal of Obesity* 2008; 32: 129–135.

Ikezaki A, Hosoda H, Ito K, Iwama S, Miura N, Matsuoka H, Kondo C, Kojima M, Kangawa K, Sugihara S.. Fasting plasma ghrelin levels are negatively correlated with insulin resistance and PAI-1, but not with leptin, in obese children and adolescents. *Diabetes* 2002; 51: 3408-3411.

İyidoğan Y. Ghrelinin yapısı ve organizmadaki fonksiyonları. *istanbul Tıp Fakültesi Dergisi*, 2007; 70: 82- 92.

Kageyama H, Funahashi H, Hirayama M, Takenoya F, Kita T, Kato S, Sakurai J, Lee YE, Inoue S, Date Y, Nakazato M, Kangawa K, Shioda S, Morphological analysis of ghrelin and its receptor distribution in the rat pancreas. *Regul Pept* 2005;126(1-2):67–71.

Kahraman D, Şahinduran Ş., Leptin Hormonu. *MAE Vet Fak Derg*, 2016, 1 (1) Makale Kodu: 5000183097

Karadayı, B., Koçkaya, G., Yenilmez, F.B., Şener, O., Beyan, A. The Role of Obesity Surgery in Obesity Treatment in Turkey. *Eurasian Journal of Health Technology Assessment*, 2016; 1(1): 20-62.

Katsuki A, Urakawa H, Gabazza EC, Murashima S, Nakatani K, Togashi K, Yano Y, Adachi Y, Sumida Y. Circulating levels of active ghrelin is associated with abdominal adiposity, hyperinsulinemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Endocrinology* 2004; 151: 573–577.

Kojima M. The discovery of ghrelin - A personal memory. *Regulatory Peptides*. 2008, 145:2–6

Kopelman PG, Stock JM. *Klinik obezite*. 1. baskı, And Yayıncılık, İstanbul 2000; 124-15

Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin—a hormone with multiple functions. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2004; 25: 27-68.

- Lehnert T, Erlandson RA, Decosse JJ: Lymph and blood capillaries of the human gastric mucoza: a morphologic basis for metastasis in early gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1985; 89-939.
- Lippl F, Erdmann J, Lichter N, Tholl S, Wagenpfeil S, Adam O ve Schusdziarra V. Relation of plazma Obestatin levels to BMI, gender, age, and insülin. *Horm Metab Res* 2008; 40 (11): 806-12
- Listrom MB, Fenoglio-Preiser CM: The lymphatic distribution of the stomach in normal, inflamatory, hyperplastic and neoplastic tissues. *Gastroenterology* 1987;93:506.
- McGregor GP, Desaga JF, Ehlenz K, Fischer A, Heese F, Hegele A, Lammer C, Peiser C, Lang RE. Radioimmunological measurement of leptin in plasma of obese and diabetic human subjects. *Endocrinology* 1996; 137(4): 1501-1504.
- Mclaughlin T, Abası F, Lamendola C, Frayo RS, Cumming DE. Plasma ghrelin concentrations are decreased in insulin-resistant obese adults relative to equally obese insulin-sensitive controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(4): 1630–1635.
- Meier U, Gressner AM, Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Clin Chem*, 2004; 50, 9, 1511-1525.
- Menenakos E, Stamou K, Albanopoulos K, Papailiou J, Theodorou D, Leandros E. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Performed with Intent to Treat Morbid Obesity: A Prospective Single-Center Study of 261 Patients with a Median Follow-up of 1 Year. *Obes Surg* 2010; 20: 276-282.
- Mills SE. *Histology for Pathologist*. 4th ed. Philadelphia:Lippincot Williams&Wilkins 2012.<https://www.turkcerrahi.com/makaleler/mide/mide-anatomisi/>
- Miras AD, le Roux CW. Bariatric surgery and taste: novel mechanisms of weight loss. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26(2):140-145.
- Moore K. L. Agur AMR. *Essential Clinical Anatomy* WWA. Waverly Company, London 1995; pp: 98-101
- Muller AF, Janssen JA, Hofland LJ, Lamberts SW, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Der Lely AJA. Blockade of the growth hormone (GH) receptor unmasks rapid GH-releasing peptide-6-mediated tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:590-593.

- Muller AF, Lamberts SW, Janssen JA, Hofland LJ, Koetsveld PV, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Ghigo E, Van der Lely AJ. Ghrelin drives GH secretion during fasting in man. *Eur J Endocrinol* 2002;146(2):203–207.
- Nakahara T, Harada T, Yasuhara D, Shimada N, Amitani H, Sakoguchi T, Kamiiji MM, Asakawa A, Inui A. Plasma obestatin concentrations are negatively correlated with body mass index, insulin resistance index, and plasma leptin concentrations in obesity and anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 252–255
- National Institutes of Health. NIH consensus statement. Gastrointestinal surgery for severe obesity <https://consensus.nih.gov/1991/1991gisurgeryobesity084html.htm>, Erişim tarihi:10.04.2020
- Nogueiras R, Pfluger P, Tovar S, Arnold M, Mitchell S, Morris A, Tilve PD, Vazquez J, Wiedmer P, Castaneda RT, DiMarchi R, Tschöp M, Schurmann A, Joost HG, Williams ML, Langhans W, Diequez C. Effect of obestatin on energy balance and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology* 2007;148(1):21-6.
- Okay E, Sayek İ. Morbid Obesite ve Cerrahi Tedavisi. *Temel Cerrahi*, Sayek İ, Güneş Kitapevi, Ankara, 3. Baskı; 2004:1180-90.
- Öncü İ, Çocukluk Çağı Obezitesinde Metabolik Parametrelerin Diyet ve Egzersizlerle İlişkisi, Uzmanlık Tezi, Çukurova üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, 2009;11-16.
- Önel C. Bariatrik cerrahi hastalarında tat alma ve besin tüketimindeki değişikliklerin vücut ağırlığına etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2015;81
- Özata M. Obezite tanı ve tedavisi. *Gata Basımevi*, Ankara, s.1-19, 2003.
- Özen Ş, Özen G. Leptin Hormonu: Egzersiz ve Obezite ile İlişkisi. *New World Sciences Academy*. 2011; 6(2): 114-127.
- Parati, G. Obesity, hypertension and the sympathetic nervous system. *Journal of Hypertension*, 2002; 20: 835-837.
- Pate RR. Physical activity and health: dose-response issues. *Res Q Exerc Sport* 1995;66:313-17.
- Pekcan G. Yaşam Biçimi Şişmanlık göstergeleri. 4. Ulusal Obezite Kongresi, Kongre Özet Kitabı 2006;5-8.

- Peter G. Kopelman & Michael J. Stock. *Klinik Obezite*. BlackwellScience, Tekin yayınevi, Ankara, 1998; 120- 556,
- Poykko SM, Kellokoski E, Horkko S, Kauma H, Kesaniemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:2546–2553.
- Purnell JQ, Weigle DS, Breen PA, Cummings DE. Ghrelin levels correlate with insulin levels, insulin resistance, and high-density lipoprotein cholesterol, but not with gender, menopausal status, or cortisol levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5747-5752.
- Qi X, Li L, Yang G, Liu J, Li K, Tang Y, Liou H, Boden G. Circulating obestatin levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and type 2 diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology* 2007; 66: 593–597.
- Rasmussen, K.M., Yaktine, A.L. *Weight gain during pregnancy: Reexamining the guidelines*. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines, Washington (DC): Natio Academies Press (US). O'Brien PE. Bariatric surgery: mechanisms, indications and outcomes. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010; 25(8):1358-65.
- Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 967:363-78.
- Ren AJ, Guo ZF, Wang YK, Lin L, Zheng X, Yuan WJ. Obestatin, obesity and diabetes. *Peptides*. 2009, 30(2):439-44.
- Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 10th ed. New York, Elsevier; 2011.
- Sakata I, Nakamura K, Yamazaki M, Hayashi Y and Kangawa K. Ghrelin producing cell-exit as two of cells, closed and opened types cells, in the rat gastrointestinal tract. *Peptides* 2002;23(3):531-536.42.
- Sanchez SR, Masdevall C, Baltasar A, Martinez BC, Garcia RGA, Ponsi E, Sanchez PA, Vesperinas G, Del Castillo D, Bombuy E, Duran EC, Ortega L, Ruiz de AJC, Baltar J, Maruri I, Garcia BE, Torres A. Short and Mid-term Outcomes of Sleeve Gastrectomy for Morbid Obesity: The Experience of the Spanish National Registry. *Obes Surg* 2009; 19: 1203-1210
- Sato T, Nakamura Y, Shiimura Y, Ohgusu H, Kangawa K, Kojima M. Structure, regulation and function of ghrelin. *J Biochem*. 2012;151 (2):119-128.

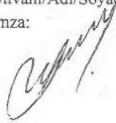
- Sato T, Nakamura Y, Shiimura Y, Ohgusu H, Kangawa K, Kojima M. Structure, regulation and function of ghrelin. *J Biochem.* 2012; 151 (2):119-128.
- Sayek İ. *Temel Cerrahi Cilt 1 II. Baskı* Ankara 1996
- Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, Nava neethan SD, Singh RP, Pothier CE, Nissen SE, Kashyap SR. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes-5-year outcomes. *N Engl J Med* 2017; 376:641-651.
- Segal KR, Landt M, Klenin S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes* 1996; 45: 88-91.
- Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, Holz GG, Moritz W, Ricordi C, Habener JF. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: Implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(2): 670-6.
- Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106:171-6.
- Sibilia V, Bresciani E, Lattuada N, Rapetti D, Locatelli V, De Luca V, Dona F, Netti C, Torsello A, Guidobono F. Intracerebroventricular acute and chronic administration of obestatin minimally affect food intake but not weight gain in therat. *J Endocrinol Invest* 2006;29:31-4.
- Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar H, Krempf M. Randomized placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Ter Arkh* 2000;72:50-4.
- Skandalakis J. *E Surgical Anatomy and techniques.* New York Springer-Verlag, 1994
- Steinbrook R. Surgery for severe obesity. *N Engl J Med* 2004;350:1075-9.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010 Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Ankara, 2014.
- Tam AA, Çakır B. Birinci basamakta obeziteye yaklaşım. *Ankara Medical Journal* 2012;12(1):37-41.
- Tanner C.J., Barakat H.A., Dohm G.L., Pories W.J., MacDonald K.G., Cunningham P.R.G., Swanson M.S., Houmard J.A. Muscle fiber type is associated with obesity and weight loss. *AJP-Endocrinol Metab.* 282: 1191-1196, 2002.

- Tedik, S. E. Fazla Kilo / Obezitenin Önlenmesinde ve Sağlıklı Yaşamın Desteklenmesinde Hemşirenin Rolü. Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi / Turkish Journal of Diabetes and Obesity, 2017; 2: 54-62.
- Tritos NA, Kokkotou EG. The physiology and potential clinical applications of ghrelin, a novel peptide hormone. Mayo Clin Proc. 2006; 81(5): 653-660.
- Vigneri S, Scialabba A, Termini R, Germana B, Vionella F, Grassi SA, Plebani M, Mario Di F. Pathophysiology of the gastric microcirculation. Hal J Gastroenterol 1992;24(1):22-30.
- Vijgen GH, Schouten R, Bouvy ND, Greve JW. Salvage banding for failed Roux-en-Y gastric bypass. Surg Obes Relat Dis 2012; 86:803-8.
- Yağbasan, A. Farklı Obezite Evrelerinde Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal ve Tiroid Hormon Akımlarının Obezite Parametreleri ve İnsülin Direnci ile İlişkisinin Değerlendirilmesi. Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, 2009.
- Yıldırım M. İnsan Anatomisi 1. Baskı s:123-141, 1994
- Zamrazilova H, Hainer V, Sedlackova D, Papezova H, Kunesova M, Bellisle F, Hill M, Nedvidcova j. Plasma obestatin levels in normal weight, obese and anorectic women. Physiol. Res. 2008; 57 (1):49-55
- Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJW. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. Science 2005;310:996-9.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature, 1994; 372: 425-432.
- Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and GH secretion in rodents. Endocrinology 2007;148:1648-53.
- Zuidema WP, Gement WG, Soeters PB. Greve JW. Pouch diverticula after vertical banded gastroplasty for morbid obesity: Report of three cases, Obes Surg 1998;8:297-9.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011 - KA EK-80)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Obezite Nedeniyle Sleeve Gastrektomi Uygulanmış Hastaların Mide Dokusunda Gherin, Obestatin ve Leptin Hormonlarının Ekspresyon Seviyesinin Araştırılması			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	ERCIYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
	AÇIK ADRES	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Melikgazi/KAYSERİ		
	TELEFON	0 352 437 49 10 - 11		
	FAKS	0 352 437 52 85		
	E-POSTA	sukriye@erciyes.edu.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI / ADI / SOYADI	Prof.Dr.Birkan Yakkan		
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Histoloji ve Embriyoloji		
	KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Erciyes Üniversitesi Histoloji Anabilim Dalı		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ ADI SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMCİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
FAZ 4		<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>		
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>		
Diğer ise belirtiniz	Doktora Tezi			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEKMERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOKMERKEZ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/> ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Ünvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Sami AYDOĞAN
İmza:



ASLI GİBİDİR



Funda H. SÖZMECİ
Etik Kurul Sekreteri

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011 KAİK-80)

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Obezite Nedeniyle Sleeve Gastrektomi Uygulanmış Hastaların Mide Dokusunda Gherin, Obestatin ve Leptin Hormonlarının Ekspresyon Seviyesinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENİRİLEN BELGELER	BELGE ADI	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENİRİLEN DİĞER BELGELER	BELGE ADI	Açıklama
	SIGORTA	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	
	İLAN	
	YILLIK BİLDİRİM	
	SONUÇ RAPORU	
	GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ	
DİĞER		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2018/70	Tarih : 09.02.2018
<p><small>Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen hususlarda gereği/gerektirince etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.</small></p>		



KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Sami Aydoğan

Unvanı / Adı Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyeti	Araştırma ile ilişkisi		Katılımı (*)		İmza
Prof. Dr. Sami AYDOĞAN	Fizyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			
Prof. Dr. Ahmet ÖZTÜRK	Halk Sağlığı	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			
Prof. Dr. Kemal DENİZ	Patoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>			
Prof. Dr. Aydın ÜNAL	İç Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>			
Doç. Dr. Güven KAHRIMAN	Radyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			
Doç. Dr. Kemal ÖZYURT	Dermatoloji	Kayseri Eğitim Hast.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			
Doç. Dr. Emin Murat CANGER	Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi	E.Ü. Diş Hek. Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>			
Doç. Dr. Cihangir BİÇER	Anest. ve Rean.	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			
Doç. Dr. Fatih KARDAŞ	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			
Doç. Dr. Serpil TAHERİ	Tıbbi Biyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			
Doç. Dr. Zafer SEZER	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>			
Yard. Doç. Dr. Gökmen ZARARSIZ	Biyostatistik	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			
Av. Serhat ÜSTÜNEL	Avukat	Hukuk Müşaviri	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>			
Ecz. Şükran TERZİ	Eczacı	Serbest Eczacı	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			
Sevtap Koçer	Sivil Üye	Serbest	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			

* Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Sami AYDOĞAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır

tez

ORIJINALLIK RAPORU

%**21**

BENZERLIK ENDEKSİ

%**20**

İNTERNET
KAYNAKLARI

%**3**

YAYINLAR

%

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	dspace.balikesir.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 4
2	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	% 3
3	adudspace.adu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 2
4	openaccess.maltepe.edu.tr İnternet Kaynağı	% 2
5	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
6	openaccess.inonu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
7	surgobesity.files.wordpress.com İnternet Kaynağı	% 1
8	www.medinfo.hacettepe.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
9	kutuphane.pamukkale.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1

ÖZ GEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Zeynep AYVALI
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti (TC)
Doğum Tarihi ve Yeri : 22 Ağustos 1980 , Sivas
Medeni Durumu : Evli
Tel : 05388627562
Email : zeynepdayvali@gmail.com
Yazışma Adresi : Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesi Patoloji
Laboratuvarı Talas/KAYSERİ

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	ERÜ Parazitoloji ABD	2010
Lisans	C.Ü. BİYOLOJİ	2003
Lise	Kayseri Melikgazi Lisesi	1998

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2005-halen	Erciyes Üniversitesi	Biyolog

YABANCI DİL

İngilizce

YAYINLAR