

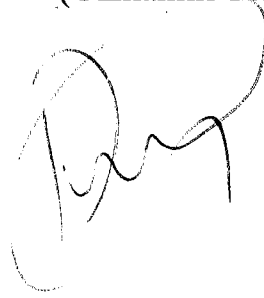
171625

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

**LAPAROSKOPİK GASTRİK BANT LİGASYONU
UYGULANAN HASTALARDA PLAZMA GRELİN
DÜZEYİNDEKİ DEĞİŞİM VE BUNUN LEPTİN,
OREKSİN-A DÜZEYİ VE İNSÜLİN REZİSTANSI
İLE KORELASYONU**

PROSPEKTİF KLİNİK ÇALIŞMA

Dr. Pınar Çiğdem ARICA
(Uzmanlık Tezi)



İstanbul, 2006

ÖNSÖZ

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD’da ki uzmanlık eğitimim süresince, eğitimime katkıda bulunan, başta Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ümit Balcısoy, tez hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa Taşkın, tez çalışmamın her aşamasında bana destek olan Sayın Op. Dr. Kağan Zengin olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim. Kan örneklerin saklanması ve çalışılması konusunda bana yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Hafize Uzun ve Dr. Can Sezgin’e teşekkür ederim.

İstatistiksel yorumların yapılması konusunda yardımını esirgemeyen Dr. Kağan Fatma Karabulut çifti başta olmak üzere, Uz. Dr. Nurhan Sipahi ve Uz. Dr. Arzu Kahveci’ye çok teşekkür ederim.

Ayrıca çalışmam boyunca benden yardımlarının esirgemeyen çalışma arkadaşlarım, tüm Ana Bilim Dalı Çalışanları, Genel Cerrahi Biyokimya Laboratuvarı ve Acil Biyokimya çalışanlarına teşekkür ederim.

Tez çalışmamın her aşamasında bana destek olan sevgili çalışma arkadaşım ve nişanlım Dr. Ahmet Kocael’e ayrıca teşekkür etmek isterim.

Ve son olarak tüm yaşamım boyunca benden hiçbir zaman yardım ve desteğini esirgemeyen sevgili annem, babam ve kardeşlerime minnet ve şükran duygularıyla...

Dr. Pınar Çiğdem ARICA

İÇİNDEKİLER

Giriş ve Amaçlar	1
Genel Bilgiler	2
Morbid Obezite	2
Grelin	17
Leptin	22
Oreksin A	24
İnsülin ve insülin rezistansı	25
Gereç ve Yöntem	27
Sonuçlar	30
Tartışma	40
Özet	45
Summary	46
Kaynaklar	47

GİRİŞ VE AMAÇLAR

Kişinin kilosunun beklenen ideal kilosundan fazla olması anlamına gelen obezite, başta koroner arter hastalığı, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet olmak üzere birçok hastalığa sebebiyet vermesi ve dolayısıyla kişinin mortalite ve morbiditesini arttırması nedeniyle ciddi bir sağlık sorunudur. Kilo vermek amacıyla uygulanan birçok diyet ve egzersiz programları ancak sınırlı sayıdaki kişide etkili olmakta, kaybedilen kilolar genellikle kısa süre içinde geri alınmaktadır. Bu nedenle günümüzde morbid obezitenin tedavisinde cerrahi yöntemler önemli bir yere sahiptir.[1,2]

Vücut ağırlığının idamesinde besin alımı ve yıkımı arasındaki denge önemli rol oynar. Başrolü oynayan hipotalamusdaki arkuat nukleus üzerine başta grelin, leptin, oreksin-A olmak üzere birçok peptit etkilidir. Özellikle grelin ve oreksin-A besin alımı yani kilo alımı yönünde etkili iken vücuttaki yağ depolarının iyi bir göstergesi olan leptin düzeyi için ise tersi söz konusudur. Kilo alımı ile kişide hiperglisemi ve insülin direnci oluşurken kaybı ile düzelir.[3,4,5]

Morbid obezitenin cerrahi tedavisi amacıyla birçok yöntem geliştirilmiş olmasına rağmen uygulama kolaylığı, her hangi bir rezeksiyon veya anastomoz içermemesi ve gerekli görüldüğünde geri dönülebilme kolaylığı sağlayan laparoskopik gastrik bant tatbiki günümüzde oldukça revaçtadır. Bu sayede diğer yöntemlerde görülen ciddi mortalite ve morbidite riskleri en aza indirgenmiş olmaktadır.[1]

Bu çalışmadaki amacımız; laparoskopik gastrik bant tatbiki uygulanmış olan hastalarda ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası grelin, leptin, oreksin-A düzeyleri ve insülin direncini ölçerek ameliyatın, beslenmenin düzenlenmesinde önemli role sahip olan bu peptitler üzerindeki etkisini incelemektir.

GENEL BİLGİLER

MORBİD OBEZİTE

Obezite, geçmişte özellikle ilk çağ tanrılarında gücün ve hayatın devamlılığının simgesi olarak kabul edilirken; günümüzde kişiye beraberinde getirdiği birçok ek hastalık ve psikolojik sorunlar nedeni ile kronik, ilerleyici ve hayatı tehdit edici bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Aynı zamanda obezite, endokrin, metabolik ve psikolojik açıdan tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır.[1] Fazla kiloların kaybedilmesi amacı ile uygulanan birçok zayıflama programları, egzersizler, farmakolojik ajanlar ancak çok az sayıda kişide başarılı olabilmekte ve genellikle kaybedilen kilolar kısa süre içinde geri alınmaktadır. Bu nedenle özellikle yandaş hastalıkların eşlik ettiği obezitenin varlığında cerrahi tedavi uygulanması gerekmektedir.[2]

Tanımlama ve sınıflama:

Obezite kısaca, kişinin yaşı, cinsiyeti ve boyu için beklenen ideal ağırlığının üzerinde olması şeklinde tanımlanabilir. Ancak ideal ağırlığın üzerinde olmak her zaman obezite varlığı anlamına gelmez. Örneğin kasları çok gelişmiş bir atletin vücut ağırlığı, ideal ağırlığın üzerindedir ama vücut yağ doku miktarı normaldir. Bu nedenle obezitede asıl önemli olan vücut yağ doku miktarıdır.[2] Sağlıklı, erişkin bireylerde vücuttaki ideal yağ oranı erkeklerde %12-18, kadınlarda %12-24'dür.[6]

Günümüzde obezitenin değerlendirilmesinde birçok yöntem geliştirilmiştir. Quetelet yada Vücut Kitle İndeksi (VKİ), bel-kalça çapları oranı, bilgisayarlı tomografi ile vücut yağlarının dağılımının saptanması, deri altı yağ dokusu ölçümü gibi yöntemler ile değerlendirme yapılabilir.[1,2,7]

Yağ dokusunun vücutta dağılımına göre obezite iki şekilde sınıflandırılabilir:[2]

1. **Santral (trunkal, visseral) tip:** Yağ doku daha çok abdominal bölgede bulunur. Android-Erkeksi tip olarak da isimlendirilebilir.
2. **Periferik (gluteofemoral) tip:** Yağ doku daha çok kalça bölgesinde bulunur. Jinekoid-Kadınsı tip olarak da isimlendirilebilir.

Kadın ve erkekler için ayrı ayrı boy uzunluğuna göre standart ideal kilolar hesaplanmış ve bir cetvel oluşturulmuştur (Tablo 1). Cetveldeki standart ideal kiloya göre, kişinin kilosunun %10 fazla olması durumu **kilolu** olarak adlandırılırken %20 fazla olması ise **obezite** olarak adlandırılmıştır.[1]

Tablo 1: Standart ideal boy ve kilo cetveli

Boy (cm)	Kadın (kg)	Erkek (kg)
152	54,2	-
160	58,1	62,6
165	60,8	64,6
170	63,5	67,6
175	66,2	69,8
180	68,2	72,6
190	-	79,2

Obezitenin değerlendirilmesinde diğer bir yöntem ise deri altı yağ dokusunun ölçülmesidir. Bu yöntemde, skapula ve triceps üstü cilt kalınlığı toplamının kadınlarda 55 mm, erkeklerde 32 mm'nin üstünde olması **obezite** olarak tanımlanmıştır.[1]

Bel-kalça ölçümlerinin oranlanması ile obezite sınıflandırılabilir. Bel çevresinin, kalça çevresine oranının erkeklerde 1,0'in; kadınlarda ise 0,8'in üzerinde olması **santral** tip, diğer bir deyimle **visseral-android tip** obezitenin göstergesidir.[7]

Dünyanın ilk biyoistatistikçisi olan Belçikalı L.A.J. Quetelet tarafından 1835 tarihinde **Quetelet indeksi** ya da diğer adıyla **Vücut Kitle İndeksi (VKİ)** tanımlanmıştır.

Bu indeks, kişinin vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m) karesine bölünmesiyle (kg/m^2) elde edilir (Tablo 2). VKİ, 1997’de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından obezite ölçütü olarak onaylanmıştır.[2]

Tablo 2: Vücut Kitle İndeksine göre obezitenin sınıflandırılması

Sınıflama	VKİ (kg/m^2)
Düşük ağırlıklı (zayıf)	<18,5
Normal ağırlıklı	18,5-25
Fazla ağırlıklı (kilolu)	25-30
Obez	30-40
Morbid obez	>40

Obezite ise 3 sınıfta toplanır:

Sınıf I: VKİ, 30-35 kg/m^2 arasındadır. Mortalite-morbidite riski normal ağırlıklı insanlara göre “**orta**” derecede artmış olarak değerlendirilir.

Sınıf II: VKİ, 35-40 kg/m^2 arasındadır. Mortalite-morbidite riski normal ağırlıklı insanlara göre “**ciddi**” derecede artmış olarak değerlendirilir.

Sınıf III: VKİ>40 kg/m^2 ’dir. Morbid obezite olarak da adlandırılır. Mortalite-morbidite riski normal ağırlıklı insanlara göre “**çok ciddi**” derecede artmış olarak değerlendirilir.

Amerikan Bariatrik Cerrahlar Derneği’nin (American Society for Bariatric Surgery) standartlarına göre ise:[2]

VKİ <25 ise kişiler **normal kilolu**

VKİ: 25-27 olan kişiler **fazla kilolu**

VKİ: 27-30 olanlar **hafif derecede obez**

VKİ: 30-35 olanlar **orta derecede obez**

VKİ: 35-40 olanlar **ciddi derecede obez**

VKİ>40 ise **morbid obez**

VKİ>50 ise kişi **süper obez** olarak sınıflandırılır.

Toplumdaki Sıklık:

Obezitenin sıklığı her toplumun özelliğine göre değişiklik gösterir. Toplumun yeme alışkanlıkları, yaşadıkları ortam, çalışma koşulları ve genetik özellikleri obezitenin görülme sıklığı üzerine etki eden unsurlardır.[1] Ancak tüm toplumlar için kabul edilen, yaşla birlikte kilo alımının arttığı ve şişmanlığın kadınlarda erkeklere oranla 4 kat fazla görüldüğüdür. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) epidemiyolojik çalışmaları sonucunda şişmanlığın sıklığı, erkeklerde %10-20, kadınlarda %10-25 olarak tespit edilmiştir.[1]

Etyofizyopatoloji:

Vücut ağırlığının idamesinde, besin yani enerji alımı ve bu enerjinin yakılması arasındaki denge önemlidir. Diyet, egzersiz ve genetik yapı bu dengenin sağlanması üzerine etkilidir ve aralarındaki ahenk bozulduğunda kişi kilo almaya başlar. Dengenin yıkım aleyhine bozulması obezitenin yani şişmanlamanın ana nedenidir.[3] Bir başka deyişle obezite, kronik pozitif enerji balansının kaçınılmaz sonucudur.

Enerji dengenin sağlanmasında hem santral hem de periferik mekanizmalar önemli yere sahiptir. Gastrointestinal sistem, yağ doku gibi periferik dokulardan ve santral sinir sisteminin çeşitli bölgelerinden gelen uyarıların koordinasyonu ve uygun cevabın oluşturulmasında hipotalamus anahtar rolü oynar.[3] Hipotalamus bazal metabolizmayı, besin alımını, enerji harcanmasını ve fiziksel aktiviteyi düzenleyerek etki gösterir.[4] Besin alımının kontrolü kısa süreli ve uzun süreli olarak düzenlenir. Kısa süreli kontrol direkt besinin sindirim kanalında yaptığı uyarıcı etki ve indirekt olarak sindirim kanalından salgılanan bazı hormonlarla düzenlenir. Uzun süreli besin alımının kontrolünde ise hipotalamusda nöropeptit-Y (NPY) içeren nöronlar ve bu nöronlara etkili diğer peptitlerin büyük rolü vardır.[6]

Açlık ve tokluk merkezleri hipotalamusda bulunur. Lateral hipotalamik nukleusta açlık merkezi yer alır ve yapılan çalışmalarda bu alanın lezyonlarında, hipofaji ve kilo kaybının meydana geldiği görülmüştür. Benzer şekilde ventromedial hipotalamik

nukleusda tokluk merkezi yer alır ve bu alanın lezyonlarında da hiperfaji ve obezitenin meydana geldiği görülmüştür.[8,9]

Beslenmenin düzenlenmesinde önemi olan diğer bir yapı midedir. Gıda alımı ile birlikte mide dolar ve oluşan gerginliğe bağlı olarak tokluk merkezi uyarılır. Bu etki tokluk duyusunun oluşumundaki en önemli nedenlerden biridir.[1]

Yağ hücreleri enerji fazlasının depolandığı veya enerji açığının karşılandığı, hacimce sürekli değişiklik gösterebilen aktif hücrelerdir. İnsülin, kortizon gibi hormonlar yağ hücresinde lipojenik etki oluştururken büyüme hormonu ve sempatik aktivite lipolitik etkide bulunur. Yağ hücre kültür çalışmaları yağ hücresinin endokrin fonksiyonu olduğunu göstermiştir. Yağ hücresinin sentezlediği proteinlerinden biri leptindir.[6]

Besin alımı ve tüketimi arasındaki dengenin sağlanmasında genetik faktörler de önemli rol oynar. Genetik etkenlerin obezite için hazırlayıcı faktör olduğu gösterilmiştir. Obez ebeveynlerin çocuklarının obez olma olasılığı %80'dir. Halbuki bu risk normal kilolu ebeveynlerin çocukları için %15'dir.[7] Morbid obezlerin bazal enerji harcamaları düşük düzeydedir. Kilolu annelerin çocuklarının bazal enerji harcaması, normal kilolu annelerin çocuklarına göre daha yavaştır ve bu çocukların kilo alması daha kolaydır.[1]¹ Ayrıca yapılan hayvan deneylerinde, şişman farelerin yağ hücrelerindeki leptin proteini yapımı eksik olduğu gösterilmiş ve yapılan insan çalışmalarında leptin proteini düzeyi doğrudan şişmanlığın seviyesi ile orantılı bulunmuştur.[10] Genetik alandaki diğer bir çalışma b3 adrenerjik reseptör eksikliği üzerinedir. Ancak insandaki b3 adrenerjik reseptör eksikliği ve düşük metabolik hız, şişmanlarda normal kişilere göre daha fazla bulunmamıştır.[10]

Klinik ve yandaş hastalıklar:

Obezite ile birlikte bir çok sağlık problemi ortaya çıkmaya başlamakta ve bu problemler kişinin mortalite ve morbidite riskini arttırmaktadır. Obez kişilerde yağ dokusunun dağılımı, morbiditeyi etkileyen önemli bir faktördür. Örneğin, visseral tip yağlanmanın iyi bir göstergesi olan abdominal tip obezitede, kardiyovasküler hastalık riski

daha fazladır.[2] Kilosu stabil seyretmekte olan obez bir kişinin kalp hastalığı riski, kilo almaya devam eden bir kişininkinden daha fazladır.[2]

Obeziteye eşlik eden ve erken mortaliteye neden olan hastalıklar (koroner arter hastalığı, hipertansiyon, Tip 2 diyabet gibi) yanında bazı sorunlar hayatı tehdit edici olmamakla birlikte ciddi fiziksel ve psikolojik rahatsızlıklara neden olur (dejeneratif osteoartrit, reflü özofajit, infertilite gibi). Obeziteye eşlik eden hastalık ve klinik bozukluklar Tablo 3’de listelenmiştir.[1,2,10]

Obez kişilerin çocuklarında prematüre ölümler daha sık görülür.[1] Morbid obezite hastalığı olan 25-35 yaşları arasındaki erkeklerde, ölüm oranı normal kişilere göre 12 kat, 35-45 yaşlarında ise 6 kat artmaktadır.[1,2] Morbid obezite, nedeni açıklanamayan ölümler arasında 2. sıradadır.[11]

Morbid obezitede tüm bu olumsuz etkilere karşın, kemik mineral yoğunluğu artar ve sonuç olarak osteoporoz riski azalır.[1]

Tablo 3: Morbid obezitenin neden olduğu hastalık ve klinik bozukluklar

Hızlanmış ateroskleroz ve koroner arter hastalığı
Sol ventrikül hipertrofisi ve zamanla konjestif kalp yetmezliği
Hipertansiyon
Hiperlipidemi
Bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnci, Tip 2 diyabet
Alveolar hipoventilasyon ve somnolans (Pickwickian sendromu)
Uyku apne sendromu
Hiperkoagülabilitate ve DVT, akciğer embolisi
Nekrotizan pannikülit
Hepatik steatoz, siroz
Taşlı kese
Varis ve venöz staz bacak ülserleri
Reflü ösofajit
Herni
Amonere, infertilite problemleri (kadınlarda)
Kadınlarda üriner inkontinans
Endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri
Meme, serviks ve over kanseri
Erkeklerde prostat ve kolon kanserleri
Kötü kokulu intertrigo, akantosiz nigrigans
Ağırlık taşıyan ekstremitelerde ve lomber bölgede dejeneratif artrit
Yorgunluk, kazalara yatkınlık
Psikososyal ve ekonomik problemler
Mortalite riskinde artış.

Tedavi:

Kilo kaybı fiziksel, metabolik ve psikolojik hastalıkların tedavisinde ilk adımdır. 10 kg'lık bir kilo kaybı ile mortalite oranlarında %20'den fazla bir azalma olmaktadır. Kilo kaybının olumlu etkileri Tablo 4'de sıralanmıştır.[1]

Tablo 4: Kilo kaybının olumlu etkileri

Mortalite oranı %20 oranında azalır
İnsülin duyarlılığı ve glukoz intoleransı düzelir
Kansere bağlı ölümler %40 oranında azalır.
Sistolik kan basıncı 10 mmHg, diyastolik basınç 20 mmHg azalır
Total kolesterol %10 azalır
Trigliserid %30 oranında azalır
HDL kolesterol düzeyi artar
Menstrüel döngü düzelir
Eritrosit kümelenmesi ve fibrinolitik aktivite düzelir.

İnsanlar ilk çağlardan günümüze kadar zayıflamanın çarelerini aramışlar ve günümüzde halen aramaya devam etmektedirler. Eski Mısır'da zayıflamak için çeneyi bağlamak, Fin veya Türk hamamlarında terlemek, gastrointestinal pasajı hızlandırıcı doğal bitkilerin yenilmesi gibi çeşitli yöntemler kullanılmıştır.[1]

I. TIBBİ TEDAVİ

Kilo kaybı amacıyla ilk başvuru olan yöntem diyet uygulamalarıdır. Amaç; kalori alımının vücut gereksiniminin altında tutulmasıdır. Bu nedenle günde 800-1500 kkal alınmasına izin veren düşük kalori diyetleri önerilmektedir. Bu yöntem ile 6 ayda vücut ağırlığının %8 kadarının kaybedilmesi sağlanabilmektedir. Ayrıca diyetten bağımsız olarak haftada 3-7 kez yapılan egzersizler de %2-3 oranında kilo kaybı sağlayabilmektedir.[2]

Kilo kaybı amacıyla uygulanan diyet ve egzersiz uygulamalarının başarısız kalması halinde ikinci aşamada ilaç tedavisi uygulanmaktadır. Ancak bir ilacın obezite tedavisinde kullanılabilmesi için plasebo grubundan en az %5 daha fazla kilo kaybını sağlayabilmelidir. Bu amaçla günümüzde bir serotonin reuptake inhibitörü olan ve iştahı azaltan sibutramin HCl monohidrat; yağlara bağlanıp emilimini engelleyen orlistat kullanılmaktadır. Farklı etki mekanizmaları olan her iki ilaç da 1 yılda ilk ağırlığın %6-10'unun kaybedilmesini sağlamaktadır. Ancak bırakıldığında kişi, tekrar kilo almaktadır.[2]

II. CERRAHİ TEDAVİ

Cerrahi dışı bütün tedaviler günümüzde uygulanmakta ve önemli oranda yarar alınmakla birlikte, özellikle morbid obez kişilerde çoğunlukla yeterli olmamaktadır. Morbid obezlerde tekrar kilo alma insidansı yaklaşık olarak %95'dir.[10] İsveç'te yapılan bir çalışmada, tıbbi ve cerrahi tedavi uygulanan ve her biri 2000 kişi içeren 2 grup karşılaştırılmıştır. Ve sonuçta yaşam kalitesinin düzeltilmesi, tip 2 diyabetin tedavisi, hipertansiyonun kontrolü, sağlık servislerinde maliyette azalma ve iş sahibi olma oranında düzelmeye açısından cerrahi tedavinin ezici bir üstünlüğü olduğu bildirilmiştir.[2]

Cerrahi tedavi endikasyonları:[1,2,12,13]

1. VKİ>40 kg/m² olmalı
2. VKİ>35 kg/m² ve beraberinde ek sağlık problemleri olmalı (hipertansiyon, diyabet, artrit, uyku apne sendromu... gibi)
3. Hastanın yaşı 18-60 arasında olmalı
4. Diğer tedavi yöntemleri (diyet, egzersiz, ilaç... gibi) denenmiş ve başarısız olunmalı
5. Obezite durumu 5 yıldır devam ediyor olmalıdır.

Şişmanlığı nedeni ile günlük yaşam koşullarına uyum sağlayamamak ve psikolojik sorunların belirmesi göreceli endikasyonlardır.[1]

Morbid obezitenin cerrahi tedavisi için önerilen endikasyonlar günümüzde **tartışmalı** hale gelmiştir. Bir çok Avrupa ülkesinde ko-morbid sorunların olma şartı aranmaksızın VKİ'nin ameliyat endikasyon kriteri 35 kg/m² olarak kabul edilmiştir. Önceleri katı bir şekilde uyulması beklenen 5 yıldır cerrahi endikasyon sınırında olma, günümüzde mutlak bir kural olmaktan çıkmıştır. Çünkü ciddi düzeyde şişmanlığın gelişmesi yıllar almaktadır ve başlangıcı çoğunlukla juvenildir. Cerrahi dışı tedavilerin denenmiş ve başarısız olma şartı yerine, kişinin ilk başvurusunda cerrahi olmayan tedavi programları da göz önünde bulundurmasının sağlanması önerilmektedir.[2]

Hastanın ameliyat sonrasında takip protokolünü yerine getiremeyecek olması, fazla miktarda alkol veya uyuşturucu madde kullanımı, zeka geriliği, tokluk merkezini engelleyen beyin tümörü varlığı ve ağır psikiyatrik hastalık cerrahi girişimler için kontrendikasyonlardır.[1,12,13]

Morbid obezite tedavisinde kullanılan cerrahi tedaviler iki başlık altında toplanır:

1. Gıdanın bağırsaktan emilimini bozan malabsorbsiyon ameliyatları
2. Gıda alım kapasitesini sınırlayan bariatrik yöntemler.

Ancak bu iki gruptaki yöntemlerin bir çoğu yüksek morbidite ve mortalite nedeniyle artık tercih edilmemektedir.

MALABSORBSİYON AMELİYATLARI

1. Jejun-ileal ve Jejun-kolik bypass: Morbid obezitenin cerrahi tedavisinde ilk kullanılan ameliyat şekilleridir. 1950'li yıllarda kısa barsak sendromunun kilo kaybına yol açtığı gözlenmesi ile bu intestinal bypass girişimleri morbid obezlerde uygulanmaya başlanmıştır. İlk intestinal bypass işleminin 1953 yılında Minnesota Üniversitesinden Dr. Richard L. Varco tarafınca yapıldığı ifade edilmektedir. Bu ameliyatların amacı; ince bağırsağın sindirim kapasitesini, bağırsağın büyük kısmını devre dışı bırakarak azaltmaktır. Treitz bağına 30-35 cm distalinden; ileoçekal valvin 10-15 cm proksimaline yapılan uç-yan jejun-ileal anastomozdur. Aynı jejunum ansının transvers kolona uç-yan anastomoz yapılması jejunokolik bypass adını alır.[1,2,10]

Aşırı kilolar özellikle iki yıl içinde 2/3 oranında kaybedilmesine rağmen erken ve geç dönem ciddi komplikasyonlarının görülmesi nedeni ile günümüzde her iki ameliyat yöntemi de kullanılmamaktadır. Geç komplikasyonlar %50'e kadar ulaşabilmektedir. Ameliyat sonrası gelişen ishal nedeni ile ciddi sıvı ve elektrolit dengesizlikleri meydana gelir. Protein-enerji malnütrisyonu ve bypass edilen bağırsaktaki bakterilerin yaptığı endotoksinler sonucu postoperatif geç dönemde siroz ortaya çıkar. Hızlı kilo kaybı ve safra tuzlarının geri emilememesi sonucunda safra taşı oluşumu artar. Hipokalsemi nedeni ile osteoporoz, kalın bağırsaktan fazla miktarda oksalat geri emilimine bağlı böbrek taşı, B12 vitamini eksikliği, bağırsakta biriken bakteriler nedeni ile K vitamini eksikliği, demir eksikliği anemisi, bağırsak kökenli nefrit ve sonunda böbrek yetmezliği meydana gelir.[1,2,10]

Bir çok araştırmacı jejun-ileal bypass sonrası siroz gelişinceye kadar tıbbi tedavi yöntemleri ile hastaya destek verilmesini ve hasta kilo verdikten sonra bypass işleminin bozularak normal anatomik haline getirilmesini önermişlerse de günümüzde ciddi komplikasyonları nedeni ile her iki yöntem de uygulanmamaktadır.[1]

2. Bilio-pankreatik bypass: Bu yöntem ilk kez Scopinaro tarafınca 1976 yılında tarif edilmiştir. Morbid obezite cerrahisi için önerilen en radikal yöntemdir. Bu yöntem ile morbid obezlerde 400 cc, süper obezlerde 200 cc proksimal poş kalacak şekilde, midenin

Yağ dokusunun vücutta dağılımına göre obezite iki şekilde sınıflandırılabilir:[2]

1. **Santral (trunkal, visseral) tip:** Yağ doku daha çok abdominal bölgede bulunur. Android-Erkeksi tip olarak da isimlendirilebilir.
2. **Periferik (gluteofemoral) tip:** Yağ doku daha çok kalça bölgesinde bulunur. Jinekoid-Kadınsı tip olarak da isimlendirilebilir.

Kadın ve erkekler için ayrı ayrı boy uzunluğuna göre standart ideal kilolar hesaplanmış ve bir cetvel oluşturulmuştur (Tablo 1). Cetveldeki standart ideal kiloya göre, kişinin kilosunun %10 fazla olması durumu **kilolu** olarak adlandırılırken %20 fazla olması ise **obezite** olarak adlandırılmıştır.[1]

Tablo 1: Standart ideal boy ve kilo cetveli

Boy (cm)	Kadın (kg)	Erkek (kg)
152	54,2	-
160	58,1	62,6
165	60,8	64,6
170	63,5	67,6
175	66,2	69,8
180	68,2	72,6
190	-	79,2

Obezitenin değerlendirilmesinde diğer bir yöntem ise deri altı yağ dokusunun ölçülmesidir. Bu yöntemde, skapula ve triceps üstü cilt kalınlığı toplamının kadınlarda 55 mm, erkeklerde 32 mm'nin üstünde olması **obezite** olarak tanımlanmıştır.[1]

Bel-kalça ölçümlerinin oranlanması ile obezite sınıflandırılabilir. Bel çevresinin, kalça çevresine oranının erkeklerde 1,0'in; kadınlarda ise 0,8'in üzerinde olması **santral** tip, diğer bir deyimle **visseral-android tip** obezitenin göstergesidir.[7]

Dünyanın ilk biyoistatistikçisi olan Belçikalı L.A.J. Quetelet tarafından 1835 tarihinde **Quetelet indeksi** ya da diğer adıyla **Vücut Kitle İndeksi (VKİ)** tanımlanmıştır.

Ameliyattan kısa bir süre sonra belirgin kilo kaybı sağlanır ancak bulantı, kusma, alkalin reflü gibi komplikasyonlar gözlenir. Bu nedenle daha sonraları bu yöntem Roux-en-Y mide bypassı, ön cep+ Roux-en-Y anastomozu şeklinde modifiye edilmiştir.[1,2]

Günümüzde ancak seçilmiş hastalarda, süper obez hasta grubuna uygulanmaktadır.[1]

2. Gastroplasti: Mideyi ikiye ayırmadan ve anastomoz yapılmadan mideye iki sıra dikiş konularak gastroplasti işlemi uygulanır. Dikişler, yatay (horizontal) yada dikey (vertikal) olarak konabilir. Yatay gastroplastide 90 mm düz stapler ile midenin 1/5 üst kısmına dikiş konularak mide iki bölüme ayrılır. Proksimal ve distal mide bölümleri arasındaki geçiş ya dikiş hattının ortasından ya da büyük kurvatur tarafından sağlanabilir. Bu geçişin çapı yaklaşık 1 cm'dir. Dikiş hattına binen gıda yükü ve midenin peristaltik hareketlerinin etkisi ile dikişlerin açılma olasılığı yüksektir. Birçok farklı tipinin denenmesine rağmen bu sorunun giderilememiş olması nedeniyle günümüzde uygulanmamaktadır.[1,2,10]

Dikey gastroplastide ise özofagogastrik bileşkenin 5 cm altında, küçük kurvaturdan 1-1,5 cm uzaklıkta mideye gastrotomi yapılır ve bu delikten TA 90 mm stapler sokularak mide vertikal olarak iki bölüme ayrılır.[1,12,14]

3. Gastrik balon: Mide bezoarı olan hastalarda kilo kaybının görülmesi ile bu yöntem geliştirilmiştir. İlk kez 1985 yılında uygulanmıştır. 500-600 cc hacimli silikon balon endoskopik yöntemle mideye yerleştirilir. Anesteziye gerek duyulmaması, cerrahi işlem gerektirmemesi ve uygulama kolaylığı tercih nedeni gibi gözükse de etkinliğinin sınırlı olması, karın ağrısı, bulantı, kusma, gastrit, bası ülserine neden olması, balonun midede en fazla 6 ay kalabilmesi ve sonra mutlaka endoskopik olarak çıkarılmasını gerektirmesi kullanım alanını sınırlar.[1,2,10]

Günümüzde aşırı obez hastaların ($VKİ > 45 \text{ kg/m}^2$) kısa sürede kilolarını azaltmak ve daha uygun koşullarda ameliyat etmek için veya henüz bariatrik cerrahi endikasyonu

taşımayan hastalarda kullanılmaktadır. Balon midede kaldığı sürece hastanın diyet yapma zorunluluğu yöntemin başarısı için şarttır.[1]

4. Gastrik bant: Günümüzde morbid obezitenin cerrahi tedavisinde en sık kullanılan yöntemdir. İlk olarak 1984 yılında Dr. E. Kuzmak tarafınca tarif edilmiş ve kullanılmıştır. Bu ameliyatın amacı midenin fundus bölümünü daraltarak engel oluşturmak ve hastanın daha az gıda ile tokluk hissetmesini sağlamaktır. Kullanılan materyal silikondan yapılmış yaklaşık 11 cm uzunluğunda bir banttır. Kardiyanın 1-2 cm altından, midenin arka yüzü etraf dokudan disseke edilerek, silikon bant mide etrafına sarılır. Aradaki açıklık yaklaşık 1,2 cm kadardır. Son zamanlarda piyasaya çıkan ayarlanabilir özellikli bantlar sayesinde ve cilt altına konan port yardımıyla 0,6-0,8 cm'e kadar daraltılabilir. Sonuçta proksimalde 20-30 cc hacimli bir mide cebi oluşur ve kalan distal bölüm ile mide bir kum saatine benzer.[1,2,10,13]

Mideye anastomoz yapılmaması, midenin delinmemesi ve gastrointestinal sistemin fonksiyonel kapasitesinde bir değişiklik yapmaması ile günümüzde tercih edilen yöntemdir. Ayrıca kullanılan silikon bant hastada ömür boyu kalabilir. Yeterli kilo verilmesinden sonra ameliyat sırasında cilt altına yerleştirilmiş olan porttan sıvı çekilerek bant gevşetilebilir.[1]

Gastrik bant ligasyonu hem laparotomi hem de laparoskopi yöntemleriyle gerçekleştirilebilir. Dr. E. Kuzmak sonrasında 1994 yılında ilk kez Belechew tarafınca laparoskopik gastrik bant tatbiki uygulanmıştır.[15] 2001 yılında FDA onayı almış ve bu tarihten itibaren en çok tercih edilen bariatrik cerrahi yöntem olarak kabul edilmiştir.[13,16,17,18] Ortalama ameliyat süresi 60-90 dakikadır ve ameliyat sonrası hastanede kalış süresi ortalama 3 gündür. Ameliyattan sonra hasta bir süre püre kıvamında sulu-yumuşak gıda ile beslenir sonra katı gıdaya geçer. Hasta daha az gıda alarak tokluk hisseder ve bu gıdanın distal mide bölümüne geçişi yaklaşık 5-6 saat sürer. Bu ameliyatta amaçlanan hastanın her ay 4-7 kilo vermesidir. Bu süre içinde metabolik dengesizlik gözlenmez ve hastaların gıdalar arasında seçim yapması istenmez. Yöntemin başarısız olmasının tek nedeni hastaların yüksek kalorili gıdaları fazla miktarda (kolalı içecekler, alkol, erimiş çikolata) tüketmeleridir.[1]

Ameliyat sonuçlarının değerlendirilmesi:

Obezite nedeniyle yapılan ameliyatlardan sonrası önemli olan, verilen kiloyu uzun süre korumaktır. Bu kilo kaybı kişiye sorun yaratmamalıdır. Ayrıca morbid obezite ile birlikte görülen morbidite nedenlerinde düzelme sağlamalıdır. Böylece cerrahın bir ameliyat ile 4-5 sağlık problemini birden düzeltmesi mümkündür.[10]

Kilo kaybı açısından değerlendirildiğinde sonuçlar şu şekilde kategorize edilebilir. Hasta ameliyat sonrası uzun süreli izleminde eğer ideal kilosunun %0-25'i kadar fazla kiloya sahip ise sonuç **çok iyidir**. Bu değer %26-50 ise sonuç **iyi**; %51-75 ise **kabul edilebilir**; %76-100 ise **kötü**; %101 ve üzerinde ise sonuç **başarısızdır**. [2,12]

Gastrik bypass, gastrik bant ve gastroplastiye göre daha fazla kilo kaybı sağlama yanında demir, B12 vitamini ve kalsiyum eksikliği, stomal stenoz, marginal ülser neden olmaktadır. Yatay gastroplasti ise yüksek başarısızlık nedeni ile günümüzde kullanılmamaktadır. Malabsorbsiyon girişimleri ise yüksek oranda protein-enerji malnütrisyona sebep olarak morbiditeyi arttırmaktadır.[10]

Buchwald sınıflamasında kilo kaybına göre cerrahi yöntemler sıralanmış ve ilk sırayı gastrik bant tatbiki almıştır.[2] Laparoskopik bariyatrik cerrahi, morbid obezitenin tedavisinde etkili ve günceldir.[17,18,19,20] Bu yöntem ile kilo kaybının uzun dönem sonuçları tatmin edici derecede faydalıdır.[21,22]

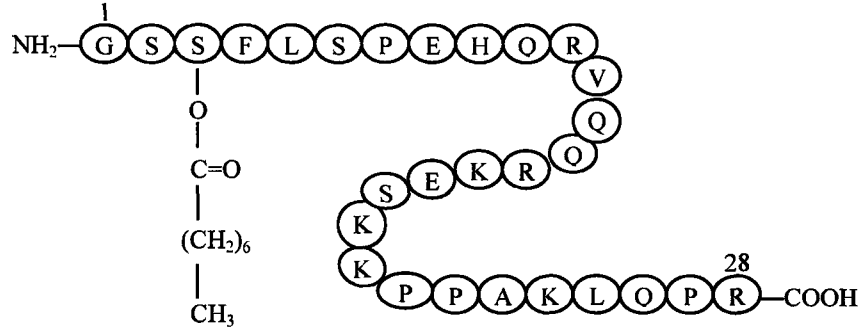
GRELİN

Grelın (*Ghrelin*) 28 amino asit içeren ve aktive olabilmesi için posttranslasyonel modifikasyon gerektiren peptit yapıda bir hormondur. Gıda alımı ve kilo alımını uyarmak dışında, Growth hormon (GH) sekresyonu ve hücre proliferasyonu gibi birçok fizyolojik olayda rol oynamaktadır.[5]

GH anterior hipofizden salgılanan bir hormondur. Protein sentezini artırır, lipolize neden olarak omental yağ kitlesini azaltır, yağsız vücut kitlesini artırır. Ayrıca insülinin etkisini antagonize ederek glukoz toleransını bozar.[23] Geçmişte, GH sekresyonunun 2 peptit tarafından kontrol edildiği dşnlmekteydi. GH sentezini ve salgılanmasını uyaran GH-releasing hormon (GHRH) ve baskılayan somatostatin. 1996’da GHRH reseptöründen ayrı olarak sıçan midesinde GH sekreatuar reseptör (GHS-R) tanımlandı.[24] Ancak 1999 yılına kadar bu reseptörün endojen ligandı tanımlanamadı. Sonra GHS-R ile transfeksiyona uğratılmış hücre kültürleri karşılaştırıldı. Hücre içi Ca^{+2} artışı monitörizasyonu ile GHS-R’yi uyaran doku ekstrelerinden doğal endojen ligand tanımlanmaya çalışıldı.[25] İlk olarak beyin dokusu ekstreleri kullanıldı ve zayıf aktivasyon düzeyleri elde edildi. Bu düzeyler ile endojen ligandın beyinde düşük seviyelerde bulunabileceğini gösterdi. Birçok başka doku ekstreleri GHS-R aktivasyonu açısından tarandı. Ancak beklenmedik bir şekilde mide dokusu ekstrelerinden çok güçlü yanıt elde edildi. Aktif peptit, mide dokusu ekstresinden saflaştırıldı. Bu peptide Avrupa dillerinde “grow” anlamına gelen ve “ghre” kökünden türeyen “ghrelın” ismi verildi. Grelın aynı zamanda GH salımını stimüle eden peptit anlamına da gelmektedir.[5,26]

Grelinin yapısındaki 3. amino asit olan serine, bir orta zincirli yağ asidi olan n-oktanoik asit bağlıdır (şekil 1).[5] Biyolojik aktivite gösterebilmesi özellikle reseptörüne bağlanması ve aktivasyonu için bu Ser3 asetilasyonu şarttır.[27] Grelın, GHS-R üzerinden etki göstermektedir ve bu nedenle bu reseptöre grelin reseptörü de denebilir. Grelın geni insanlarda 3p25-26 kromozomunda lokalizedir.[28] Grelın ağırlıklı olarak midenin fundusundan salgılanmaktadır fakat düşük seviyelerde mideden kolona kadar tüm bağırsaklar, hipofiz, böbrek, akciğer, testis, pankreas, lökositler, hipotalamus ve eser

miktarda adrenal bez, adipositler, safra kesesin, iskelet kası, miyokard, cilt, dalak, karaciğer, over, prostatta tespit edilmiştir.[29,30] Bu nedenle grelinin enerji dengesinin sağlanması dışında önemli fizyolojik rollerinin de olabileceği düşünülmektedir.



Şekil 1: Grelinin yapısı

Grelin salgılayan hücreler, gastrik fundusdaki mukozada bulunan özelleşmiş enterokromofin hücrelerdir. Bu hücreler, midedeki endokrin hücrelerin %20'sini oluşturur. Salgılanan grelin, lamina propriadaki zengin kapiller dolaşım ile kana karışıp endokrin etki göstermektedir.[31] Grelin, santral sinir sisteminde çok düşük düzeydedir. İmmun histokimyasal çalışmalar ile grelin salgılayan hücrelerin hipotalamik arkuat nükleustaki sınırlı bir alanda lokalize olduğu gösterilmiştir. Gıda alımının düzenlenmesinde rol oynayan bu grelin pozitif hücrelerin sayısı oldukça azdır.[27]

Grelinin fizyolojik etkileri:

Grelin, güçlü bir endojen growth hormon salgılatıcısıdır. Anterior hipofizden GH sekresyonunu doza bağımlı olarak uyarmaktadır.[27] Fareler üzerinde yapılan çalışmada, grelinin intraserebrovasküler (İCV) uygulanmasının, intravenöz (İV) uygulamasına göre daha yüksek güce sahip olduğu tespit edilmiştir.[32] Sağlıklı insanlarda da minimal 0,2 mg/kg dozunda grelinin İV enjeksiyonu, doza bağımlı olarak GH sekresyonunu uyarmaktadır.[32] Grelin ve GHRH'nın birlikte uygulanması GH sekresyonu üzerinde

belirgin sinerjik etki ortaya çıkarmaktadır.[33] Vagus sinirinin selektif kimyasal veya cerrahi blokajı, periferik grelin uygulamasıyla uyarılan GH sekresyonunu azaltır. Bu da mide kökenli grelinin vagus yoluyla GH salımını stimüle ettiğini düşündürmektedir.[32]

Geçmişte grelinin beyne, kan-beyin bariyerinden geçerek ulaştığı düşünülmekte idi. Ancak yapılan çalışmalarda; trunkal vagotomi yapılmış farelerde intraperitoneal grelin enjeksiyonunun besin alımını uyardığı gözlenmiştir.[34] Gastrik vagal afferent lifler, grelinin açlık sinyalini beyne ileten ana yoldur. Buna karşın vagal efferent liflerdeki elektriksel aktivite grelin uygulaması ile stimüle olmaktadır. Bu bulgular göstermektedir ki, vagus siniri grelinin sinyallerini sadece mideden santral sinir sistemine doğru değil aynı zamanda santral sinir sisteminden mideye doğru da iletmektedir.[5]

Grelın memelilerde güçlü oreksijenik ve adipojenik bir moleküldür ve bu etkiler GH salgılatıcı etkisinden bağımsızdır.[35] Grelın mideden elde edilen ilk oreksijenik peptittir. Anti-grelın İgG yardımıyla oluşturulan grelin nörolizasyonu ile açlıkla uyarılan beslenme, doza bağımlı olarak baskılanmaktadır. Bu da endojen grelinin, güçlü oreksijenik etkili olduğunu göstermektedir.[35] Farelerde sürekli İCV grelin uygulaması besin alımını arttırmakta ve selektif olarak karbonhidratların kullanımıyla yağ kitlesini arttırarak kilo alımına neden olmaktadır. Böylece enerji kazanılması ve depo edilmesini sağlar.[36] Sağlıklı insanlarda İV grelin uygulaması ile büfe yemeğinden enerji alımını %28±3,9 oranında arttırmaktadır.[37] Bu veriler göstermektedir ki grelin periferik oreksijenik ve adipojenik bir peptittir.

Nöropeptit Y (NPY) ve Agouti-related protein (AgRP) hipotalamusda sentezlenen oreksijenik peptitlerdir. Grelın ile bu peptitler up-regülasyona uğrar. Bu nedenle grelinin enerji dengesinin uzun dönem regülasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca grelin bu peptitleri salgılayan nöronlar üzerindeki leptin etkisini antagonize eder. Bu yolla grelin, leptine karşı doğal bir antagonist gibi davranır.[5,38]

Grelın, kardiyovasküler sistem üzerine ciddi etkilere sahiptir. İV grelin enjeksiyonu ile kalp hızı değişmeden, ortalama arter basıncı belirgin olarak azalmakta ve kardiyak output artmaktadır.[39] Üç haftalık düzenli grelin uygulaması ile sol ventrikül

disfonksiyonu iyileşmekte ve plazma GH ve IGF-1 seviyesi artmaktadır. Kronik kalp yetmezlikli farelerde yapılan çalışma ile grelinin, kardiyak remodeling ve kardiyak kaşeksinin gelişmesini yavaşlattığı gösterilmiştir.[40]

Grelinin İV enjeksiyonu ile gastrik asit sekresyonu ve gastrik motilite doza bağlı olarak stimüle olmaktadır.[35,41] Bu etki hem vagotomi hem de atropin verilmesi ile ortadan kaldırılmakta iken H2 reseptör antagonistleri ile ortadan kaldırılamamaktadır. Bu da göstermektedir ki grelin, gastrik fonksiyonu vagus üzerinden etkilemektedir.[42] Grelinin bu etkisiyle vücudu enerji toplama ve ağırlığın artması için hazırlar; büyüme, gelişme, tamir-iyileşme için GH'nun ihtiyacı olan kaloriyi sağlar.

Grelin karbonhidrat kullanımını arttırırken, yağ kullanımını azaltır böylece enerji kazanılması ve muhafaza edilmesini sağlar.[8] Grelinin insülin sekresyonu üzerine etkileri konusundaki çalışmalar çelişkilidir. GH salınımı yoluyla insülin direncini arttırır ve glukoneogenezi stimüle eder.[43] İnsanlarda İV ghrelin uygulaması ile GH sekresyonundan bağımsız olarak hiperglisemiye neden olmakla birlikte insülin sekresyonu inhibe olmaktadır.[44] Grelin, GH reseptör antagonisti ile birlikte verildiğinde insülin direncini belirgin olarak arttırmaktadır.[43]

Açlık ile grelin sekresyonu artarak, zirve yapar ve bu preprandial artış kişinin besin alımına başlamasına neden olur.[8] Besin alımı ile kana karışan ilk hormon grelidir.[45] Besin alımı ile yani postprandial sekresyonu suprese olur.[46] Bu supresyon besin sindirimi ve intragastrik glukoz yönetimine duyarlıdır fakat gastrik distansiyon ile supresyon artmaz.[47,48] Açlık plazma grelin düzeyi yaklaşık olarak 140 ± 14 fmol/ml'dir.[49] İnsüline zıt olarak her yemekten önce grelin düzeyi önce iki katına çıkar ve yemekten sonra bir saat içinde bazal düzeyine iner.[50,51] Grelın düzeyi, proteinden fakir besinlerle artar, yağdan zengin besinlerle azalır.[52] 48 saatlik açlık sonrası, insülin ve leptin verilmesiyle grelinin gastrik ekspresyonu artar.[53]

Obez insanlarda ve tip 2 diyadette grelin düzeyi düşüktür.[54] Obezlerde plazma grelin düzeyinin besin alımı sonrasındaki tipik azalması gösterilememiştir.[55] Açlık durumunda, anoreksia, bulimia nervoza, kaşeksi gibi besin alımının azaldığı durumlarda

düzeyi yüksektir.[56] Bu sonuçlar göstermektedir ki, plazma grelin düzeyi vücut kitle indeksi ile ters orantılıdır, pozitif enerji balansı durumunda down regülasyona, negatif enerji balansı durumunda up regülasyona uğrar.[26,57] Kilo alımıyla azalan grelin düzeyi, gastrik bant tatbiki gibi tıbbi yaklaşımla olan kilo kaybında artar.[58]



LEPTİN

İsmi Yunanca ince, zayıf anlamına gelen *Leptos* kelimesinden alan leptin, beyine vücuttaki besin depoları hakkında bilgi veren en önemli ögedir.[3,59] 167 amino asit içeren bir proteindir ve insanlarda 7. kromozomdaki *ob* geni tarafından kodlanır.[59] Leptin hormonu ve reseptörlerinin yapısı sitokinlere benzemektedir. Bu nedenle sitokin ailesinin bir üyesi olarak kabul edilmektedirler. Leptin hormonunun yapısı IL-6 ve IL-11 ile benzerlik gösterirken, reseptörleri de IL-6 reseptörleri ile benzerlik göstermektedir.[59,60]

Leptin başlıca beyaz yağ dokusundan (plasenta, mide, overler ve meme) salgılanır. Sirkadyen bir ritimle salgılanan leptinin düzeyleri, sabah azalmış olarak saptanırken öğlen en düşük düzeydedir, gece ise en yüksek düzeye çıkar.[61] Düzeyleri obezite, beslenme, insülin ve glukoz uyarısı ile artarken; açlık ve kilo kaybı ile azalır.[59] Gastrik cerrahi sonrası kilo kaybında erken dönemde leptin düzeyi artar ve buda kişide erken doyma hissine neden olur. Geç dönemde ise leptin düzeyi azalır.[62,63]

Yağ dokudan kana salgılanan leptin, kan-beyin bariyerini aşarak santral sinir sistemine ulaşır. Hipotalamusdaki kendi reseptörlerini etkileyerek neuropeptid Y ve agouti-related peptid ekspresyonunu engeller. İştahı dolayısıyla besin alımını ve vücut ağırlığını azaltır, sempatik sistemi aktive ederek enerji harcanmasını artırır, doyumluk hissini sağlar; böylece pozitif enerji balansının oluşmasını engeller.[62,64] Leptin güçlü bir periferik anorektif protein olup yağsız vücut kitlesini değiştirmeksizin besin alımını ve yağ kitlesini düşürür. Yağ asidi sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan asetil ko-A karboksilaz aktivitesi üzerine inhibitör etkilidir. Böylece yağ sentezini azaltır. Lipid oksidasyonunu artırarak yağların depolanmasını azaltır.[65,66] Pankreatik sekresyonu nörohormonal kolesistokinin ve vagal uyarıyla inhibe eder, insülin salınımını ve plazma glukoz düzeyini azaltır.[4,67] İnsülin yanıtını azaltarak insülin direncine neden olur.[59] Leptin ekspresyonu ve kandaki konsantrasyonu, VKİ ile korelasyon gösterir.[68,69] Beslenmenin regülasyonunda ise grelin ve leptin arasında negatif korelasyon mevcuttur.[35]

Başta hipotalamus olmak üzere kalp, plasenta, akciğer, karaciğer, kas, böbrek, pankreas, dalak, timus, prostat, testisler, overler, ince bağırsak ve kolonda reseptörlerinin

gösterilmesi ile leptinin sadece enerji dengesinin regülasyonunda değil; üreme, anjiogenesis, hematopoesis, immun sistem, sempatik aktivasyon, beyin gelişimi, kemik metabolizması gibi birçok sistemde etkili olduğu gösterilmiştir.[59,64]

Leptin gen mutasyonları ve leptinin komple yetmezliği, şiddetli obezite ile sonuçlanır.[70] Ancak yapılan çalışmalarda obez kişilerin sadece %5-10'unda leptin düzeylerinin düşük olduğu; leptin ve reseptör geninde mutasyonların oldukça nadir olduğu gösterilmiştir.[70] Bu nedenle obezlerde asıl sorunun leptin yetmezliğinden çok leptin direnci olduğu düşünülmektedir.[71] Bu direnç ya leptinin kan-beyin bariyerini geçmesini sağlayan taşıyıcı sistemde yada leptin reseptörünün fonksiyon bozukluğu nedeni ile meydana gelir. Obezlerde leptin direncine bağlı olarak yüksek olan leptin düzeyi kilo kaybı ile normale döner.[3] Ayrıca leptinin yapısındaki 128. pozisyondaki arjininin, glutaminle yer değiştirmesiyle oluşan mutant leptin molekülü leptin antagonisti gibi davranır. Bu mutant protein kaşeksi ve annoreksiya nervozanın tedavisinde denenmektedir.[71]

OREKSİN-A

Hypocretin-1 olarak da bilinen oreksin-A, 33 amino asit içeren bir proteindir.[72] Yunanca iştah anlamına gelen *orexis* kelimesinden adını almaktadır. Oreksin içeren nöronal lifler lateral hipotalamik alanda, serebral korteksde, talamusun medial yapılarında, çevre ventriküler organlarda (subfornikal organ ve area postrema), limbik sistem (hipokampüs, amigdala, indusium griseum) ve beyin sapında bulunmaktadır.[73,74] Nöronların santral sinir sisteminde yaygın dağılımı oreksinin, yeme davranışının kognitif, emosyonel ve motivasyonel oluşumlarında önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir.[70]

Santral sinir sistemi dışında adrenal bez, pankreas ve ince bağırsakta gösterilmiş olan oreksinler iştahın kontrolü dışında kardiyovasküler ve nörohormonal işlevlerin düzenlenmesi, uyku-uyanıklılık döngüsünün modülasyonu, susama, nosisepsiyon, termoregülasyon gibi bir çok fizyolojik işleve katılmaktadır.[76,77]

Açlıkta oreksin-A düzeyi yükselir.[72] Beyne direkt enjeksiyonu ile kısa dönem beslenmede artış meydana gelir.[78,79] Ters olarak antioreksinin sistemik enjeksiyonu ile besin alımı azalır.[80,81] Oreksin-A'nın etkisi, oreksijenik diğer peptitler olan oreksin-B ve NPY'den daha uzundur.[72,82] İçme davranışını etkileyerek su alımını artırır.[83] Ayrıca sempatik sinir sistemini aktive ederek kalp hızını ve kan basıncını yükseltir.[72] Uyku ve uyanıklılığın kontrolünde önemli rollere sahiptir. Uyanıklılığın sürdürülmesini sağlar.[72] Obstruktif uyku apne sendromunda bazal plazma oreksin-A düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış ve bu yükseklik klinik ağırlık ile korele bulunmuştur.[84]

Oreksin nöronlarının %50'den fazlasında leptin reseptörü bulunması, bu nöronların plazma leptin düzeyi ile etkileşimde olduğunu göstermektedir.[85] Leptin uyarısı ile lateral hipotalamusda oreksin A düzeyi azalır.[11] Ayrıca oreksin nöronlarının %30'nun insülinin oluşturduğu hipoglisemi ile aktive olması, plazma glukoz düzeyinin bu nöronların aktivitesini etkilediğini göstermektedir.[72]

İNSÜLİN ve İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin, pankreasın Langerhans adacıklarından salgılanan peptit yapıda bir hormondur. Hücre membranındaki reseptörüne bağlanması ile glukoz hücre içine alınır ve plazma düzeyi azalır. Hücreye amino asit alımını arttırarak protein sentezini ve depolanmasını arttırır. Yağ ve glikojen katabolizmasını azaltarak depolanmalarını sağlar.[86]

Doyum merkezi olan Arkuat nukleus, yüksek oranda insülin ve leptin reseptörü içerir. İnsülin, deney hayvanlarına santral yoldan uygulandığında enerji alınımını azaltmaktadır. Ancak bu etkinin leptin yetmezlikli hastalarda görülmemesi insülinin enerji metabolizmasındaki etkisinin leptine bağımlı olduğunu göstermektedir.

İnsülin, reseptörüne bağlandığında tirozin kinazı aktive eder ve bu yolla hücre içinde etkisini gösterir. Serbest yağ asitleri (SYA) insüline zıt bir etki oluşturarak hem kas dokuda glikoz alımını azaltır hem de karaciğerden glikoz çıkışını arttırır. Hücre içinde ise açıl koenzim A (Co A) miktarını arttırır ve bu artış ile tirozin kinaz aktivasyonuna engel olan serin kinaz moleküllerinin artışına neden olur. Co A'nın en önemli kaynağı yağ dokudur. Bu nedenle obezite ile insülin direnci meydana gelmektedir.[4,87]

İnsülin direnci, insüline normalde cevap veren yağ, karaciğer, iskelet kası ve kalp kası gibi hedef dokularda insülinin sinyal yolunda yetersizlik olarak tanımlanabilir.[88] İnsülin direnci başladığında öncelikle kas dokuda glikoz yıkımı azalır ve bu postprandiyal hiperglisemiye neden olur. Bu durumu daha belirgin bir insulin etkisizliği izler ve karaciğerden glikoz çıkışı artar. Böylece açlık hiperglisemisi ve tüm gün hiperglisemisi meydana gelir.[89] İnsulin direncinde; bir yandan lipoprotein lipaz aktivitesi azalır plazma trigliseridleri artarken, bir yandanda karaciğerde lipoprotein lipaz aktivitesinin artması nedeniyle HDL yıkımı hızlanır. İnsulin direncinin bir özelliği olarak plazma SYA konsantrasyonu artar. Bu da karaciğerde trigliserid birikimine neden olur.

Vücut yağ doku dağılımı, insülin direnci için önemli bir risk faktörüdür. Yapılan bir çalışma ile bel çevresi ve insülin direnci arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır.[90]

Temelde, visseral yağ doku insülin etkisine daha dirençli ve lipolitik enzimlere daha duyarlı olduğundan sonuç olarak portal sisteme daha çok SYA geçmesi ve karaciğerde artan trigliserid sentezi, insülinin ilk geçiş metabolizmasını bozar.[91,92]

Son yıllarda insülin direnci klinik uygulamalarda homeostasis model assessment (HOMA) ile güvenli olarak değerlendirilmektedir.[93,94] HOMA skorlaması ile obezitenin co-morbiditelerinin prevalansı arasında yakın ilişki bildirilmiştir.[95] Yapılan çalışmalarda VKİ, leptin ve insulin direnci arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir.[96]



GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı'nda yürütüldü. Biyokimyasal ölçümler İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı ve Fikret Biyal Merkez Laboratuvarı'nda yapıldı. Tez çalışması öncesi Etik Kuruluna başvurularak etik onay alındı.

Tez çalışması için 2 grup oluşturuldu.

1. Çalışma grubu (n: 20): Morbid obezite tanısı ile kliniğimize başvuran ve tedavileri amacıyla laparoskopik gastrik bant tatbiki ameliyatı planlanan hastalar tarafından oluşturuldu. Tüm çalışma grubu, çalışma öncesi bilgilendirilerek yazılı onayları alındı. Çalışma grubunda 12 kadın, 8 erkek olmak üzere toplam 20 kişi bulunmaktadır. Grubun ameliyat öncesi ayrıntılı anamnezleri alınarak, boy ve kiloları ölçüldü ve ameliyat sabahı aç olarak kan tetkikleri alındı. Yaş ortalaması $34,45 \pm 10,10$ yıldır. Tüm çalışma grubunun ortalama vücut ağırlığı $133,25 \pm 22,71$ kg ve VKİ ortalaması $48,29 \pm 6,71$ kg/m^2 idi. Ameliyat sonrası 1. ay sonunda kontrole çağrılan hastaların tekrar anamnezleri alınarak, boy ve kiloları ölçüldü; yine aç olarak kan tetkikleri alındı.

2. Kontrol grubu (n:20): Tez çalışması için gönüllü, klinik olarak sağlıklı ve normal ağırlıklı gruba dahil kişilerden oluşturuldu. Kontrol grubunun çalışma grubundaki bireylerle arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark olmamasına dikkat edildi. Grup 10 kadın, 10 erkek olmak üzere toplam 20 kişi tarafından oluşturuldu. Kontrol grubunun ayrıntılı anamnezleri alınarak, boy ve kiloları ölçüldü; sabah aç olarak kan tetkikleri alındı. Tüm kontrol grubunun yaş ortalaması $32,15 \pm 5,14$ yıl, ortalama vücut ağırlığı $67,95 \pm 12,48$ kg ve VKİ ortalama değeri $22,62 \pm 2,0$ kg/m^2 idi. Yine tüm kontrol grubunun, çalışma öncesi bilgilendirilerek yazılı onayları alındı. Bu şekilde tez çalışmasına konu olan parametreler için **bazal değerler** oluşturuldu.

Her iki grubun klinik özellikleri tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5: Kontrol ve çalışma gruplarının klinik özellikleri (Ortalama±SD)

	Çalışma grubu (Ameliyat öncesi)	Kontrol grubu
Sayı	20	20
Cinsiyet	12 kadın, 8 erkek	10 kadın, 10 erkek
Yaş (yıl)	34,45±10,10	32,15±5,14
Ağırlık (kg)	133,25±22,71	67,95±12,48
VKİ (kg/m²)	48,29±6,71	22,62±2,0

Her iki gruptaki bireylerden rutin biyokimyasal tetkiklerinin beraberinde 7 cc venöz kan daha alındı. Tüm kan örnekleri 12 saat açlığı takiben sabah 08.00-09.00 saatleri arasında alındı. Çalışma grubundan ameliyat öncesi ve ameliyat sonrasında ki 1. ayda olmak üzere toplam 2 kez, kontrol grubundan bir kez örnek alındı. 7 cc'lik kan örnekleri önce EDTA'lı tüplere konulduktan sonra içinde 0,6 TIU/ml aprotinin içeren kuru tüpe aktarılıp nazikçe sallandı. Tüpler +4 °C'de 1600 devirde 15 dakika süreli santrifüj edildikten sonra ortaya çıkan plazma, ependorflara aktarıldı. Örnekler CTF Biyokimya Ana Bilim Dalı'nda, -70 °C'lik dolapta muhafaza edildi. Tüm örnekler toplandıktan sonra enzim-linked immunoassay, ELİSA (FL 600, Microplate Fluore Scence Reader, USA) yöntemi ile ghrelin, leptin ve oreksin-A düzeyleri ayrı ayrı çalışıldı.

Plazma ghrelin, leptin, oreksin-A düzeyleri ticari olarak elde edilen ELİSA kitleri ile tayin edildi. Plazma grelin düzeyleri için, Peninsula Laboratories Inc. (California) kiti kullanılarak ölçüm yapıldı. Bu kitin Varyasyon Coefficient (CV) değeri intra-Assay için < %5, inter-Assay için < %14 ve sensitivitesi, ölçülebilir en düşük plazma grelin konsantrasyonu 0,04-0,06ng/ml idi.

Plazma leptin düzeyi Biosource (Belgium) kiti yardımıyla ölçüldü. Bu kit için CV değeri, intra-Assay: %3-3,9; inter-Assay: %3,9-5,3 ve sensitivitesi, ölçülebilir minimum plazma leptin düzeyleri <3,5 pg/ml idi.

Peninsula Laboratories Inc. (California) kiti yardımıyla plazma oreksin-A düzeyleri tayin edildi. Yine bu kit için intra-Assay CV <%5, inter-Assay CV <%14 idi ve sensitivitesi, ölçülebilir minimum değeri 0,06-0,08ng/ml düzeyindedir.

Açlık plazma glukoz ve insülin düzeylerini içeren rutin parametreler için her iki grupta sabah aç karnına venöz kan örnekleri alındı. Ölçümler İ.Ü. Fikret Biyal Merkez Laboratuvarında standart tekniklerle yapıldı. İnsülin direnci açlık plazma glukoz ve insülin düzeyleri yardımıyla hesaplanan HOMA metodu ile değerlendirildi. Matthews tarafından tanımlanan HOMA skoru için şu formül kullanıldı: $HOMA = \frac{[açlık\ plazma\ glukozu\ (mmol/L) * açlık\ plazma\ insülini\ (\mu U/ml)]}{22,5}$ [93,64] Standart formüldeki mmol/L cinsinden plazma glukoz değerine ulaşmak için kendi ölçümlerimizde elde edilen mg/dl cinsinden değerler 18'e bölündü. Bu metod ile yüksek HOMA skoru, düşük insülin duyarlılığını (insülin direncini) göstermektedir.

İstatistiksel değerlendirme: Elde edilen tüm veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi ve bilgisayar ortamında SPSS 10.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Çalışma ve kontrol grubu arasındaki parametrelerin değerlendirilmesi, Independent Samples T Test yardımıyla yapıldı. Çalışma grubu içindeki ameliyat öncesi ve sonrası parametrelerinin değerleri ise Paired Samples T Test kullanılarak karşılaştırıldı. P değeri 0.05 yada daha altında olan sonuçlar anlamlı kabul edildi. Korelasyon analizleri Pearson korrelasyon analizi yöntemiyle yapıldı.

Bu tez çalışması İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafınca desteklenmektedir. Proje No: T-665/30062005.

SONUÇLAR

Klinik özellikler:

Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı bakımından anlamlı fark yoktur (sırasıyla p değerleri 0,372 ve 0,751).

Kontrol grubunun ortalama vücut ağırlığı $67,95 \pm 12,48$ kg ve ortalama VKİ $22,62 \pm 2,0$ kg/m^2 'dir. Çalışma grubunun yani obezlerin ortalama vücut ağırlığı $133,25 \pm 22,7$ kg ve ortalama VKİ $48,29 \pm 6,71$ kg/m^2 olarak kaydedildi. Tüm çalışma grubunda ameliyat sonrası 1.ay sonunda ortalama vücut ağırlığı anlamlı düzeyde azaldı ($118,10 \pm 21,72$ kg, $p:0,000$) ve ortalama VKİ da anlamlı oranda azaldı ($42,79 \pm 6,66$ kg/m^2 , $p:0,000$). Klinik özellikler ile ilgili veriler Tablo 6 ve 7'de özetlenmiştir.

Plazma Grelin düzeyi:

Plazma grelin düzeyi kontrol grubunda ortalama $4,49 \pm 1,36$ ng/ml olarak ölçülürken çalışma grubunda ameliyat öncesi $3,27 \pm 2,05$ ng/ml olarak ölçüldü. Ameliyat sonrası 1. ay sonunda ise $6,96 \pm 6,06$ ng/ml olarak kaydedildi. Bu sonuçlar ışığında; obezlerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede grelin düzeyinin azaldığı ($p:0,033$) ve laparoskopik gastrik bant tatbiki sonrası kilo kaybı ile anlamlı derecede düzeyin arttığı ($p:0,014$) tespit edilmiştir. VKİ ve plazma grelin düzeyi karşılaştırıldığında ise aralarında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($r:-0,275$ ve $p:0,086$). Grupların grelin düzeyi açısından kıyaslanması Tablo 8'de özetlenmiştir.

Plazma Leptin düzeyi:

Plazma leptin düzeyi kontrol grubunda ortalama $302,46 \pm 246,69$ pg/ml olarak ölçüldü. Obez grupta ise ameliyat öncesi düzey $3057,32 \pm 1331,16$ pg/ml olarak tespit edilirken ameliyat sonrası $2144,68 \pm 976,14$ pg/ml olarak ölçülmüştür. Plazma leptin

düzeıı obez grupta kontrol grubuna göre belirgin olarak artmış olarak saptanırken (p:0,000); ameliyat sonrası dönemde ameliyat öncesi döneme göre anlamlı azalma saptanmıştır (p:0,01). VKİ ve plazma leptin düzeıı arasında ise pozitif korelasyon mevcuttur (r:0,797 ve p:0,000). Grupların leptin düzeıı açısından karşılaştırılması Tablo 9'da verilmiştir.

Plazma Oreksin-A düzeıı:

Oreksin-A düzeıı ise kontrol grubunda $0,85\pm0,33$ ng/ml olarak ölçölürken, obez grupta anlamlı olarak yüksek ölçölüdü ($8,37\pm5,35$ ng/ml, p:0,000). Ameliyat sonrası dönemde ise düzeıı anlamlı derecede azalmış olarak ölçölüdü ($2,34\pm1,20$ ng/ml, p:0,000). Plazma oreksin-A düzeıı ile VKİ karşılaştırıldığında aralarında pozitif korelasyon saptandı (r:0,659 ve p:0,000). Grupların oreksin-A düzeıı açısından kıyaslanması Tablo 10'da verilmiştir.

Plazma glukoz ve insülin düzeıı, insülin direnci:

Kontrol grubunun sırasıyla ortalama açlık plazma glukoz ve insülin düzeııleri $81,85\pm8,73$ mg/dl ve $7,42\pm3,17$ μ U/ml olarak tayin edildi. Bu düzeııler obez grupta ise sırasıyla $106,2\pm29,73$ mg/dl ve $21,88\pm10,97$ μ U/ml'dir. Ameliyat sonrası 1.ayda ise yine sırasıyla $100\pm15,74$ mg/dl ve $16,01\pm8,17$ μ U/ml olarak ölçölüdü. Grupların glukoz ve insülin düzeııleri açısından değerlendirilmesi Tablo 11 ve 12'de verilmiştir.

İnsülin direnci açısından gruplar karşılaştırıldığında ise kontrol grubunda HOMA skoru: $1,51\pm0,71$ ve obez grupta HOMA skoru: $6,20\pm4,50$ iken ameliyat sonrası 1.ayda HOMA skoru: $4,01\pm2,32$ 'dir. Yani kişi kilo aldıkça insülin direnci anlamlı oranda artmakta (p:0,000) iken ameliyat sonrasında kilo kaybı ile direnç anlamlı oranda azalmaktadır (p:0,008). Bu direnç, VKİ ile pozitif yönde koreledir (r:0,587; p:0,000). Grupların insülin direnci açısından kıyaslanması Tablo 13'de verilmiştir

Tablo 6: Grupların vücut ağırlığı(kg) ve boy uzunlukları (metre) dağılımı

	Kontrol grubu		Çalışma grubu		
	Boy	Ağırlık	Boy	Ameliyat öncesi ağırlık	Ameliyat sonrası ağırlık
1	1,74	70	1,7	175	163
2	1,78	78	1,86	188	166
3	1,9	85	1,63	123	107
4	1,84	83	1,58	110	95
5	1,7	63	1,52	101	86
6	1,6	51	1,7	146	131
7	1,85	84	1,64	111	107
8	1,73	74	1,69	130	117
9	1,68	54	1,68	127	114
10	1,82	82	1,56	165	150
11	1,57	54	1,52	118	101
12	1,7	72	1,72	120	105
13	1,54	48	1,63	120	103
14	1,6	55	1,7	147	132
15	1,86	78	1,71	135	118
16	1,74	65	1,72	151	128
17	1,78	75	1,68	133	113
18	1,69	53	1,62	130	123
19	1,78	77	1,65	123	107
20	1,6	58	1,67	112	96

Tablo 7: Grupların VKİ açısından karşılaştırılması (kg/m²)

	Kontrol grubu	Çalışma grubu	
		Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası
1	23,12	60,55	56,4
2	24,62	54,34	47,98
3	23,55	46,29	40,27
4	24,52	44,06	38,05
5	21,80	43,72	37,22
6	19,92	50,52	45,33
7	24,54	41,27	39,78
8	24,73	45,52	40,96
9	19,13	45	40,39
10	24,76	67,8	61,64
11	21,91	51,07	43,72
12	24,91	40,56	35,49
13	20,24	45,17	38,77
14	21,48	50,87	45,67
15	22,55	46,17	40,35
16	21,47	51,04	43,27
17	23,67	47,12	40,04
18	18,56	49,54	46,87
19	24,30	45,18	39,3
20	22,66	40,16	34,42

Tablo 8: Grupların plazma grelin düzeyi (ng/ml) açısından karşılaştırılması

	Kontrol grubu	Çalışma grubu	
		Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası
1	6,28	2,62	4,76
2	3,38	1,53	28,45
3	3,02	2,68	1,36
4	4,53	2,61	4,24
5	8,33	6,52	8,02
6	4,73	5,55	11,79
7	4,04	1,27	5,49
8	3,61	0,95	3,48
9	3,86	5,45	1,46
10	3,29	1,57	5,09
11	5,49	6,99	10,15
12	3,99	2,93	3,61
13	4,03	4,29	4,63
14	3,05	4,63	6,94
15	4,10	0,85	2,78
16	4,40	0,82	3,23
17	3,18	0,70	7,78
18	6,46	5,97	13,85
19	4,30	4,04	8,33
20	5,81	3,50	3,75

Tablo 9: Grupların plazma leptin düzeyi (pg/ml) açısından karşılaştırılması

	Kontrol grubu	Çalışma grubu	
		Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası
1	85,233	4256,2	2639,9
2	111,33	2590,9	2457,2
3	16,718	3693,7	3220,6
4	55,868	4369,1	2111,3
5	574,63	3325	2085,2
6	245,2	2995,5	1161,9
7	72,182	2535,5	4036,3
8	277,73	2592,6	2219,5
9	114,6	4137,4	2525,7
10	307,09	3161,9	1683,7
11	855,21	4186,4	2752,3
12	286,12	4173,3	3840,5
13	600,73	4685,5	2267,9
14	545,26	5276,1	3158,5
15	245,1	1739,4	1556,7
16	460,44	940,04	649,4
17	33,031	3037,9	1566,5
18	457,17	1765,5	1543,6
19	52,607	1259,8	727,97
20	652,93	424,55	688,82

Tablo 10: Grupların plazma oreksin-A düzeyi açısından karşılaştırılması (ng/ml)

	Kontrol grubu	Çalışma grubu	
		Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası
1	1,10	3,01	2,03
2	0,57	10,54	1,20
3	1,03	11,93	1,12
4	1,60	7,54	4,31
5	0,40	5,68	2,22
6	0,82	13,74	1,58
7	0,58	4,77	0,82
8	1,01	11,93	3,63
9	0,72	6,03	2,68
10	1,42	9,28	2,58
11	1,28	2,33	1,37
12	1,09	13,31	1,23
13	0,80	3,04	2,45
14	0,91	1,58	0,92
15	0,57	21,89	3,96
16	0,45	14,80	3,84
17	0,75	12,55	2,72
18	0,58	2,85	1,12
19	0,77	6,30	2,39
20	0,60	4,28	4,59

Tablo 11: Grupların açlık plazma glukoz düzeyi açısından karşılaştırılması (mg/dl)

	Kontrol grubu	Çalışma grubu	
		Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası
1	79	81	92
2	83	137	113
3	72	101	91
4	80	105	93
5	74	90	100
6	82	91	82
7	78	150	146
8	75	90	94
9	102	93	106
10	76	81	85
11	92	122	114
12	77	85	93
13	85	90	86
14	76	94	91
15	91	98	99
16	66	84	86
17	97	90	87
18	87	201	123
19	85	107	112
20	80	134	107

Tablo 12: Grupların açlık plazma insülin düzeyi açısından karşılaştırılması ($\mu\text{IU/ml}$)

	Kontrol grubu	Çalışma grubu	
		Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası
1	9	20,8	31,8
2	6,18	48,6	42,8
3	8,99	12	16,3
4	8,37	10,3	5,79
5	6,01	8,4	9,36
6	4,97	23	18,2
7	4,61	26,8	17,3
8	12,8	13,7	11,7
9	7,31	25,7	12,5
10	8,16	16,9	14,1
11	16,2	44	16,7
12	3,45	5,59	8,7
13	9,25	15,8	11,2
14	5,64	19,4	15,6
15	8,72	21	11,3
16	4,99	17,9	12,9
17	9,04	19,3	16,4
18	2,51	32,6	15,4
19	5,58	31	15,7
20	7,28	24,8	16,4

Tablo 13: Grupların insülin direnci açısından karşılaştırılması (HOMA skoru)

	Kontrol grubu	Çalışma grubu	
		Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası
1	2,17	4,16	7,22
2	0,89	16,44	11,9
3	0,81	2,99	3,66
4	1,53	2,99	1,33
5	1,76	1,87	2,31
6	1,1	5,17	3,68
7	1,96	9,93	6,24
8	0,54	3,04	2,72
9	1,06	5,9	3,27
10	1,69	3,38	2,96
11	1,27	13,25	4,7
12	1,44	1,17	2
13	0,66	3,51	2,38
14	1,6	4,5	3,51
15	3,68	5,08	2,76
16	1,17	3,71	2,74
17	2,27	4,29	3,52
18	1,01	16,17	4,68
19	1,94	8,19	4,34
20	1,65	8,20	4,33

TARTIŞMA

Morbid obezite ciddi bir sağlık problemidir. Hem kişinin mortalite ve morbiditesini arttırır hem de sosyokültürel yaşamını engeller. Nedeni bilinmeyen ölümler arasında 2. sırada yer alır. Uzun zamanlardan beri hekimlerin dikkatini çeken bu hastalığın tedavisi için birçok medikal yöntem denenmişse de ya başarılı olamamış ya da verilen kiloların kısa bir süre içinde geri alındığı gözlenmiştir. Obezite harici nedenlerle yapılmış olan ameliyatlarda belirgin kilo kaybının olduğunun gözlenmesi üzerine 19. yüzyılın başlarında morbid obezitenin tedavisinde cerrahi tedavi gündeme gelmeye başlamıştır. Ancak bir çok cerrahi yöntemde belirgin kilo kaybının (ortalama %60) yanında yaşamı tehdit edebilecek, %50'ye varan oranlarda görülebilen geç komplikasyonlar ortaya çıkmıştır.[1,2] Günümüzde morbid obez hastalarda sürekli kilo kaybı için en iyi tedavi yöntemini bariatrik cerrahi sunmaktadır.[97]

Günümüzde morbid obezitenin en revaçta tedavi yöntemi laparoskopik gastrik bant tatbiki ameliyatıdır. Herhangi bir rezeksiyon yada anastomoz içermemesi nedeniyle gerektiğinde geri dönülebilir bir cerrahi yöntem olması, mortalite ve morbidite riskinin diğer cerrahi yöntemlere göre oldukça düşük olması, yetenekli ellerde uygulanım kolaylığı ve ameliyat süresinin diğerlerine göre daha kısa olması ve en önemlisi hastanın gündelik yaşamına erken dönmesi gibi avantajları mevcuttur.[1,16] İtalya'da yapılan 1265 hastalık çalışmada %0,55 mortalite ve %11 komplikasyon oranı ile laparoskopik gastrik bant tatbikinin yeterince güvenli ve etkili olduğu bildirilmiştir.[2] Ceelen ve arkadaşlarının yürüttüğü 625 olguluk çalışmada bir yıllık aşırı kilo kaybı %42,5; mortalite %0; morbidite %4,3 ve reoperasyon %7,8 oranında olduğunu gözlenmiş ve yazarlara göre bu yöntem yeterince güvenilir ve etkin bulunmuştur.[2]

Morbid obezitenin gelişiminden birçok faktör sorumlu tutulmuşsa da şüphesiz ki en önemlisi enerji dengesinin besin alımı ve depolanması lehine bozulmasıdır. Dengenin sağlanmasında başta hipotalamus olmak üzere, mide ve gastrointestinal sistemin diğer bölümleri, pankreas, yağ doku gibi birçok organ rol almakta ve bu dokular arası iletişimi

ise bazı özel peptitler sağlamaktadır. Bu peptitlerin en başında grelin, leptin, oreksin A, insülin gelmektedir.

Midedeki özelleşmiş enterokromofin hücrelerden salgılanan grelin iştahı, besin alımını arttıran güçlü oreksijenik bir peptittir. Açlık durumunda salgılanması artar ve kişinin besin almasına neden olur, besin alımıyla supresyona uğrar.[8,31,46] Ancak tersi olarak; obezlerde grelin düzeyi, zayıf kontrol grubuna göre düşüktür yani kişide pozitif enerji balansı oluştuğunda grelin salgılanması negatif feed back mekanizma ile azalır. Ayrıca yapılan çalışmalar göstermiştir ki obezlerde grelin düzeyi azalmakla birlikte besin alımı sonrası supresyonu bozulmuştur. Grelinin adipojenik etkileri oreksijenik etkileri gibi GH sekresyonunun stimülasyonundan bağımsızdır.[26,46,55,57]

Bizim çalışmamızda; sağlıklı, VKİ'yi normal sınırlar içinde olan kontrol grubuna göre morbid obezlerde, grelin düzeyi anlamlı oranda azalmış olarak saptandı. ($p<0,05$) Çalışma sonunda morbid obezlerin ameliyat öncesi ve sonrası grelin düzeyleri karşılaştırıldığında, kilo kaybı ile birlikte grelin düzeyinde anlamlı oranda artma saptandı. ($p<0,05$) Grelinin düzeyi ve VKİ arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. ($r:-0,275$ ve $p>0,05$)

Ram E ve arkadaşlarının [98,99] yaptığı çalışmada morbid obezlere uygulanan gastrik bant tıbbi sonrasında 6. ve 14. ayda grelin düzeyleri incelenmiş. Ameliyat öncesi döneme göre anlamlı derecede artmadığı gösterilmekle birlikte bizim çalışmamızın sonuçları tersini göstermektedir. Ayrıca literatürdeki başka birçok çalışma bizim sonuçlarımızı desteklemektedir.[100,101,102] Birçok çalışma ile ortaya konmuş olan VKİ ve grelin düzeyleri arasındaki negatif korelasyon, bizim çalışmamızda saptanmamıştır. Bunun nedeni, diğer çalışmalara göre bizim çalışmamızda ameliyat sonrası grelin düzeylerinin 1 ay gibi daha erken dönemde değerlendirilmiş olması olabilir.

Leptin, beyaz yağ dokudan salgılanan bir peptittir. Plazma düzeyi VKİ ile orantılıdır. Kan-beyin bariyerini aşarak hipotalamustaki kendi reseptörlerine bağlanır ve beslenmenin santral regülasyonunda önemli rol oynar. Vücuttaki yağ miktarını

hipotalamusa bildiren leptin, besin alımını azaltarak anoreksijenik etki gösterir.[62,64] Obez birçok hastada leptine karşı direnç mevcuttur. Obezlerde leptin düzeyinin yüksek olmasına ve vücuttaki yağ dokunun fazlalığını bildirmeye çalışmasına rağmen gelişen direnç nedeniyle besin alımı devam eder. Yani obezitede leptin düzeyi yüksektir, cerrahi sonrası kilo kaybı ile yağ dokunun azalmasına bağlı olarak düzeyi azalır.[70,71]

Yapılan birçok çalışma ile grelin ve leptin düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Kilo alımıyla birlikte grelin salgılanması down regülasyona uğrayarak azalırken leptin düzeyi ise artar. Kilo kaybı ile tersi meydana gelmektedir.[35]

Çalışmamız göstermiştir ki, VKİ’i normal sınırlardaki sağlıklı bireylere göre morbid obezlerde leptin düzeyi belirgin olarak yüksektir ($p<0,05$) ve leptin ile VKİ arasında pozitif korelasyon mevcuttur. ($r:0,797$ ve $p<0,05$) Morbid obezlerde laparoskopik gastrik bant tatbiki sonrası kilo kaybı ile birlikte ameliyat öncesi döneme göre belirgin olarak düzeyi düşmüştür. ($p<0,05$) Sonuçlar literatür [64,99,102] ile uyumlu olmakla birlikte çalışmamızda grelin ve leptin düzeyleri beraber karşılaştırıldığında aralarında anlamlı düzeyde korelasyon saptanmamıştır. ($r:-0,51$ ve $p:0,754$)

Oreksin A özellikle santral sinir sistem nöronlarında bulunur. Oreksijenik bir peptittir. Açlıkta düzeyi artar ve kişinin besin alımını sağlar.[75] Bu nöronların birçoğunda leptin reseptörü bulunmuştur. Ayrıca insülinin neden olduğu hipoglisemi ile nöronların bir kısmı aktive olur. Bu nedenle oreksin salgılanmasının leptin ve insülinin etkisi altında olduğu düşünülmektedir.[72,85]

Oreksinler ile ilgili çalışma sayısı oldukça azdır. Adam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [103] normal ağırlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında obez ve morbid obezlerde ($VKİ>30$) oreksin-A düzeyi minimal ancak anlamlı derecede düşük ve bazal oreksin-A düzeyi VKİ ile arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Yapılan diğer çalışmalarda ise oreksin-A düzeyi ve VKİ arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.[104,105]

Literatürde morbid obezite cerrahisinde oreksin düzeyi değişimini inceleyen bildirilmiş tek bir çalışma bulunmaktadır. MV Heinonen ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada morbid obezlere gastrik bant tatbiki uygulanmış; ameliyat öncesinde ve sonrası 1. yılda plazma oreksin-A, leptin düzeyleri incelenmiştir. Leptin düzeyinde belirgin düşme saptanırken oreksin-A düzeyinde ve ayrıca oreksin-A düzeyi ile VKİ arasında anlamlı değişiklik saptanmamış.[64]

Bizim çalışmamızda; kontrol grubuna göre morbid obezlerde oreksin A düzeyi belirgin olarak yüksektir. ($p<0,05$) Ameliyat sonrası kilo kaybı ile birlikte bu düzeylerde anlamlı oranda azalma saptanmıştır. ($p<0,05$) Bu bulgularımız oreksin-A düzeyleri açısından M. V. Heinonen ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumsuzdur. Çalışmamız göstermiştir ki saptanan plazma oreksin A düzeyi ile VKİ arasında anlamlı oranda pozitif korelasyon mevcuttur. ($r:0,659$ ve $p:0,000$) Ayrıca plazma oreksin-A ve leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon ($r:0,463$ ve $p:0,03$) mevcut olmakla birlikte oreksin A ve grelin arasında ise negatif korelasyon ($r:-0,488$ ve $p:0,001$) bulunmaktadır.

İnsülin pankreas dokusundan salgılanan genel anabolizan bir peptittir. Yağ, karbonhidrat ve protein metabolizması üzerine etki göstererek depolanmasını sağlar. Sonuçta kişinin kilo almasına neden olur.[86] Serbest yağ asitlerinin ürünü olan açıl koenzim A ile insülin reseptör aktivasyonu engellenir. Bu nedenle artan kilo alımı ile hücre içinde insüline yanıtızsızlık ortaya çıkar, insülin direnci meydana gelir.[4,87]

Çalışmamızda; morbid obezlerde, glukoz, insülin düzeyi ve insülin direnci kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. ($p<0,05$) Ameliyat sonrası kilo kaybı ile birlikte her üç parametrede de azalma izlenmektedir. ($p<0,05$). Bulgularımız literatürle uyumludur.[99,102]

Yine çalışmamız göstermiştir ki; insülin direnci VKİ'e göre anlamlı düzeyde, pozitif korelasyon olarak değişmektedir. ($r:0,587$ ve $p:0,000$) İnsülin direnci ile plazma grelin düzeyi arasında ($r:-0,17$ ve $p:0,917$); insülin direnci ve plazma oreksin-A düzeyi arasında ($r:0,251$ ve $p:0,118$) anlamlı derecede korelasyon saptanamamış olmasına rağmen insülin

direnci ve plazma leptin düzeyi arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon mevcuttur. (r:0,353 ve p:0,023)

Sonuç olarak; bizim çalışmamız göstermiştir ki morbid obezlerde sağlıklı, normal ağırlıklı bireylerle karşılaştırıldığında plazma grelin düzeyi anlamlı oranda azalmış; plazma leptin, oreksin-A düzeyleri ve insülin direnci anlamlı oranda artmıştır. Morbid obezlere tedavi amaçlı laparoskopik gastrik bant tatbiki uygulandıktan sonra, 1 ay süre zarfında ameliyat öncesi döneme göre tersi yönde düzeyleri değişmektedir. VKİ ile karşılaştırıldığında plazma grelin düzeyi ile arasında negatif; plazma leptin, oreksin-A düzeyi, insülin direnci ile arasında pozitif korelasyon mevcuttur.

Beslenme davranışını belirleyen sistemin bileşenlerinin iyi bilinmesi akılcı ilaç keşfi için zorunlu hale gelmektedir. Obezitede denge, enerji sağlanması ve muhafaza edilmesi; harcanması aleyhine korunmuştur. Bu nedenle beslenme ve enerji sarfı arasındaki dengenin nasıl düzenlendiğinin bilinmesi, sistemin baskılanma yada uyarılma şeklinde iki yönlü idaresini mümkün kılar.

ÖZET

Amaç: Çağımızın önemli sağlık sorunlarından biri olan morbid obezitenin etiopatogenezinde değişik faktörler rol oynasa da, vücut ağırlığını belirleyen enerji dengesinin alım lehine bozulması asıl neden olarak öne sürülmektedir. Bu dengenin sağlanmasında anahtar rolü oynayan hipotalamus ve diğer organlar arası iletişim özel peptitlerle sağlanmaktadır. Bu peptitlerin başında grelin, leptin, oreksin ve insülin gelmektedir. Bu çalışmada amaç; günümüzde morbid obezitenin tedavisinde başarılı bir yöntem olarak kabul edilen laparoskopik gastrik bant tatbikinin, iştah üzerine etkili bu peptitler üzerindeki etkilerini incelemektir.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya morbid obezite (VKİ:48,3±6,7 kg/m²) tanısı ile ameliyat edilen 20 kişilik (12 kadın, 8 erkek) hasta grubu ile vücut ağırlığı normal sınırlarda olan (VKİ:22,6±2,0 kg/m²), sağlıklı 20 kişilik (10 kadın, 10 erkek) kontrol grubu dahil edilmiştir. Hasta grubunda ameliyat öncesi ve sonrası birinci ay sonunda, kontrol grubunda bir kez kan örnekleri alındı. Çalışmadaki parametreler ELİSA yöntemiyle değerlendirildi.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı yaş ve cinsiyet farkı yoktu. (p>0,05) Hasta grubunda uygulanan ameliyat ile birinci ayın sonunda anlamlı kilo kaybı sağlandı. (p<0,05) Plazma grelin düzeyi kontrol grubuna göre morbid obezlerde düşük (p:0,033) olarak saptanırken ameliyat sonrası artmış (p:0,014) olarak saptandı. Leptin ise morbid obezlerde kontrol grubuna göre yüksek (p:0,000) olarak tespit edilirken ameliyat sonrası azalmış (p:0,01) olarak tespit edildi. Oreksin-A morbid obezlerde yüksek (p:0,000) olarak tespit edilirken ameliyat sonrası düşük (p:0,000) olarak tespit edilmiştir. İnsülin direnci ile ilgili sonuçlar, leptin ve oreksin-A ile benzerlik göstermektedir. (sırasıyla p:0,000 ve p:0,008)

Tartışma: Laparoskopik gastrik bant tatbiki, morbid obezite tedavisinde bir ayda anlamlı kilo kaybı sağlar. Hastalarda VKİ'nde azalma ile birlikte iştah üzerine önemli etkilere sahip peptitlerden grelinin düzeyi artar; leptin, oreksin-A, insülin düzeyi ve insülin direnci azalır.

Anahtar kelimeler: Morbid obezite, gastrik bant, grelin, leptin, oreksin-A, insülin direnci

SUMMARY

Purpose: While different factors in etyopathogenesis of morbid obesity, which is most important healty problems of recent times, plays most important role, changing energy balance in favour of intake which determines body weight is suggested as the main reason. The communication between the hypothalamus, which play important role in the maintanace of this balance, and the other organs is provided by special peptides. Grelin, leptin, oreksin ve insulin are the important ones of these peptides. The purpose of this study is to investigate the effects of laparoscopic gastric band applications, a current effective treatment modality for morbid obesity, on peptides which is effective on appetite.

Materials and methods: We studied 20 patients (12 female, 8 male) who were operated for morbid obesity (BMI:48,3±6,7 kg/m²) and 20 normal weighted (BMI:22,6±2,0 kg/m²) and healty persons (10 female, 10 male) for the control group . We take blood samples one time from the control group and two times from the study group (before and one month after the operation). The parameters in the study were evaluated by ELISA method.

Results: There were no statistically meaningful age and sex differences between the control and study groups (p>0,05). By the operation significant weight loss was achieved in the first month (p<0,05). While plasma grelin level was lower in the morbid obesity group when compared with the control group (p:0,033), it increased after the operation (p:0,014). On the other hand while leptin was higher in morbid obesity group than the control group (p:0,000), it decreased after operation (p:0,01). Oreksin-A was measured higher in morbid obesity group (p:0,000) but it was measured lower after the operation (p:0,000). The results of insulin resistance measurements were similar to the leptin and oreksin-A (in order p:0,000 and p:0,008)

Conclusion: Laparoskopik gastric band application provides significant weight loss in morbid obesity treatment in one month. While BMI of the patients decrease, the level of grelin, one of the peptides that have important effects on appetite, increases; leptin, oreksin-A, insulin levels and insulin resistance decrease.

Key Words: Morbid obesity, gastric banding, grelin, leptin, oreksin-A, insulin resistance

KAYNAKLAR

1. Bozboru A. **Şişmanlık Hastalığı**. Genel Cerrahi, Ed. Dr. Kalaycı G, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul 2002; 521-31
2. Okay E, Sayek İ. **Morbid Obesite ve Cerrahi Tedavisi**. Temel Cerrahi, Sayek İ, Güneş Kitapevi, Ankara 2004, 3. Baskı; 1180-90
3. Gültekin H, Şahin S, Budak N. **Beslenme Davranışı: Farmakolojik hedef moleküller**. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2004; 13(1) 77-87
4. Işıldak M, Güven GS, Gürlek A. **Metabolik Sendrom ve İnsulin Direnci**. Hacettepe Tıp Dergisi 2004; 35:96-9
5. Ueno H, Yamaguchi H, Kangawa K, Nakazato M, **Ghrelın: a gastric peptide that regulates food intake and energy homeostasis**. Regul Pept. 2005 Mar 15;126(1-2):11-9
6. Ergün A. **Obezite, Besin alımı ve Vücut ağırlığının kontrolünde Leptin**. Tıp Bilimleri. 1998 cilt 18, sayı 4
7. Gündoğdu AS. **Beslenme bozuklukları**. Cecil Essentials of Medicine Türkçesi, Ed. Tuzcu E, Yüce Yayım, İstanbul 1995, 3. Baskı, 434-8
8. Pauls DL, Towbin KE, Leckman JF, Zahner GE, Cohen DJ. **Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive compulsive disorder**. Evidence supporting a genetic relationship. Arch Gen Psychiatry 1986; 43: 1180-2
9. Fyer AJ. **Anxiety disorder: Genetics**. In Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry 7th Edition, Eds. Sadock BJ et Sadock V A. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia, 2000; 1462
10. Bozboru A. **Morbid Obezite**. Güncel Cerrahi Tedavi, Çev. Edi. Ergüney S, Çiçek Y, Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul, 2001, 6 Baskı, 105-9
11. Yetkin İ. **Obezite**. (www.gutbat.gazi.edu.tr/dersnotu/uploads/obeziteiyetkin.doc)
12. Taşkın M, Apaydın BB, Zengin K, Çarkman S, Çubukcu A. **Vertikal Bant Gastroplasti (VBG) Yöntemi ile Opere Edilmiş Morbid Obezite Olgularımız**. Çağdaş Cerrahi Dergisi 1996; 10 (2): 88-93
13. Taşkın M, Apaydın BB, Zengin K, Yiğitbaşı R, Çubukçu A. **Stoma Ayarlanabilir Silikon Gastrik Bant (SASGB) Yöntemi ile Opere Edilmiş Morbid Obezite Olgularımız**. Çağdaş Cerrahi Dergisi 1996; 10 (3): 138-144
14. Taskin M, Zengin K, Unal E, Sakoglu N. **Conversion of failed vertical banded gastroplasty to open adjustable gastric banding**. Obes Surg. 2001 Dec;11(6):731-4
15. Belachew M, Legrand MJ, Defechereux TH, et all. **Laparoscopic adjustable silicone gastric banding in the treatment of morbid obesity**. A preliminary report. Surg Endosc. 1994 Nov;8(11):1354-6

16. Provost DA. **Laparoscopic adjustable gastric banding: an attractive option.** Surg Clin North Am. 2005 Aug;85(4):789-805
17. Taskin M, Apaydin BB, Zengin K, Taskin U. **Stoma adjustable silicone gastric banding versus vertical banded gastroplasty for the treatment of morbid obesity.** Obes Surg. 1997 Oct;7(5):424-8
18. Taskin M, Zengin K, Apaydin BB, Unal E. **Laparoscopy in Turkish bariatric surgery: initial experience.** Obes Surg. 2000 Jun;10(3):263-5
19. Balsiger BM, Murr MM, Poggio JL, Sarr MG **Bariatric surgery. Surgery for weight control in patients with morbid obesity.** Med Clin North Am. 2000 Mar;84(2):477-89
20. Gentileschi P, Kini S, Catarci M, Gagner M. **Evidence-based medicine: open and laparoscopic bariatric surgery.** Surg Endosc. 2002 May;16(5):736-44
21. Schirmer BD. **Laparoscopic bariatric surgery.** Surg Clin North Am. 2000 Aug; 80(4):1253-67
22. Angrisani L, Alkilani M, Basso N, et al. **Laparoscopic Italian experience with the Lap-Band.** Obes Surg. 2001 Jun;11(3):307-10
23. Melmed S, Kleimberg DL. **The anterior pituitary.** In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. Williams Text-book of Endocrinology. Philadelphia: Saunders; 2003, 219-30
24. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, et al. **A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release.** Science. 1996 Aug 16;273(5277):974-7
25. Guan XM, Yu H, Palyha OC, McKee KK, et al. **Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues.** Brain Res Mol Brain Res. 1997 Aug;48(1):23-9
26. Geloneze B, Tambascia MA, Pilla VF, Geloneze SR, et al. **Ghrelin: a gut-brain hormone: effect of gastric bypass surgery.** Obes Surg. 2003 Feb;13(1):17-22
27. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K, **Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach.** Nature. 1999 Dec 9;402(6762):656-60
28. Kojima M, Hosoda H, Matsuo H, Kangawa K. **Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor.** Trends Endocrinol Metab. 2001 Apr;12(3):118-22
29. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, et al. **The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans.** J Clin Endocrinol Metab. 2002 Jun;87(6):2988
30. Toogoo AA, Torneth MO. **Ghrelin, not just another growth hormone secretagogue.** Clin Endocrinol 2001;55:589-91
31. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, et al. **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 Nov;141(11):4255-61
32. Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, et al. **The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats.** Gastroenterology. 2002 Oct;123(4):1120-8

33. Hataya Y, Akamizu T, Takaya K, Kanamoto N, et al. **A low dose of ghrelin stimulates growth hormone (GH) release synergistically with GH-releasing hormone in humans.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Sep;86(9):4552
34. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, et al. **Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin.** *Gastroenterology.* 2001 Feb;120(2):337-45
35. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, et al. **A role for ghrelin in the central regulation of feeding.** *Nature.* 2001 Jan 11;409(6817):194-8
36. Tschop M, Smiles DL, Heiman ML. **Ghrelin induces adiposity in rodents.** *Nature.* 2000 Oct 19;407(6806):908-13
37. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, et al. **Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Dec;86(12):5992
38. Leonetti F, Silecchia G, Iacobellis G, et al. **Different plasma ghrelin levels after laparoscopic gastric bypass and adjustable gastric banding in morbid obese subjects.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Sep;88(9):4227-31
39. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, et al. **Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers.** *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001 May;280(5):R1483-7
40. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Ikeda Y, et al. **Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure.** *Circulation.* 2001 Sep 18;104(12):1430-5
41. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, et al. **Regulation of the ghrelin gene: growth hormone-releasing hormone upregulates ghrelin mRNA in the pituitary.** *Endocrinology.* 2001 Sep;142(9):4154-7
42. Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N, et al. **Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats.** *Biochem Biophys Res Commun.* 2000 Oct 5;276(3):905-8
43. Muller AF, Janssen JA, Hofland LJ, Lamberts SW, et al. **Blockade of the growth hormone (GH) receptor unmasks rapid GH-releasing peptide-6-mediated tissue-specific insulin resistance.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Feb;86(2):590-3
44. Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, et al. **Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Oct;86(10):5083-6
45. Lee HM, Wang G, Englander EW, Kojima M, Greeley GH Jr. **Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations.** *Endocrinology.* 2002 Jan;143(1):185-90
46. Tschop M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, et al. **Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels.** *J Endocrinol Invest.* 2001 Jun;24(6):RC19-21
47. Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschop M. **Minireview: ghrelin and the regulation of energy balance—a hypothalamic perspective.** *Endocrinology.* 2001 Oct; 142(10):4163–9

48. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, et al. **Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jan;87(1):240-4
49. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Date Y, et al **Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors.** *Circulation.* 2001 Oct 23;104(17):2034-8
50. Yildiz BO, Suchard MA, Wong ML, McCann SM, Licinio J. **Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Jul 13;101(28):10434-9. Epub 2004 Jul 1
51. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. **A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans.** *Diabetes.* 2001 Aug;50(8):1714-9
52. Broglio F, Benso A, Gottero C, Prodam F, et al. **Effects of glucose, free fatty acids or arginine load on the GH-releasing activity of ghrelin in humans.** *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002 Aug;57(2):265-71
53. Toshinai K, Mondal MS, Nakazato M, Date Y, et al. **Upregulation of Ghrelin expression in the stomach upon fasting, insulin-induced hypoglycemia, and leptin administration.** *Biochem Biophys Res Commun.* 2001 Mar;281(5):1220-5
54. Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, et al. **Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity.** *Diabetes.* 2001 Apr;50(4):707-9
55. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, et al **Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery.** *N Engl J Med.* 2002 May 23;346(21):1623-30
56. Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, Wawarta R, et al. **Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa.** *Eur J Endocrinol.* 2001 Nov;145(5):669-73
57. Haqq AM, Farooqi IS, O'Rahilly S, Stadler DD, et al. **Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader-Willi syndrome.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jan;88(1):174-8
58. Gale SM, Castracane D, Mantzoros CS. **Ghrelin and the regulation of energy homeostasis.** *Clinical Laboratory International.* 2003; 27: 12-14
59. Ünal M. **Leptin.** *İst. Tıp Fak. Mecmuası.* 2004; 67:1
60. Zengin K, Taskin M, Sakoglu N, Salihoglu Z, Demiroglu S, Uzun H. **Systemic inflammatory response after laparoscopic and open application of adjustable banding for morbidly obese patients.** *Obes Surg.* 2002 Apr;12(2):276-9
61. Ankarberg LC, Dahlgren J, Carlsson B, Rosberg S, et al. **Leptin levels show diurnal variation throughout puberty in healthy children, and follow a gender-specific pattern.** *Eur J Endocrinol.* 2001 Jul;145(1):43-51
62. Fruhbeck G, Diez-Caballero A, Gomez-Ambrosi J, Gil MJ, et al. **Disruption of the leptin-insulin relationship in obese men 24 hours after laparoscopic adjustable silicone gastric banding.** *Obes Surg.* 2002 Jun;12(3):366-71

63. Uzun H, Zengin K, Taskin M, Aydin S, Simsek G, Dariyerli N. **Changes in leptin, plasminogen activator factor and oxidative stress in morbidly obese patients following open and laparoscopic Swedish adjustable gastric banding.** *Obes Surg.* 2004 May;14(5):659-65
64. Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, Paakkonen M, et al. **Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding.** *Regul Pept.* 2005 Aug 15;130(1-2):7-13
65. Collins S, Kuhn CM, Petro AE, Swick AG, Chrnyk BA, and Surwit RS. **Role of leptin in fat regulation.** *Nature.* 1996 Apr 25;380(6576):677
66. Lau R, Blinn WD, Bonen A, Dyck DJ. **Stimulatory effects of leptin and muscle contraction on fatty acid metabolism are not additive.** *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001 Jul;281(1):E122-9
67. Matyjek R, Herzig KH, Kato S, Zabielski R. **Exogenous leptin inhibits the secretion of pancreatic juice via a duodenal CCK1-vagal-dependent mechanism in anaesthetized rats.** *Regul Pept.* 2003 Jun 15;114(1):15-20
68. Fruhbeck G, Jebb SA, Prentice AM. **Leptin: physiology and pathophysiology.** *Clin Physiol.* 1998 Sep;18(5):399-419
69. Baile CA, Della-Fera MA, Martin RJ. **Regulation of metabolism and body fat mass by leptin.** *Annu Rev Nutr.* 2000;20:105-27
70. Parker EM. **The role of central neuropeptide, neurotransmitter and hormonal systems in the regulation of body weight.** *Neurotransmissions* 1999, 15: 3-11
71. Chiesi M, Huppertz C, Hofbauer KG. **Pharmacotherapy of obesity: targets and perspectives.** *Trends in Pharmacological Sciences* 2001, 22: 247-54
72. Tural Ü. **Oreksinler ve Yeme Davranışının Kontrolü.** *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2000; 10:160-5
73. Lenane MC, Swedo SE, Leonard H, Pauls DL, et al. **Psychiatric disorders in first degree relatives of children and adolescents with obsessive compulsive disorder.** *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1990 May;29(3):407-12
74. Nicolini H, Weissbecker K, Mejia JM, Sanchez de Carmona M. **Family study of obsessive-compulsive disorder in a Mexican population.** *Arch Med Res.* 1993 Summer;24(2):193-8
75. Nestadt G, Samuels J, Riddle M, Bienvenu OJ 3rd, et al. **A family study of obsessive-compulsive disorder.** *Arch Gen Psychiatry.* 2000 Apr;57(4):358-63
76. Smart D, Jerman JC. **The physiology and pharmacology of the orexins.** *Pharmacology & Therapeutics* 2002; 94: 51-61
77. Kukkonen JP, Holmqvist T, Ammoun S, Akerman KE. **Functions of the orexinergic/hypocretineric system.** *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002 Dec;283(6):C1567-91
78. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, et al. **Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior.** *Cell.* 1998 Feb 20;92(4):573-85

79. Dube MG, Kalra SP, Kalra PS. **Food intake elicited by central administration of orexins/hypocretins: identification of hypothalamic sites of action.** Brain Res. 1999 Sep 25;842(2):473-7
80. Yamada H, Okumura T, Motomura W, Kobayashi Y, Kohgo Y. **Inhibition of food intake by central injection of anti-orexin antibody in fasted rats.** Biochem Biophys Res Commun. 2000 Jan 19;267(2):527-31
81. Haynes AC, Jackson B, Chapman H, Tadayyon M, et al. **A selective orexin-1 receptor antagonist reduces food consumption in male and female rats.** Regul Pept. 2000 Dec 22;96(1-2):45-51
82. Edwards CM, Abusnana S, Sunter D, Murphy KG, et al. **The effect of the orexins on food intake: comparison with neuropeptide Y, melanin-concentrating hormone and galanin.** J Endocrinol. 1999 Mar;160(3):R7-12
83. Başaran N. **Tıbbi Genetik Ders Kitabı.** Bilim Teknik Yayınevi, İstanbul 1996; 6. Basım; 298
84. Igarashi N, Tatsumi K, Nakamura A, Sakao S, et al. **Plasma orexin-A levels in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome.** Chest. 2003 Oct;124(4):1381-5
85. Cruz C, Camarena B, King N, Paez F, et al. **Increased prevalence of the seven-repeat variant of the dopamine D4 receptor gene in patients with obsessive-compulsive disorder with tics.** Neurosci Lett. 1997 Aug 1;231(1):1-4
86. Süzer Ö. **İnsülin, oral antidiyabetik ilaçlar ve aldoz redüktaz inhibitörleri.** Farmakolojinin Temelleri. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul 2002; 177-82
87. Shulman GI. **Cellular mechanisms of insulin resistance.** J Clin Invest. 2000 Jul;106(2):171-6
88. Kayaalp SO. **Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.** Hacettepe-Taş, 1998, 8.Baskı, 1241
89. DeFronzo RA. **Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes.** Diabetes Reviews 1998; 177-269
90. Maffei S, Corciulo N, Livieri C, et al. **Waist circumference as a predictor of cardiovascular and metabolic risk factors in obese girls.** Eur J Clin Nutr. 2003 Apr;57(4):566-72
91. Tchernof A, Lamarche B, Prud'Homme D, Nadeau A, et al. **The dense LDL phenotype. Association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men.** Diabetes Care. 1996 Jun;19(6):629-37
92. Banerji MA, Lebowitz J, Chaiken RL, Gordon D, et al. **Relationship of visceral adipose tissue and glucose disposal is independent of sex in black NIDDM subjects.** Am J Physiol. 1997 Aug;273(2 Pt 1):E425-32
93. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. **Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.** Diabetologia. 1985 Jul;28(7):412-9
94. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. **The homeostasis model in the San Antonio Heart Study.** Diabetes Care. 1997 Jul;20(7):1087-92
95. Crampton NA, Izvornikov V, Stubbs RS. **Silastic ring gastric bypass: results in 64 patients.** Obes Surg. 1997 Dec;7(6):489-94

96. Abbasi F, McLaughlin T, Lamendola C, et al. **Fasting remnant lipoprotein cholesterol and triglyceride concentrations are elevated in nondiabetic, insulin-resistant, female volunteers.** *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Nov;84(11):3903-6
97. Brolin RE. **Bariatric surgery and long-term control of morbid obesity.** *JAMA.* 2002 Dec 11;288(22):2793-6
98. Ram E, Vishne T, Diker D, Gal-Ad I, et al. **Impact of gastric banding on plasma ghrelin, growth hormone, cortisol, DHEA and DHEA-S levels.** *Obes Surg.* 2005 Sep;15(8):1118-23
99. Ursula Hanusch-Enserer, Cauza E, Brabant G, Dunky A, et al. **Plasma ghrelin in obesity before and after weight loss after laparoscopic adjustable gastric banding.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jul;89(7):3352-8
100. Langer FB, Reza Hoda MA, Bohdjalian A, Felberbauer FX, et al. **Sleeve gastrectomy and gastric banding: effects on plasma ghrelin levels.** *Obes Surg.* 2005 Aug;15(7):1024-9
101. Mariani LM, Fusco A, Turriziani M, Veneziani A, et al. **Transient increase of plasma ghrelin after laparoscopic adjustable gastric banding in morbid obesity.** *Horm Metab Res.* 2005 Apr;37(4):242-5
102. Nijhuis J, van Dielen FM, Buurman WA, Greve JW. **Ghrelin, leptin and insulin levels after restrictive surgery: a 2-year follow-up study.** *Obes Surg.* 2004 Jun-Jul;14(6):783-7
103. Adam JA, Menheere PP, van Dielen FM, Soeters PB, et al. **Decreased plasma orexin-A levels in obese individuals.** *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002 Feb;26(2):274-6
104. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. **The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness.** *Trends Neurosci.* 2001 Dec;24(12):726-31
105. Busquets X, Barbe F, Barcelo A, de la Pena M, et al. **Decreased plasma levels of orexin-A in sleep apnea.** *Respiration.* 2004 Nov-Dec;71(6):575-9