



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MORBİD OBEZ HASTALARIN
GASTRODUODENAL MUKOZASINDA TRPV1,
GHRELİN VE VIP DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ünal ATAŞ

Antalya, 2018



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MORBİD OBEZ HASTALARIN GASTRODUODENAL MUKOZASINDA TRPV1, GHRELİN VE VIP DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ünal ATAŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Bülent YILDIRIM

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2018

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2333 numaralı proje ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Araştırma görevlisi olarak geçirdiğim ve mesleki hayatım için çok güzel tecrübeler kazandığım Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim süresinde, hafızamdan hiç çıkmayacak güzel anılar biriktirdim. Bu zaman zarfında birikimlerimin, tecrübelerimin ve anılarımın oluşumunda önemli yere sahip, desteklerini ellerinden geldiğince esirgemeyen, başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. M. Ender Terzioğlu ve diğer öğretim üyelerine, tez çalışmamın her aşamasında birikimlerini benimle paylaşan ve yoluma ışık tutan Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Bülent Yıldırım hocama teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmasındaki verilerimin toplanmasına ve çalışılmasına yardımcı olan ayrıca her aşamasında yol gösteren başta, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Nuray Erin ve ekibi ile Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. G. Özlem Elpek ve ekibine, yine verilerimin toplanmasında yardımlarını esirgemeyen Gastroenteroloji Bilim Dalı Endoskopi Ünitesi çalışanlarına teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca hep yanımda olan, desteklerini ve sevgilerini her zaman hissettiğim annem Makbule Ataş, babam Ali Ataş ve gurur duyduğum kardeşlerim Zeynep, Zühal ve Okan Ataş’a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hayat dolu duruşu, yol gösterici fikirleri, sevgi dolu yaklaşımlarıyla her daim yanımda olan, desteğini benden hiç esirgemeyen meslektaşım ve hayat arkadaşım Sayın Dr. Elif Nazlı Serin Ataş’a şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	<u>Sayfa :</u> iv
Şekiller Dizini	vi
Tablolar Dizini	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Obezite	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Etyoloji	6
2.1.4. Patofizyoloji	8
2.1.5. Komplikasyonlar	13
2.1.6. Tedavi	21
2.2. Ghrelin	28
2.3. Vazoaktif İntestinal Peptit (VIP)	30
2.4. TRPV1 ve Kapsaisin	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması	34
3.2. Örneklerin Alınması, Saklanması, Hazırlanması ve Ölçümlerinin Yapılması	34
3.3. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	37
4.1. Demografik Özellikler, Kronik Hastalıklar, Alışkanlıklar	37
4.2. Morbid Obez ve Kontrol Grubunun VIP, Ghrelin ve TRPV1 Açısından Karşılaştırılması	38
4.3. Alt Grup Özelliklerine Göre İstatistiksel Analiz	40
4.4. Biyopsi Yerlerinin Kendi Aralarındaki Analizler	44

5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR	60
7. ÖZET	61
8. ABSTRACT	63
9. KAYNAKLAR	65
10. EKLER	84
Ek 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	84

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AgRP	Agouti İlişkili Peptid
ApoB	Apolipoprotein B
ATP III	Erişkin Tedavi Paneli III
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CART	Kokain-Amfetamin İlişkili Transkript
CBAP	Pozitif Havayolu Basıncı
CCK	Kolesistokinin
CRP	C-Reaktif Protein
DM	Diabetes Mellitus
DPP 4	Dipeptidil Peptidaz 4
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ELİSA	Enzyme-Linked ImmünoSörn-bent Assay
GHS-R	Büyüme Hormonu Sentez Reseptörü
GİS	Gastrointestinal Sistem
GLP-1	Glukagon Like Peptit-1
GOAT	Ghrelin O-Açıltransferaz
GÖR	Gastroözofageal Reflü
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HPL	Hiperlipidemi
HT	Hipertansiyon
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
İBS	İrritabl Bağırsak Hastalığı
KAH	Koroner Arter Hastalığı
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LSG	Laparoskopik Sleeve Gastrektomi
MCH	Melanin Konsantre Edici Hormon
MR	Manyetik Rezonans

MSH	Melanosit Uyarıcı Hormon
NCEP	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NHANES	Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi
NHLBI	Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüsü
NO	Nitrik Oksit
NPY	Nöropeptit Y
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
OSAS	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
Oxm	Oxyntomodilin
POMC	Açlık İnhibe Edici Proopiomelanokortin
PP	Pankreatik Polipeptit
PPAR	Peroksizom Proliferatör-Aktive Edici Reseptör
PPI	Proton Pompa İnhibitörü
PPY	Peptit YY
RAA	Renin Anijotensin Aldosteron
RAAS	Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi
RYGB	Roux-en-Y Gastrik Bypass
SGLT-2	Sodyum Glukoz Co-Transporter-2
SSS	Sempatik Sinir Sistemi
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TOHTA	Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması
TURDEP	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması I-II
TRPV1	Transient Receptor Potential Vanilloid-1
VİP	Vazoaktif İntestinal Peptit
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. İştahı düzenleyen faktörlerin bir kısmı	8
2.2. Leptinin hipotalamustaki etkisi	9



TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Obezitenin sınıflaması ve etnik gruplara göre bel çevresi	4
2.2. Obezitenin etyolojisinde rol alan faktörler	7
2.3. Yağdan ya da sükrozdan zengin bezlenmenin açlık ve tokluk peptitleri üzerine etkileri	12
2.4. Sistemlerde obezite ile ilgili görülebilen patolojiler	14
2.5. Metabolik sendrom tanı kriterleri	15
2.6. Obezite ilişkili hipertansiyon nedenleri	17
2.7. Obezite tedavisine yaklaşım	22
4.1. Grupların yaş ve cinsiyete göre dağılımı	37
4.2. Grupların boy, ağırlık ve VKİ özellikleri	37
4.3. Kronik hastalıklar, bazı ilaç ve sigara kullanımının dağılımı	38
4.4. VIP düzeylerinin karşılaştırılması	39
4.5. Serum ve doku ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması	39
4.6. TRPV1'in mukozadaki hücre düzeyinde boyanmasının karşılaştırılması	39
4.7. Yaş ve cinsiyet gruplarına göre bulgular	41
4.8. Diyabetes mellitus ve hipertansiyon durumlarına göre bulgular	42
4.9. Proton pompa inhibitörü ve sigara kullanımlarına göre bulgular	43
4.10. Tüm olgularda biyopsi yerlerine göre VIP düzeyi karşılaştırması	44
4.11. Hasta grubunda biyopsi yerlerine göre VIP düzeyi karşılaştırması	44

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.12. Hasta grubunda biyopsi yerlerine göre VIP düzeyi karşılaştırması	45
4.13. Tüm olgularda biyopsi yerlerine göre ghrelinle boyanma düzeyi karşılaştırması	45
4.14. Hasta grubunda biyopsi yerlerine göre ghrelinle boyanma düzeyi karşılaştırması	46
4.15. Kontrol grubunda biyopsi yerlerine göre ghrelinle boyanma düzeyi karşılaştırması	47
4.16. Tüm olgularda dokulara ait hücrelerin TRPV1 ile boyanma düzeyleri	48
4.17. Hasta grubunda dokulara ait hücrelerin TRPV1 ile boyanma düzeyleri	49
4.18. Kontrol grubunda dokulara ait hücrelerin TRPV1 ile boyanma düzeyleri	50
4.19. Farklı dokulardaki aynı grup hücrelerin TRPV1 ile boyanma düzeyleri karşılaştırması	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Morbid obezite, yeni yaşam tarzları ile birlikte günümüzde ön plana çıkan, giderek artan önemli hastalıklara yol açıp mortalite ve morbiditeyi attıran bir durumdur. 2014 yılı verilerinde dünyada yaklaşık olarak 600 milyon kişi obezite sınırının [vücut kitle indeksi (VKİ) >30] üstündedir (1). Morbid obezite; hipertansiyon, artmış insülin direnci ve dislipidemi ile birlikte metabolik sendromun bir parçasıdır (1,2). Metabolik sendroma sahip bu kişilerde ek olarak artmış inflamatuvar markerlar ile protrombotik durumlar kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskini de yükseltmiştir (2). Artmış komorbiditeler ile birlikte yaşam konforunu etkilemesi nedeniyle, hastalar farklı arayışlar içerisine girmektedir. Yaşam tarzı değişikliği, diyet ve mevcut bazı farmakolojik yaklaşımlar ile kilolu ve hafif obez bireyler kilo vermeyi başarabilirler de, morbid ve ileri obez bireylerde bu durum daha da zor olabilmektedir. Daha efektif ve uzun dönem kilo kaybı sağlayan bariatrik cerrahiye başvurular ise giderek artmaktadır (3,4). Bu tarz hasta popülasyonunun günümüz yaşantısında giderek artışı, bilimi ve çalışmaları son dönemde bu alanda yoğunlaştırmaktadır. Mevcut tedavi yöntemlerinin çoğu vakada yetersizliği ve birçok cerrahi yöntemin ciddi komplikasyonlara sebep olabilmesi nedeniyle obezite gelişimini önleme veya gelişmiş kişilerde yan etkisi düşük ve sonuçları daha başarılı tedaviler için çalışmalar artmaktadır.

Konuyla ilgili çalışmalarda leptin, ghrelin, nöropeptit Y (NPY), gastrin, kolesistokinin (CCK), glukogan-like peptit-1 (GLP-1) gibi nöropeptit ve hormonlar araştırılmış, obezite ile ilişkili gastrointestinal-santral sinir sistemi aksı anlaşılmaya çalışılmıştır. Bunların arasında en çok araştırılan leptin ve ghrelin, vücudun enerji dengesinde rol oynarlar ve hipotalamusun arkuat nükleusunda etkilidirler (5,6,7). Özellikle mide antrum ile fundusundan sentezlenen ve 28 amino asitten oluşan ghrelin, çalışmalarda en önemli oreksijenik hormon olarak tespit edilmiştir (4,5,6,7). Ghrelin, hipotalamusun arkuat nükleusunu ve vagal siniri uyarak mide boşalmasını ve gastrointestinal sistem motilitesini artırır (5). Lean ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde egzersizin serum ghrelin seviyesini baskıladığı ve bunun sürekli hal alması durumunda kişilerin kilo verdiği saptanmıştır (7). Bazı çalışmalarda ise,

gastrik bypass sonrası kandaki ghrelin seviyesinin ilk haftalardan itibaren baskılandığı ve bu etkinin 2 yıla kadar sürdüğü gösterilmiştir (5,8).

Obezitede, oreksijenik veya oreksijenik olmayan birçok nöropeptit önemli rol oynamaktadır (9). Nöropeptit hedefli kombinasyon ilaçların, gelecekteki obezite tedavisinin bir parçası olacağı düşünülmektedir (9). Bunların arasından vazoadaktif intestinal peptit (VIP), 28 amino asitten oluşup santral ve periferik sinir sisteminden sentezlenen, intestinal sistem fizyolojisinde önemli rol oynayan bir nöropeptittir (10,11). Pankreatik ve gastrointestinal salgıdaki su ve elektrolit miktarını artırır, intestinal düz kaslarda relaksasyon sağlar, mide asit sekresyonunu azaltır (11). Vu ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, VPAC 2 reseptörü ile adiposit dokuda adenilat siklaz stimülasyonu yaparak lipolizi arttırdığı, oreksijenik ve oreksijenik olmayan hormonları etkilediği gösterilmiştir (10). Son dönemlerde yapılan bazı çalışmalarda birçok yeni genin (>20) obezite ilişkisi bulunmuştur (12). Liu ve arkadaşlarının yine bu yönde yaptıkları bir çalışmada 23 genin tamamının VIP yolağını etkilediği ve bu durumun obezite gelişiminde önemli bir rol aldığı görülmüştür (12). VIP iştah/doyum dengesi ile vücut kitle fenotiplemesinde önemlidir ve bu onu gelecekteki obezite tedavileri arasında hedeflerden biri haline getirmektedir (10,12,13).

Biberde bulunan ve acı tat hissine neden olan kapsaisin son yıllarda bazı hayvan çalışmalarında yer almış ve anti-obez ajan olarak bulunmuştur. Adipoz dokudaki etkisi TRPV1 (transient receptor potential vanilloid-1 channels) ile PPAR α - PPAR γ (peroksizom proliferatör-aktive edici reseptör alfa ve gama) üzerindendir ve bu kanal ile enzimler metabolik hemostazda rol oynarlar (14,15). Daha önceki çalışmalarda, metabolik hastalıkların patogeneğinde bir iyon kanalı olan TRPV1'in rolü ortaya çıkartılmıştır (15). Kapsaisin TRPV1 üzerinden özellikle preadiposit ve adiposit hücrelere etki ederek adipogenezisi inhibe ederken, lipoliz ve apoptozisi indükler (14,15). Baskaran ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı çalışmada, yüksek yağlı beslenmenin adipoz dokuda TRPV1 ekspresyonunu azalttığı ve kapsaisin ile beslenmenin ise bu etkiyi antagonize ettiğini gösterilmiştir. TRPV1'e agonistik etkisi ile kapsaisinin, yüksek yağlı diyet ile indüklenen obeziteyi engellediği belirtilmiştir. Aynı çalışmada kapsaisin etkisiyle ekspresyonu artan PPAR α ile lipoliz ve yağ asidi oksidasyonu artarken, PPAR γ ile beyaz yağ

dokusundan termojenik olan kahverengi yağ dokusuna geçişin arttığı da saptanmıştır (15). Henüz sınırlı çalışmalar ışığında olsa da, obezite ile kapsaisin ilişkili yollar arasında bir bağ olduğunu söylemek mümkündür.

Çalışmalardaki mevcut yaklaşım ve bulgular da göz önüne alındığında, bu maddelerin morbid obezite hastalarının gastroduodenal mukozadaki düzeyleri ile klinik etkilerini açıklayabilmeyi amaçladık. Ghrelin daha önce birçok çalışmada kan serum düzeyiyle ele alınmıştır. Biz de çalışmamızda, diğer çalışmalarla korelasyon için bakılacak kan serum düzeyi ile birlikte, Ghrelin'in mukozaki reseptör düzeyine de diğer maddeler ile birlikte bakmak istedik. VIP'in gastrointestinal sistem üzerine etkileri geçmişten beri birçok çalışmada yer alsa da, çoğu obezite çalışmasında kendine küçük yerler bulmuştur. Primer olarak VIP'in obezite üzerine olan etkisini araştıran bazı çalışmalar vardır ancak henüz bu durumu net biçimde ortaya koymak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu kanısındayız. Kapsaisin ve etki mekanizması, günümüzde farklı alanlardaki birçok çalışmada kendisine yer bulmuştur. Bu alanlardan birisi de obezitedir, ancak bu ilişki ön planda çalışmalarda gösterilse de bizlere tedavi boyutunda yol gösterecek net etki yolağı ve sonuçları henüz elde edilememiştir. Biz de bu kapsaisin ilişkili anti-obez yolağına ve ileride oluşabilecek farmakolojik yaklaşıma ışık tutmak istedik.

Tüm bunlar göz önüne alındığında çalışmamızda değerlendirmek istediğimiz obezite ile ilişkisi düşünülen farklı maddelerin, aynı çalışma grubu üzerinden klinik yansımalarını göstermeye çalıştık. Gelecekte obeziteye yönelik farmakolojik ya da cerrahi tedavi stratejisi ve seçeneklerini arttırmak için bu tarz çalışmalara daha fazla ihtiyaç vardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

2.1.1. Tanım

Tanım olarak genellikle vücut ağırlığı artışını ifade etse de, obezite vücutta fazla miktarda yağ dokusunun bulunması durumudur (16,17,18). Ortalama vücut ağırlığına sahip kadınlarda %25-30, erkeklerde %15-20 vücut yağı bulunmaktadır. Vücut yağ oranının belirlenmesinin zor olması nedeniyle obezite, aşırı yağdan ziyade aşırı kilo olarak tanımlanmaktadır (17).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'ndeki Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) ve Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI) vücut ağırlıklarını kategorize edilmesi için, bilimsel dayanağı olan daha net tanımlamalar getirmiştir (19). Bu bağlamda kullanılan en önemli ölçüm kişinin vücut ağırlığının (kilogram olarak), boyun (metre olarak) karesine bölünmesi ile elde edilen vücut kitle indeksi (VKİ)'dir (16,19,20). Diğer bir önemli ölçüm metodu ise, değişik etnik gruplar, kadın ve erkeklerde farklı sınır değerler ile belirlenen bel çevresi ölçümüdür (erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm). Daha nadir olarak bel kalça oranı (erkeklerde >1, kadınlarda >0,85), antropometri (kol kıvrım kalınlığı), BT ve MR kullanılabilmektedir (16,18).

Tablo 2.1. Obezitenin sınıflaması ve etnik gruplara göre bel çevresi (17).

	Vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m ²)	Obezite sınıfı	Etnik grup	Bel çevresi (cm)	
				Erkek	Kadın
Düşük kilolu	< 18.5		ABD	≥ 102	≥ 88
Normal	18.5 – 24.9		Avrupa	≥ 94	≥ 80
Fazla kilolu	25.0 – 29.9		Çin	≥ 90	≥ 80
Obezite	30.0 – 34.9	1	Japon	≥ 85	≥ 90
	35.0 – 39.9	2	Türk	≥ 100*	≥ 90*
Morbid obezite	≥ 40	3	* 2013; TEMD Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Grubu çalışma sonuçları		

2.1.2. Epidemiyoloji

Neredeyse tüm toplumlarda yaygın olarak görülen obezite, küresel bir problem halini almış ve giderek artan sağlık sorunudur. Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi (NHANES) ABD’de 1999-2000 yıllarında yaptığı ve 1976-1980 yılları arasındaki verileri ile karşılaştırdığı çalışmasında, obezite prevalansının %50-70 oranında arttığı ve 20 yaşın üzerindeki Amerikalıların %54’ünün aşırı kilolu, %22,5’inin obez ve yaklaşık %5’inin ise morbid obez olduğu belirtilmiştir (16,17). 2004’de yine Birleşik Devletlerde yapılan başka bir prevalans çalışmasında, 20 yaş üzerinde obezite %32, morbid obezite ise %4,8 olarak bulunmuştur (21). Obezitede artış oranları Avrupa’da ve dünyadaki diğer toplumlarda da benzer ya da yakın bulunmuştur. Örneğin; Büyük Britanya’da erişkin obezite prevalansı 1980-2002 yılları arasında üçe katlanırken, Hollanda’da ise 1976-1997 yılları arasında prevalans oranları erkeklerde %4,9’dan %8,5’e, kadınlarda %6,2’den %9,3’e yükselmiştir (17,21). Çin’de 1989-1997 yılları arasında okul öncesi dönemde çocuklarda bu oran %1,5’den %12,5’a, İngiltere’de ise 1995 ile 2005 yılları arasında 2-15 yaş arası çocuklarda %10,9’dan %18,3’e artış göstermiştir (21,22). Picot J ve arkadaşlarının çalışmasında, 2006 yılında İngiltere’de morbid obezite (VKİ>40) prevalansı ise erkeklerde %1,5 kadınlarda %2,7 olarak bulunmuştur (22).

Ülkemizde ise, TURDEP I-II (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması I-II), TOHTA (Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması), TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) gibi kardiyovasküler riski arttıran kronik hastalıkların prevalansını belirlemek için yapılan çeşitli çalışmalarda, obezite ve metabolik sendrom açısından da değerlendirmeler yapılmıştır. TEKHARF yapılan ilk çalışmalardan olup, 1990 yılı ile yaklaşık 30 yıllık kohort çalışmalarını karşılaştırmış, obezitenin ülkemizde %90 oranında arttığını göstermiştir (23). 1997-1998 yıllarında 24788 kişi ile yapılan TURDEP I çalışmasında, obezite düzeyinin erkeklerde %13,2 kadınlarda %32,9 olduğu bildirilmiştir (24). Sanisoğlu ve arkadaşlarının yine ülkemizde 2000-2002 yıllarında daha fazla merkezde yaptıkları çalışmalarında, obezite oranları kadınlarda %41,3 erkeklerde %21,1 tespit edilmiş ve 30 yaş sonrası obezite oranlarının giderek artmakta ve 50-59 yaşlarında pik seviyeye ulaşmakta olduğu belirtilmiştir (25). TURDEP II çalışması ise 26500 kişinin katılımıyla 2010 yılında yapılmış ve obezite

sıklığı erkeklerde %27, kadınlarda %44 genel toplumda ise %35 olarak bulunmuştur. Obezite prevalansı açısından 12 yıllık süreçte erkeklerde %107, kadınlarda %34 ve totalde %40 artış olduğu saptanmıştır (26). T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı'na göre 2010 yılında obezite prevalansı 15 yaş üzeri erkeklerde %13,2 kadınlarda %21 iken, 2014 yılında bu oranlar erkeklerde %15,3 kadınlarda %24,5'e yükselmiştir. Toplam nüfusa oranlar ise %16,9'dan %19,9'a yükselmiştir (27). 2010 ile 2013 arasında yapılan araştırmalarda obezite dağılımı ülkemizde özellikle Güneydoğu ile Karadeniz bölgelerinde ve ek olarak Akdeniz bölgesindeki erkeklerde fazla görülmüştür (23).

Çalışmalarda tahmini olarak, 2008 yılında 1.4 milyar erişkinin fazla kilolu, 300 milyon kadın ile 200 milyon erkeğin obez olduğu belirtilmiştir. Prevalans olarak bakıldığında, %11 obezite prevalansı ve %35 fazla kilolu prevalansı olduğu görülmüştür (17). Yine 2014 yılı verilerine göre dünyada yaklaşık olarak 600 milyon kişi obezite sınırının üstündedir (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ise, son 30 yılda obez kişi sayısı ikiye katlandığını bildirmiştir (17). Farkındalık yaratılmaya çalışılmasına rağmen, son 5 yıl içerisinde sadece obezite artış hızı bir miktar azaltılabilmektedir (19).

Obezite prevalansı yaş, sosyoekonomik durum, ırka göre farklılıklar gösterir. 20 yaşından 60 yaşına kadar obezite prevalansında artış olurken, sonrasında yaşlarda bu durum azalır. Genç yaşlardaki obezite oranının artması toplumun sağlığını mevcut durumdan daha da kötü etkiler. Sosyoekonomik açıdan bakıldığında ise özellikle kadınlarda görülen, yüksek sosyoekonomik düzeylerde obezite oranlarının daha fazla oluşudur. Irksal farklılığın temelinde yatan nedenin sosyal, kültürel, yapısal, genetik etmenlere bağlı olup olmadığı henüz bilinmemektedir (19). Irk farklılıkları açısından gösterilecek örneklerden biri, ABD'de yapılan çalışmalarda zenci kökenli Amerikalılar ile Meksika kökenli Amerikalılarda obezite artış hızının diğer kişilere göre fazla olmasıdır (19,21).

2.1.3. Etyoloji

Obezitenin yapısal ve kalıtsal yönleri olsa da, çevresel etmenlerden de fazlaca etkilendiği yapılan çalışmalar ve geçmişten günümüze prevalans artışı ile ispatlanmaktadır (19). Özellikle ABD'de görülen obezite artışı, çevresel etmenlerin

önemli bir etken olduğunu göstermekle birlikte, aynı toplumda obeziteye genetik yatkınlığın olduğundan da bahsettirebilir (16,19). Obezite özellikle fazla kalori alımı ve sedanter yaşama bağlanmıştır, ancak bazı çalışmalar obezitenin %40-70 genetik temele dayanmakta olduğunu belirtmiştir. Bu durum ikizlerde yapılan çalışmalarla ispatlansa da, son 10 yıldaki prevelans artışı çevresel etmenlerin daha ön planda olduğunu göstermiştir (18). Obeziteye yapısal ve kalıtsal yatkınlığı olan bireylerde kitle durumunda obezitenin gelişmemesi, bu düşüncüyü destekler niteliktedir (16).

İştah merkezini kontrol altında tutan nörohumoral dengeyi bozan herhangi bir genetik değişiklik obezitenin güçlü bir nedeni olabilmektedir. Bu yönde birçok ispatlanmış özgül mutasyon bulunmaktadır. Cushing hastalığı, hipotiroidi, akromegali, insülinoma, tip 2 diyabetes mellitus gibi bazı endokrin hastalıklar da obezitenin önemli bir nedeni olabilmektedir. (Tablo 2.2.) (28).

Belirtilen faktörler dışında bazı çalışmalardaki deneysel sonuçlarla, uykusuzluk ve enerji dengesini bozan bağırsak florasındaki bazı değişikliklerin de obezite etkeni olabileceği bildirilmiştir (16,18).

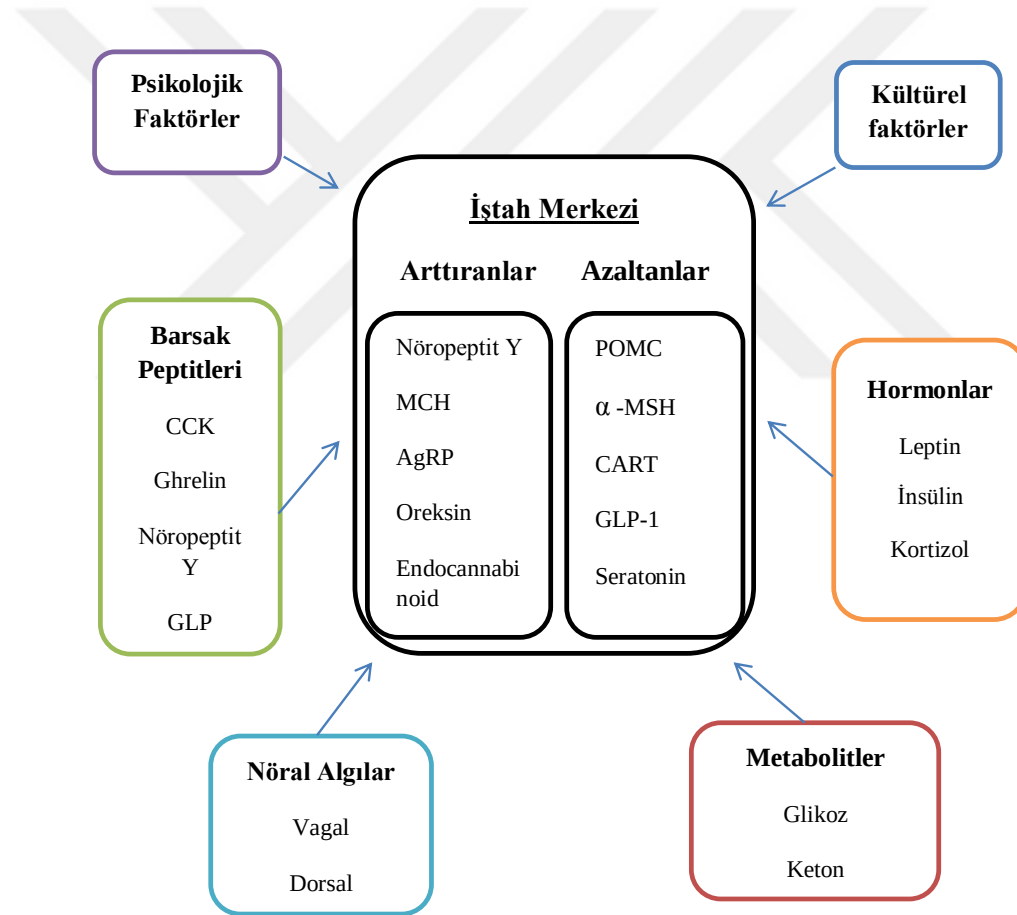
Tablo 2.2. Obezitenin etyolojisinde rol alan faktörler (16,19).

Genetik mutasyonlar (primer) • Lep, POMC, MC4R, AgRP, Fat, PC-1, Tub, TrkB	Sendromlar (primer) • Prader-Willi • Laurence-Monni-Biedl • Cohen • Ahlstorm • Carpenter
Psikolojik nedenler (sekonder) • Blumia nervosa • Depresyon	
Beslenme alışkanlıkları (sekonder) • Hızlı hazır beslenme • Yağdan zengin beslenme	Nörohormonal nedenler (sekonder) • Hipotiroidi • Cushing Sendromu • Polikistik Over Sendromu • Psödohipoparatiroidi • Hipogonadizm • İnsülinoma • Tip 2 Diyabet (hiperinsülinizm) • Büyüme Hormonu eksikliği • Leptin yetersizliği veya reseptör bozuklukları • Hipotalamus bozuklukları • Beyin hasarı ve tümörü
İyatrojenik (sekonder) • Antidepresanlar • Antiepileptikler • Antipsikotikler • Oral kontroseptifler • Glukokortikoidler • Bazı antidiyabetikler (sülfanilüre, tiozolidindion, glinid) • İnsülin • Hipotalamik cerrahi	
Fiziksel inaktivite (sekonder)	

2.1.4. Patofizyoloji

Farklı çalışmalar, vücut ağırlığındaki değişimin enerji alımı ve tüketimi arasındaki dengesizliklerden ortaya çıktığını ve bu durumun hem endokrin hem de nöronal etkenler tarafından düzenlendiğini kanıtlamıştır. Beslenme ile iştah azalır ve enerji tüketimi artar. Ancak aşırı beslenme ve azalmış fiziksel aktivite sonrası dengeleyici mekanizmalar bir noktadan sonra işe yaramaz ve obezite gelişir (16).

Beslenme ve enerji dengesiyle ilgili beyindeki en önemli merkez hipotalamustur. Bu merkez hormonlar, nöral afferentler ve metabolitlerin etkisi altındadır. Hipotalamusun yanı sıra nükleus traktus solitarius ve area postrema tarafından belirlenen iştah, birçok faktörden etkilenir (16,29).

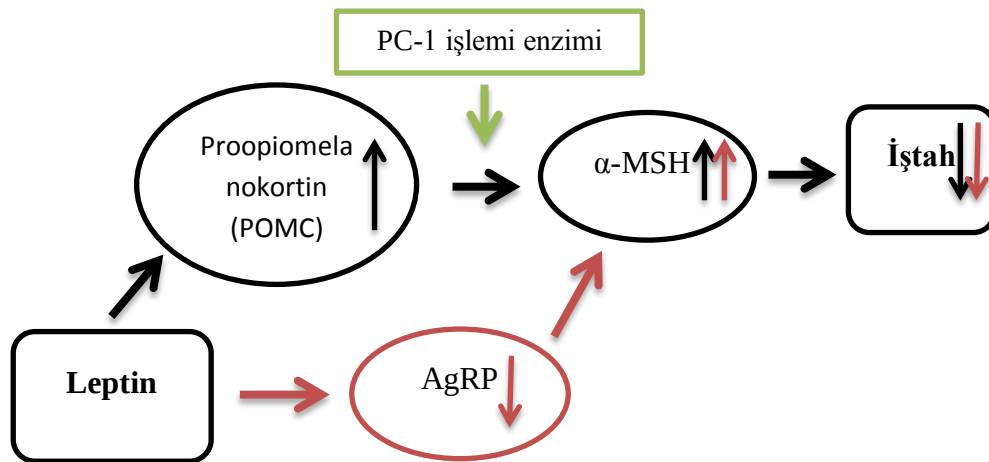


Şekil 2.1. İştahı düzenleyen faktörlerin bir kısmı gösterilmiştir.

Melanin konsantre edici hormon; AgRP, Agouti ilişkili peptid; MSH, Melanin stimüle edici hormon; CART, Kokain ve Amfetamin ilişkili transkript; GLP-1, Glukagon ilişkili peptid; CCK, kolesistokinin

Hipotalamusta üçüncü ventrikül tabanının etrafında bulunan arkuat nükleusda, açlık inhibe edici proopiomelanokortin (POMC) ile kokain-amfetamin ilişkili transkript (CART) salgılayan nöronlar ve açlık stimüle edici nöropeptid-Y (NPY) ile agouti ilişkili peptid (AgRP) salgılayan nöronlar olmak üzere temel iki farklı nöron grubu vardır (29,30). Enerji dengesinde kritik rolleri olan POMC/CART ve NPY/AgRP'nin yanı sıra, gıda alımını arttıran (oreksijenik) ve azaltan (anoreksijenik) diğer maddelerin de bir kısmı etkilerini burada göstermektedirler. Bu nedenle arkuat nükleus enerji dengesinde önemli yere sahiptir (30,31). POMC iştah azaltıcı etkisini prohormon konvertaz 1 işlemci enzimi aracılığıyla öncülü olduğu α -MSH üzerinden yapar. AgRP ise etkisini bu yolağı antagonize ederek, uzun süreli gösterir. NPY ise daha kısa süreli ancak güçlü iştah arttırıcı etki gösterir (16,29,30). İştahı arttırıcı etkisi olan melanin konsantre edici hormon (MCH) ve oreksin (hipokretin) ise Lateral Hipotalamus'da bulunur (31,32). İştahın diğer nöroanatomik noktaları paraventriküler nükleus, ventromedial ve dorsomedial nükleustur. Ek olarak beyin korteks, limbik sistem, vagal ve dorsal sinir sistemi de iştahın santral dengesinde rol oynar (30,31).

Hipotalamus aynı zamanda adipoz doku ve gastrointestinal sistem gibi periferik yerlerden kaynaklı bazı hormonlarında etkisindedir. Adipoz dokudan salınan, 167 amino asitten oluşan leptin POMC düzeyini arttırıp, AgRP düzeyini azaltarak iştahın azalmasını sağlar (33,34). Düşük leptin düzeylerinin yanı sıra leptin kodlayan gen mutasyonları ve leptin reseptör düzeyinde olan bozukluklar obeziteye neden olabilmektedir (35,36,37).



Şekil 2.2. Leptinin hipotalamustaki etkisi (16).

Leptin geni ya da reseptör düzeyinde herhangi bir defekt olmaması durumunda ise aşırı beslenme ile leptin düzeyleri yükselmekte, insülin gibi zamanla leptin direnci de gelişebilmektedir. Obez hastalarda hiperleptinemi ile antropometrik ölçümler arasındaki korelasyon birçok çalışmada gösterilmiştir (37,38). Reseptör düzeyinde gelişen leptin direnci ile birlikte ortaya çıkan hiperleptinemi, pankreas beta hücrelerinden sürekli insülin salınımına neden olur. Bu durum, zamanla gelişen ve tip 2 diyabet ile metabolik sendromun temel nedenlerinden olan insülin direncinin oluşum mekanizmalarından biridir (39,40). Oreksin yine hipotalamusta keşfedilen ve besin alım artışı ile arasındaki ilişkisi gösterilmiş hormonlardan biridir. Ayrıca oreksinin kardiyovasküler, nöroendokrin, uyku düzeni, kan basıncı ve sempatik düzenlemeyle de ilişkisi olduğu hayvan deneylerinde tespit edilmiş, ancak bunu açıklayacak mekanizma henüz tam olarak saptanamamıştır (41).

Gastrointestinal sistemden (GİS) köken almış ve besin alımını etkileyen tanımlanmış birçok peptit ve hormon vardır. Enerji dengesinde önemli yere sahip olan bu maddeler etkilerini hipotalamusta, genellikle de arkuat nükleusta gösterirler. Ghrelin, peptit YY (PYY), pankreatik polipeptit (PP), oxyntomodilin (Oxm), kolesistokinin (CCK), glukagon like peptit (GLP-1) bu konuda önemli rol alan peptit ve hormonlardır (31,42). CCK duodenal ve jejunal I hücrelerinden besin alımına cevaben sekrete edilir. Farklı aminoasit sayılarından kaynaklı, farklı CCK'lar oluşmaktadır ve bunların en önemli görevi besin sindirimi ve emilimine yardımcı olmaktır. Bu görevi, safra kesesi boşaltımını, pankreatik enzim sekresyonunu arttırıp, GİS motilitesini azaltarak yaparlar (7,43). Periferik etkileri dışında CCK, C-fos sentezini sağlar ve bu mediyatör nöronal sistem aracılığıyla nükleus traktus solitarius ile dorsal vagal nükleus üzerinden besin alımını engeller (44,45). CCK'nın serum seviyelerinde düşme ya da reseptör düzeyinde bozukluk olması durumunda obezite geliebileceği belirtilmiştir (46,47). NPY ve PP gibi peptit ailesinden olan PYY, 36 amino asitten oluşur ve intestinal L hücrelerinden salgınır (48,49). PYY, yiyeceklerdeki yağ ile salınımı artan, gastrik boşaltımı yavaşlatan, tokluk hissi yaratan anoreksijenik bir hormondur (50). Ayrıca etkisini oreksijenik hormon olan ghrelin seviyelerini bastırarak ve arkuat nükleustaki NPY reseptörlerini inhibe ederek de gösterir. Batterham ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, obezlerdeki postprandiyal PYY düzeylerinin zayıf kişilere göre daha düşük olduğu bulunmuştur

(49,50,51,52). PP, pankreasın langerhans adacıklarında PP hücrelerinden (diğer adıyla F hücreleri) üretilmekte olup, iştahı baskıladığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (53,54). PP'nin Y4R reseptörü iştah merkezi olarak bilinen arkuat merkezlerde tespit edilmiş ve anoreksijenik etkisi olduğu belirtilmiştir. Kilo artışı ile giden durumlarda plazma PP seviyesi düşükken, anoreksiya nevroza hastalarında yüksek olduğu gösterilmiştir (55,56). GLP-1 intestinal L hücrelerinde ve beyinde proglukagondan üretilir. İnsülin üretimini arttırırken mide boşalmasını azaltarak iştahın azalmasını sağlar (48,53). GLP-1 glukagon sentezini azaltarak portal alanda insülin glukagon oranını arttırır ve karaciğerden glukoz üretimini azaltır. Somatostatin sekresyonunda artış ve vagal uyarıda azalma yaparak GİS motilitesini ve sekresyonlarını daha belirgin şekilde baskılar. Santral etkisini vagal yolağın yanı sıra, mide ve bağırsaklardan gelen uyarıları alan nükleus traktus solitari ve hipotalamustaki interventrikuler alanda göstererek iştahı baskılar (57,58,59). Oxm, GLP-1 gibi proglukagondan posttranslasyonel süreç ile bağırsak ve santral sinir sisteminde üretilir. Postprandiyal yarattığı tokluk hissi GLP-1'den daha fazladır. Santral etkisini ağırlıklı olarak hipotalamusta, özellikle GLP-1 reseptörleri vasıtasıyla ve kısmen de c-fos sentezini arttırarak yapmaktadır (60,61,62). Yağdan ya da sükrözden zengin bezlenmenin açlık ve tokluk peptitleri üzerine etkileri Tablo 2.3'de verilmiştir.

Tablo 2.3. Yağdan ya da sükrozdan zengin bezlenmenin açlık ve tokluk peptitleri üzerine etkileri (43).

	Yağ	Sükroz
Açlık peptitleri		
Hipotalamus;		
NPY	↓ ↑ *	↑
AgRP	↑	---
Oreksin	↑	---
Galanin	↑	---
MCH	---	---
Mide;		
Ghrelin	↓	---
Tokluk peptitleri		
Hipotalamus;		
α -MSH	↓	↑
GİS;		
CCK	---	---
GLP-1	↑	---
PPY	---	---
İnsülin	---	---
Adipoz doku;		
Leptin	↑	---

↑; artış, ↓; azalış, ---; incelenmemiş, *; sature yağ

Leptin gibi adipositlerden salınan adiponektin de glukoz ve lipid metabolizmasında rol alır ve onunda obezite ile arasında ters ilişki vardır. İnsülin direncini azaltan ve kan glukoz seviyesini düşüren bu hormonun eksikliğinde insülin direnci, hiperinsülinemi ve tip 2 diyabet gelişmektedir. Bir oral antidiyabetik olan ve insülin direncini azaltan tiazolidindionların etki mekanizmalarından biri de adiponektin üzerindendir (63,64,65). Adiponektin düzeyi visseral obezitenin artışı ile birlikte gerilemektedir. Hatta tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık gelişmiş obezlerde belirtilen hastalıklar gelişmeyen obezlere göre adiponektin düzeyi daha düşük bulunmuştur. Bazı çalışmalar adiponektinin antiinflamatuvar hormon olduğunu göstermiştir. Çünkü adipoz dokunun artışı ile birlikte meydana gelen inflamatuvar sitokin artışı adiponektinin üretimini baskılamaktadır (66,67). İnsanlarda tam olarak görevi bilinmeyen ve farklı etkileri olduğu düşünülen resistinin ise, fare deneylerinde adiponektinin tersine kan glukoz ve insülin seviyesini arttırıp ve insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir (63,68).

GİS'den salınan hormonlar kadar nöropeptitlerde beslenme, açlık ve tokluk dengesinde önemlidirler. Nöropeptitler GİS sekresyonu, motilitesi ve absorpsiyonunun yanı sıra santral sinir sistemine yaptıkları uyarılar ile iştah ve beslenme davranışlarına etki ederler (10).

2.1.5. Komplikasyonlar

Metabolik fonksiyon bozuklukları ve kronik inflamasyonla giden obezitenin artışı ile birlikte, tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ve obstriktif uyku apne sendromu gibi obezite ilişkili hastalık insidanslarında da artış olmuştur (69). Çocuklar ve genç erişkinlerde görülen artmış obezite prevalansı ile birlikte, kronik hastalıklar daha erken yaşlarda ortaya çıkmakta, bu kişilerde erken mortalite riski daha yüksek olmaktadır (70). Genellikle göz ardı edilse de serebrovasküler hastalık, astım, gastroözofageal reflü, sistemik inflamasyon, immün sistemin defektleri, bazı kanserler ve psikolojik problemler de yadsınamayacak düzeyde obez kişilerde artmıştır.

Tablo 2.4. Sistemlerde obezite ile ilgili görülebilen patolojiler (17).

Kardiyovasküler • Hipertansiyon • Koroner arter hastalığı • Konjestif kalp yetmezliği • Kor pulmonale • Pulmoner emboli • Variköz venler	Endokrin • Metabolik sendrom • Tip 2 diyabetes mellitus • Dislipidemi • Polikistik over sendromu
Solunum • Dispne • Obstrüktif uyku apne sendromu • Hipoventilasyon sendromu • Astım	Gastrointestinal • Gastroözefageal reflü • Kolelitiazis • Herni • Nonalkolik karaciğer yağlanması (NASH)
Kas – İskelet • Hiperürisemi, gut • Osteoartrit • Karpal tünel sendromu	Genitoüriner • Stress inkontinansı • Obezite ilişkili glomerulopati • Erkek hipogonadizmi • Gebelik komplikasyonları
Nörolojik • Serebrovasküler olaylar • Demans • İdiopatik intrakraniyal hipertansiyon	Psikolojik • Depresyon • Sosyal problemler
Cilt • Lenfödem • Stria • Selülit • Akantozis nigrikans • Hidradenitis suppurativa • İntertrigo	Malignite • Kolorektal, Özefagus • Meme • Endometrium • Over • Prostat • Pankreas, Safra kesesi

Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık ve diyabet riski ile birlikte mortalite ve morbiditeyi arttıran; artmış kan basıncı, trigliserid, azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyi, glikoz intoleransı ve santral obezitenin bir arada bulunduğu kompleks bir durumdur. Yükselen obezite oranı, sedanter yaşam tarzı, bazı beslenme alışkanlıkları ve genetik nedenler sendromu giderek yaygın bir hale getirmiştir ve bu durum dünya genelinde epidemik bir problem olmaya başlamıştır (71,72,73). Yıllarca yapılan çalışmalarda metabolik sendromun en temel nedeninin,

insülin direnci ve hiperinsülinemi olduğu gösterilmiştir. Bu durum farklı derecelerde glukoz tolerans bozukluklarına ve oral alınan glukozun farklı kan düzeylerinde bulunmasına neden olmaktadır (74). 2001’de ABD’de, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III) ile belirlenen metabolik sendrom tanı kriterleri 2005’de revize edildi. Bu rehber kardiyovasküler hastalık riski üzerinde durdu ve anormal glisemi kriterlerden biri olmasına rağmen insülin veya glukoz anormalliklerinin kanıtını gerektirmedi (74,75). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2006 yılında metabolik sendrom kriterlerini güncelledi. Santral obezitenin, farklı ırk/etnik gruplar için farklı bel çevresi eşik değerleriyle belirlenmesi bu tanı kriterlerinin önemli noktasını oluşturdu (76).

Tablo 2.5. Metabolik sendrom tanı kriterleri.

ATP III (2005) Tanı Kriterleri	Uluslararası Diyabet Federasyonu Tanı Kriterleri
• Abdominal obezite (E>102, K>88 cm) • Serum TG>150 mg/dl veya yüksek TG nedeniyle ilaç kullanımı • Serum HDL erkek için <40 mg/dl, kadın için <50 mg/dl veya düşük HDL için ilaç kullanımı • Kan basıncı >130/85 mmHg veya hipertansiyon nedeni ile ilaç kullanımı • Açlık plazma glukozu >100 mg/dl veya yüksek glukoz nedeni ile ilaç kullanımı	• Artmış bel çevresi (etnik kökenlere göre belirlenmiş eşik değerlere göre) • Serum TG>150 mg/dl veya yüksek TG nedeniyle ilaç kullanımı • Serum HDL erkek için <40 mg/dl, kadın için <50 mg/dl veya düşük HDL için ilaç kullanımı • Kan basıncı >130/85 mmHg veya hipertansiyon nedeni ile ilaç kullanımı • Açlık plazma glukozu >100 mg/dl veya T2D tanısı almış ya da OGTT ile serum glukozunda yükseklik olması
5 tanı kriterinden 3’ü tanı için yeterli	İlk tanı kriterine ek olarak 2 tanı kriterinin daha olması

Tartışmasız obezite ile birlikte görülen insülin direnci ve hiperinsülinemi, metabolik sendrom ile tip 2 diyabetin en önemli patofizyolojik zeminini oluşturmaktadır ve insülin direnci tek başına tip 2 diyabet gelişimin en güçlü ve bağımsız sebebidir (73). Metabolik sendromu olan, insülin direnci gelişmiş kişilerde beslenme ile birlikte glisemik indeksin arttığı ve bu kişilerde tip 2 diyabet gelişme

riskinin toplumun diğer bireylerine göre daha fazla olduğu bilinmektedir (40,77). Amerika, Avrupa, Meksika, Türk, İran, Çin gibi farklı etnik kökenlerde yapılan 16 kohort çalışma sonucunun bir arada derlendiği meta-analizde, metabolik sendromunun belirgin bir şekilde tip 2 diyabet gelişiminde prediktör faktör olduğu gösterilmiştir (78). Tip 2 diyabetin kendisinin de tek başına mikrovasküler (nefropati, retinopati, nöropati) ve makrovasküler (koroner, periferik, serebral arter) komplikasyonları göz ardı edilememesi gereken bir durumdur (79). Bu komplikasyonların, vasküler hasara yatkınlık yaratan dislipidemi, hipertansiyon, santral obezite, inflamasyon ve oksidatif stres komponentlerini bir arada bulunduran metabolik sendromda daha ciddi ve fazla oranda görülmesi olası bir durumdur.

Obezite ile hipertansiyon arasındaki ilişki 20. yüzyılın başlarından itibaren bilinmektedir ve 1960 yılında Framingham Kalp Cemiyetinin yaptığı çalışma ile bu ilişki gösterilmiştir (80). Yine birçok çalışmada bu ilişkinin yanı sıra, obezite ve hipertansiyonun bir arada olmasıyla artmış kardiyovasküler riskte ispatlanmıştır. Obezlerde gelişen hipertansiyon birçok farklı mekanizma ile oluşmaktadır. Santral etki ile sempatik tonusta artışa neden olan leptin ve oreksinin obezite ilişkili hipertansiyon gelişiminde rolleri olduğu düşünülmektedir (63). Meydana gelen leptin artışı ile birlikte ortaya çıkan insülin direnci ve insülin artışı da, santral tip obezitenin yanı sıra sempatik sinir sistemi aktivasyonuna da neden olmaktadır (81). Gelişen sempatik aktivasyon ve adipositlerden salınan anjiotensinojen, renin-anjiotensin-aldesteron aksını aktifleştirmektedir. Mevcut durum böbrekten sodyum Emilimi arttırarak sodyum duyarlılığı ve retansiyonu yaratmaktadır (82). Ek olarak obez kişilerde, natriüretik peptitler azalır, gelişen uyku apnesi sempatik aktivitenin artışına katkıda bulunur, damar duvarının vazodilatasyon yeteneği azalır ve direnci artar (83). Tüm bunların bir arada net etkisi obezlerde gelişen hipertansiyon olarak karşımıza çıkar (Tablo 2.6.) (84,85). Adipositlerden salınıp obezite ilişkili hipertansiyona neden olan hormon peptit ve sitokinler de Tablo 2.6.'da gösterilmiştir (85,86,87).

Tablo 2.6. Obezite ilişkili hipertansiyon nedenleri.

Mekanizmalar	Adipoz doku ilişkili faktörler
Abdominal (Santral) Obezite • İnsülin direnci (hiperinsülinemi) • Artmış leptin seviyesi Artmış Sempatik Sinir Sistemi (SSS) Aktivasyonu • İnsülin ve leptin artışı • Obstruktif uyku apne sendromu Artmış Renin-Anjiyotensin-Aldosteron (RAA) Sistemi Aktivasyonu • SSS uyarısı ile artmış renin • Artmış dipositlerden anjiyotensin sentezi • Artmış aldosteron üretimi Artmış Böbrekten Sodyum Emilimi • SSS uyarısı • İnsülin • Anjiyotensin ve aldosteron • Azalmış natriüretik peptitler • Böbrek içi kan akımının yeniden dağıtılması Azalmış nitrit oksit (NO) Serbest oksijen radikallerinde artış	• Leptin* • Anjiyotensin 1 ve 2 • Aldosteron • Renin • Endotelin • Resistin* • İnterlökin 6a* • Tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α)* • Esterleştirilmemiş ya da diğer serbest yağ asitleri • Adiponektin düzeyinde azalma *Yağ dokusu içindeki aktive makrofajlar tarafından da üretilenler.

İnsülin direnci, hiperinsülinemi ve hipertrigliseridemi arasındaki ilişki yaklaşık 30 yılı aşkın süredir biliniyor. Terry ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, bel-kalça çevresi ile serum trigliserid ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) arasında pozitif, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) arasında negatif korelasyon saptamışlardır (88). Obezlerdeki dislipideminin en önemli nedeni olarak insülin direnci ve hiperinsülinemi gösterilmiştir (73). Ancak lipid ve lipoprotein metabolizmasını etkileyecek birçok faktör vardır. Obezlerin adipoz dokularından salınan ya da besinlerle alınan serbest yağ asitleri, hiperinsülineminin de etkisi ile karaciğerden çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), apolipoprotein B (ApoB) ve trigliserid sekresyonunu artırır. Aynı nedenler ve mekanizmalar HDL'nin de düşmesine neden olur (73,89). Yağ asitleri dışında yine adipoz dokuyu ilgilendiren, TNF- α sekresyon artışı ve adiponektin sentezinde azalma gibi durumlar da benzer etkilerde

bulunmaktadır. Adiponektinin eksikliği, VLDL ve trigliserid katabolizmasının azalmasına ve düzeylerinin artışına neden olmaktadır (90).

Obezite ilişkili artan aterosklerozis kardiyovasküler ölümlerin artışına neden olmaktadır (91,92). Değişen kan basıncı, kan glukoz seviyeleri, lipit/lipoprotein metabolizması ve sistemik inflamasyonun yanı sıra adipoz dokudan salınan faktörler de damar duvarındaki endotel hücrelerini, arteriyal kas hücrelerini ve makrofajları etkilemektedir (93,94). Gelişen obezite ile birlikte damar duvarında meydana gelen endotelial fonksiyon bozukluğu, artmış vazokonstriktör yanıt ve yenilenme yeteneğinin azalması gibi durumlar kardiyovasküler hastalık gelişimine kadar ilerlemektedir (95). Damar duvarındaki bu bozukluklara metabolik sendrom komponentleri dışında, oluşan oksidatif stres ve dokulardan salınan inflamatuvar faktörler de katkı sağlamaktadır (96). Hem klinik hem de hayvansal çalışmalarda, farklı sinyal yollarının bu duruma neden olduğu gösterilmiştir. Serbest oksijen radikallerinin artışı, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu, proinflamatuvar/immün sistem sinyallerinin artışı ve nitrik oksit (NO) biyoyararlanım ile aktivitesinin azalması ispatlanmış bazı etkenlerdir (86,97,98,99). Adipoz dokudan salınan metabolitler (serbest yağ asitleri), sitokinler (IL-6, TNF- α), ve hormonlar (leptin, resistin, anjiyotensin, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI), azalmış adiponektin salınımı) direk damar duvarını etkilemekle birlikte, karaciğer kaynaklı lipoproteinleri, pıhtılaşma faktörlerini ve sistemik inflamatuvar faktörleri de artırır. Bu durum damar duvarında lipit ve pıhtı birikimine, adezyon molekülleri, inflamatuvar sitokin üretimi, oksidatif stres artışına ve vazokonstriksiyona neden olup, ateroskleroz gelişiminde rol oynar. Tüm adipoz dokular benzer etkilere sahip olsa da, portal dolaşımda etkisi daha fazla olan visseral yağ dokunun aterojenik etkisi periferik ve subkütanöz yağ dokuya göre daha fazladır (94). Visseral yağ doku ve abdominal subkütanöz yağ doku volümleri ile kardiyovasküler risk arasındaki bu ilişki, Pou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da gösterilmiştir (100). Sonuç olarak obezite ile birlikte kardiyovasküler risk faktörlerinin bir arada bulunması ve bahsedilen mekanizmaların damar duvarında hasara neden olması, perifer ve koroner arter hastalığı ile serebrovasküler hastalıkların gelişimine zemin hazırlamaktadır.

Obezitenin, vasküler hasar yaratması nedeni ile beklendiği gibi serebrovasküler olay (iskemik ve hemorajik) riskini arttırdığı yapılan çalışmalarla da ispatlanmıştır

(101,102). En önemli nedeni obezitenin çeşitli vasküler hasar yaratabilecek hipertaniyon, dislipidemi (yüksek trigliserid, düşük HDL kolesterol), diyabet, uyku apnesi gibi durumları bir arada bulundurmasıdır. Ek olarak obezite ile artmış protrombotik ve inflamatuvar süreç de bu vasküler hasara katkıda bulunmaktadır (103). 35 yaş üstünde 5398 kişinin 10 yıl takip edildiği prospektif kohort çalışması ile, 1361 kişinin dahil edildiği retrospektif bir çalışma, metabolik sendrom ile serebrovasküler olay arasındaki ilişkiyi gösteren örnek çalışmalardır (104,105). Farklı bakış açısıyla yapılmış prospektif bir çalışmada ise serebrovasküler olay geçirmiş 1087 kişi 5 yıl boyunca takip edilmiş, metabolik sendrom ve/veya diyabete sahip olanlar ile olmayanlar arasında rekürrens riski benzer bulunmuştur (106).

Günümüzde yaygın bir hal alan obstrüktif uyku apne sendromunun (OSAS) gelişmesindeki en önemli risk faktörü obezitedir. Obezite ile OSAS birlikte kardiyovasküler hastalık riskini de katlamaktadırlar (69,107). OSAS'ta uyku sırasında dakikada 5 ile 100 arasında değişen, hipoksi ve takiben reoksijenasyon periyodları meydana gelir. Bu durum kemoreseptörleri uyarır ve hipertansiyon ile sempatik sinir sistemi aktivasyonuna neden olur (108,109). Hızlı gelişen OSAS ve hipoksi durumlarında nokturnal akut kardiyovasküler olaylar gelişirken, kronik olarak yavaş gelişen OSAS durumunda zamanla vasküler dirençte artış kan basıncının otonomik düzenlenmesinde bozulma ve kardiyovasküler olay gelişimi görülmektedir (110,111).

Yapılan çalışmalarda gastroözofageal reflü (GÖR) ile obezite arasındaki ilişki net bir şekilde ortaya konulmuştur (112,113). Alt özofagus sfinkter basıncında düşme, gevşeme sıklığında artış, hiyatal herni ve özofageal motor bozuklukların prevalanslarında artış, karın içi basıncında yükselme ve mide uyumunun obezlerde bozulması gibi farklı mekanizmalar ile bu durum açıklanmıştır (114,115,116).

Obezitenin astım prevelansında da artışa neden olduğu yine birçok çalışmada gösterilmiştir. 2006 yılında 333,102 kişi ile yapılmış bir meta-analizde, obezitenin neredeyse astım oranını ikiye katladığı belirtilmiştir (117). Obezitenin gelişiminde büyük rol oynayan düşük kalite diyet (yağdan zengin, sebze ve meyveden fakir beslenme), azalmış egzersiz adipoz doku artışında önemli yerlere sahiptir. Tüm bunlar aynı zamanda multifaktöryel temeli olan obezite-astım ilişkisinin de nedenlerini oluşturmaktadır (118). Adipoz dokudan salınan leptin, adiponektin ve IL-

6, TNF- α gibi sitokinlerin salınımı, T helper-1 (Th-1) aracılıklı inflamasyonunun yanı sıra nörofil sayısında da artışa neden olmaktadır. Artan bu inflamatuvar süreç havayollarını da etkilemektedir ve astımı olan obez bireylerin bronşlarındaki nötrofilik inflamasyonu açıklayıcı nedenleri oluşturmaktadır (119,120). Yüksek yağlı diyet astım riskini arttırmaktadır (121). Bu durumu destekler nitelikte, aşırı yağlı beslenme ile tükürükte nötrofil sayısının ve hava yollarındaki hücrelerden TLR-4 salınımının arttığı gösterilmiştir (122). Havayolu inflamasyonu ve bronş aşırı duyarlılığa neden olan oksidatif stres, obezite ve astımda artmıştır (123). Bunun yanı sıra antioksidan özellikteki sebze ve meyveden fakir beslenme aradaki dengeyi daha da fazla bozmakta ve astım gelişimine katkıda bulunmaktadır (124). Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, fiziksel aktivitenin bronkoalveolar IL-4, IL-5 ve eozinofili azalttığı IL-10'u arttırdığı gösterilmiştir (125). Akciğer fonksiyonları ve astım kontrolünde önemli yere sahip olan fiziksel aktiviteden, çoğu obez birey uzak durmaktadır (126,127).

Birçok mental ve psikiyatrik problem, obez bireylerde genel popülasyona göre daha fazla görülmektedir (128). Ancak yapılan çalışmalarda obezlerde en fazla görülen psikiyatrik rahatsızlığın depresyon olduğu bildirilmiştir (129,130,131). Yapılan bir meta-analizde obez bireylerde depresyonun 1,5 kat, başka bir meta-analizde ise anksiyetenin 1,4 kat fazla görüldüğü saptanmıştır (132,133). Çalışmalar yine obez bireylerde, şizofreninin 3,4 kat ve bipolar bozukluğun 1,7 kat daha fazla gelişme riskinin olduğu belirtilmiştir (134,135). Farklı bir bakış açısından bakılacak olursa, psikiyatrik hastalarda fizyolojik stres, fiziksel inaktivite ve kötü beslenme alışkanlıkları normal popülasyona göre daha fazladır (136,137). Aynı zamanda bu hastalarda kullanılan farmakolojik ajanların çoğu kilo artışına neden olmaktadır. Tüm bunlar göz önüne alındığında psikiyatrik problemleri olan kişilerde obezite gelişme riski normal topluma göre artmıştır. 2017'de hastanede yatan psikiyatri hastaları arasında yapılan bir çalışmada, metabolik sendrom en sık depresif hastalıklarla, sonrasında bipolar bozukluklarla birlikte görülmüş. Farmakolojik ajanlardan ise en fazla risk ikinci kuşak anti psikotikler olarak belirtilmiş (136). Sonuç olarak içiçe geçmiş olan ve zemininde birçok faktör barındıran psikiyatrik problemler ve obezite ilişkisi günümüzde artarak devam etmektedir.

Obezitenin bağırsaklarda yaptığı etkiler için bazı çalışmalar yapılmıştır. İrritabl bağırsak hastalığının (İBS) obezite ile arttığı belirtilmiş ve bu durum beslenme farkı, inflamasyonun artışı, bağırsak florasında değişiklik, alkolik olmayan karaciğer yağlanması gelişimi, stres, anksiyete ve depresyonun fazla olması gibi birçok faktöre bağlanmıştır. İBS'ye bağlı karın ağrısı obezite cerrahisi sonrası bile kalıcı olabilmektedir (138). Ponemone ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, adipoz dokudan salınan leptin ve adiponektinin bağırsaklardaki inflamatuvar süreç ve immün düzenleme üzerinde ciddi etkileri olduğu gösterilmiştir (66).

Kronik inflamasyon ve metabolik disfonksiyonlarla giden obezite, enfeksiyonlara karşı immün yanıtı da etkilemektedir. Peridontal enfeksiyon, influenza, bakteriyel pnömoni, nazokomiyal ve cerrahi enfeksiyon gibi bazı enfeksiyon hastalıklarının insidansı obezite ile artmıştır (139). Obezitenin T hücre miktarını dolaşımda azalttığı, IL-2 reseptörü ve IFN-gama üretimi gibi fonksiyonlarını bozduğu gösterilmiştir (140). Obezlerdeki bozulmuş immün yanıt nedeni ile de aşı yanıtları bu kişilerde etkilenmiştir (141).

Obez bireylerde bazı kanser türlerinin de arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Özofagus, kolorektal, pankreas, safra kesesine ek olarak erkeklerde prostat, kadınlarda meme, endometrium, over kanserleri obeziteyle riski artan başlıca kanserlerdir (17,19).

2.1.6. Tedavi

Yapılan çalışmalarda kilo vermenin, başta diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler olmak üzere tüm obezite komplikasyonlarının düzelmesinde ne denli etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber, kilo kaybıyla mortalitede bir azalma olduğunu gösteren randomize çalışma henüz bulunmamasına rağmen, gözlemsel ve diğer çalışmalarda aşırı kilolu ve obez yetişkinlerde kilo kaybının mortaliteyi azalttığına dair kanıtlar bulunmaktadır (142). Tüm tedavi seçeneklerinin primer amaçlarından biri metabolik sendromun yönetimi ile aterosklerotik vasküler problemlerin azaltılmasıdır. Ancak metabolik sendroma sahip ve serebrovasküler olay geçirmiş birinin tedavi stratejisini belirleyen bir rehber henüz oluşturulamamıştır (103). Birçok çalışma kilo vermenin kardiyovasküler risk belirteçleri üzerine olumlu etkilerini göstermiştir (143). Bahsedilecek yaklaşımlar

obezitenin direkt tedavisini gösterse de gelişen komplikasyonlara özgü tedavi seçenekleri unutulmamalıdır. Örneğin; OSAS tedavisinde devamlı pozitif havayolu basıncı (CBAP) uzun zamandır kullanılmaktadır ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için önemli bir yaklaşımdır (107). Astım için inhaler tedaviler, GÖR için proton pompa inhibitörleri ve davranış değişiklikleri, mental ve psikiyatrik problemler için uzman görüşü ve farmakolojik yaklaşımlar, oluşan komplikasyonların semptomatik yaklaşımlarına diğer örneklerdir. Obezitenin tedavisiyle komplikasyonların çoğu ciddi düzeylerde gerileyebilmekte ve kişilerin yaşam kalitesinde artış sağlanabilmektedir.

Yaşam tarzı değişiklikleri, diyet, fiziksel aktivite veya egzersizler tedavinin köşe taşlarını oluştursa da medikal, endoskopik ya da cerrahi seçenekler gözardı edilememektedir (144). Obezitenin tedavi yaklaşımını diyet, egzersiz, davranış tedavisi, medikal ve cerrahi tedavi olarak temelde beşe ayırabiliriz (145).

Tablo 2.7. Obezite tedavisine yaklaşım.

Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	Çok yüksek risk
VKİ:25-29,9 kg/m ²	VKİ:30-34,9 kg/m ²	VKİ:35-39,9 kg/m ²	VKİ:>40 kg/m ²
.Diyet .Fiziksel aktivite .Davranış değişikliği	.Diyet .Fiziksel aktivite .Davranış değişikliği .Farmakolojik tedavi (seçilmiş hastalara)	.Diyet .Fiziksel aktivite .Davranış değişikliği .Farmakolojik tedavi .Cerrahi tedavi (seçilmiş hastalara)	.Diyet .Fiziksel aktivite .Davranış değişikliği .Farmakolojik tedavi .Cerrahi tedavi

Kilo kaybının en önemli kısmı kişinin aldığı enerjiden fazlasını yakması ve diyetle alınan enerjinin azaltılmasıdır. Düşük kalorili diyetler kadınlar için 1200-1500 kcal/gün, erkekler için 1500-1800 kcal/gündür. Obezilere düşük kalorili diyetler önerilmesi ve bu kişilerde günlük 500-1000 kalori alımının azaltılması uzun dönemde yavaş ancak istikrarlı bir kilo kaybı sağlar (146,147).

Günlük enerji tüketimini arttırmak için fiziksel aktif olmak gerekmektedir. Bu durum illa planlanmış spor/egzersiz olarak algılanmamalı, günlük yaşantıda kısa mesafelere yürüyerek gidilmesi, asansör yerine merdiven kullanılması gibi her türlü fizik aktivite önemli olmaktadır. “National Institutes of Health” haftada 0,5-1 kilogram vermeyi güvenli ve etkili bulmaktadır ve bunu sağlamak için 500-1000

kcal/gün'lük negatif enerji dengesine ihtiyaç vardır. Bu enerji dengesini tek başına diyetle sağlamak zor iken, egzersiz ve fiziksel aktivite desteği gerekmektedir. Metabolik sendromun komponentleri olan kan basıncını ve trigliserid seviyesini düşürür, HDL seviyesini yükseltir, glukoz toleransını geliştirir, ayrıca C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar göstergelerin azalmasını sağlar (148). Egzersiz, kilo kaybını sağlamaktan bağımsız olarak, metabolik, respiratuar ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerinde olumlu etkilere sahiptir (149).

Obezitede davranışsal yaklaşım her türlü tedavinin yanında gerekli bir durumdur. Yeme ve egzersiz davranışlarının vücut ağırlığına göre ayarlanması ve mevcut duruma neden olan alışkanlıklar ile çevresel etmenlerin modifiye edilmesi, iki temel davranışsal yaklaşımdır. Davranışsal tedavi diyet ve egzersizin uzun dönem istikrarlı etkinliği için gerekli bir durumdur. Yaşam tarzı ve davranışsal değişiklikler, neredeyse başlangıç kilosunun %10'unun kaybedilmesi ve koruması için etkilidir (150,151).

VKİ>30 kg/m² ya da VKİ 27–29 kg/m² arasında olup, komorbiditeye sahip olan bireylere, diyet, egzersiz ve davranışsal değişiklikler ile yeterince kilo veremiyorlarsa farmakolojik tedavi eklenmelidir (28). İlaç tedavisinin rolü, etkililik, kötüye kullanma potansiyeli, yan etkiler ve maliyet ile ilgili endişeler yüzünden sorgulanmaktadır (152).

Farmakolojik tedavi hedefleri:

1. Kişiyi normal kiloya döndürmesini beklemek biraz hayalciliktir. Tedaviye başlanmadan önce hasta ile verilecek ideal kilo miktarı açısından fikir birliği yapmak süreç için kolaylaştırıcı bir faktördür.
2. İlaç tedavisinin ilk ayında 2 kilogram vermesi, üç-altı ay içinde kilosunun %5'ini kaybetmesi başarı olarak görülür. Aksi halde ilaç kesilmelidir. Bir ilacın başarısı, sağladığı kilo kaybı miktarı ve azalttığı risk faktörlerine göre belirlenir. Bu durumun sağlanması tedavinin devamı açısından önemli bir durumdur.
3. Farmakolojik tedavi ve davranış değişiklikleri ile birlikte %10-15 arasında kilo kaybı iyi yanıt %15 ve üzeri kilo kaybı çok iyi yanıt olarak değerlendirilir. Bu durumda kişinin kan basıncında ve lipit profilinde düzelme, insülin duyarlılığında artış, diyabette düzelme, kardiyovasküler

riskinde ve mortalite oranında azalma beklenir (153). Bununla birlikte, bir ilaç genel faydalarını azaltabilecek yan etkilere neden olabilir.

4. Verilecek ilaçlar hakkında yapılan çalışmaların süreleri göz önüne alınmalıdır. Çalışmalardan daha uzun süre kullanılması için hastaya bilgi verilmeli ve onayı alınmalıdır. Örneğin orlistat için yapılan çalışmanın süresi 4 yıldır.
5. İlaçlar kür sağlayıcı değildirler. Maksimum etkinliğe ulaştığında kilo kaybı durur ve plato çizer, hatta ilaç kesildiğinde tekrar kilo alımı olur.
6. Diyabeti, kardiyovasküler hastalığı, depresyonu ya da davranışsal bozukluğu olan hastalarda kullanılacak ilaç seçimlerinde dikkatli olunmalıdır. Mümkünse kilo artışı sağlayacak bir ilacın yerine varsa alternatifi değerlendirilmelidir (152).

Hastalarda kullanılmak üzere farmakolojik seçenekler, orlistat, lorcaserin, kombine phentermine-uzatılmış serbest bırakıcı topiramet (bir kapsülde), kombine bupropion-naltrekson (uzun süreli salınan tablette), liraglutid ile eksenatid (günlük enjeksiyon), phentermine, benzphetamine, fendimetrazin ve diethylpropiondur (28). Bu seçeneklerden orlistat, etkinliği ve uzun vadeli güvenlik kaydı nedeniyle genellikle başlangıç terapisi olarak tercih edilmektedir. Ancak, hoş olmayan gastrointestinal yan etkiler obezite tedavisinde orlistat kullanımını sınırlayabilir ve bu ilaca başlamadan önce hastaların yan etkileri hakkında dikkatli bir şekilde bilgilendirilmesi gerekir (154). Lorcaserin, orlistat ile benzer etkinliğe sahiptir ancak bu ilacın orlistat kadar uzun dönem çalışması yoktur. Hem orlistat hem de lorcaserin diyabet, hipertansiyon veya dislipidemi eşlik eden obezlerde kullanılabilirler (155,156), Liraglutid ve eksenatid günlük enjeksiyonla uygulanır ve obezitesi olan tip 2 diyabet hastalarının tedavisinde kullanılırlar (157,158). Orlistat ve lorcaserine göre daha etkin olan kombine phentermine-uzatılmış serbest bırakıcı topirametin, yan etkilerinin daha fazla olması, hipertansiyon ve koroner arter hastalığında verilmemesi dezavantajlarıdır. Bupropion-naltrekson kombinasyonun ise etkisi orlistat ve lorcaserin ile benzerdir, ancak bunun da yan etkisi fazladır. Phentermine, benzphetamine, phendimetrazine ve diethylpropion sadece kısa süreli kullanım için onaylanmıştır, daha fazla yan etkiye sahiptirler ve istismar için potansiyeldirler, o

yüzden kullanımları pek yaygın değildir (152,156). Farmakolojik tedavi özetle orlistat ile sınırlıdır ve beraberinde diyet ve davranışsal değişiklik ile birlikte kilo kaybı bir yılda ancak ortalama 5,8 kg olmaktadır (154).

Diyabet tedavisi için tercih edilen metformin kilo aldırılmazken genellikle vermeye yardımcıdır (159). Eksenatid, liraglutid, sodyum glukoz co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri olan gliflozinler kilo kaybı sağlarken, dipeptidil peptidaz 4 (DPP 4) inhibitörleri olan gliptinler kilo açısından nötrlerdir. Ayrıca diyabetli hastalarda yine sık kullanılan sülfanilüreler, glinidler, tiazolidindionlar (glitazonlar), ve insülinler ise kilo artışı sağlamaktadırlar (152,160).

Obezitede, oreksijenik veya oreksijenik olmayan birçok nöropeptit önemli rol oynamaktadır. Nöropeptitler, nörotransmitterlere göre daha büyük boyuttadırlar ve reseptörlerine daha fazla afinite gösterebilen, yüksek reseptör seçiciliğine yol açabilen fazla sayıda reseptör tanıma bölgelerine sahiptirler. Kırk yılı aşkın süredir etkileri araştırılan ve tedavi hedefleri olarak düşünülen nöropeptitler üzerinden henüz farmakolojik bir ajan geliştirilememiştir. Nöropeptit hedefli kombinasyon ilaçların, hala gelecekteki obezite tedavisinin bir parçası olacağı düşünülmektedir (13).

Endoskopik bariatrik yaklaşımlar günümüzde mevcut olan tedavi seçenekleridir. İki farklı balon sistemi (Orbera intragastrik balon, ReShape birleşik çift balon sistemleri) ve aspirasyon sistemi (Aspire Bariatrics Aspire Assist) endoskopik seçeneklerdendir. Ancak bu müdahalelerin yanı sıra kişilerin diyet uyumu, yaşam tarzında değişiklikler, fiziksel aktivitelerinde artış gerekmektedir. Bu tedavinin uygulanmasından önce sekonder obezite nedenlerinin ekartasyonu ve varsa tedavi edilmesi, hiatal herni ve daha önce geçirilmiş intestinal cerrahi gibi kontrendikasyon oluşturacak durumların olmaması gerekmektedir. İntragastrik balon, etkisini mide kapasitesini azaltmasının yanı sıra mekanik etkiyle çıkan vagal uyarılara ve mide içeriğinin geç boşalması ile oluşan hormonal değişikliklere neden olarak da gösterir. Ancak etkisi yine de bariatrik cerrahi kadar belirgin değildir (161,162). 15 çalışmanın ele alındığı 3698 hasta içeren bir meta-analizde, endoskopik bariatrik yaklaşımda bulunulan hastalarda, kilogram olarak ortalama 14 kilogram ve VKİ olarak ortalama 5,7 kg/m² düşme tespit edilmiştir. Benzer dönemde Dumonceau ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da diğer çalışmalardaki gibi benzer sonuçlar elde edilmiştir (162,163). Bu işlemlerin en önemli dezavantajları

uzun vadeli kullanımları yoktur ve genellikle altı ay kadar kullanıldıktan tekrar sonra endoskopik olarak çıkartılırlar. Kalıcı tedavi için beklenen cerrahiye kadar zaman kazanma ve bir miktar kilo kaybı ile operasyon komplikasyonunu azaltabilmek amacıyla kullanılabilirler.

İleri obez, diyet, egzersiz, yaşam tarzı değişikliği ve farmakolojik tedavilere rağmen $VKİ > 40 \text{ kg/m}^2$ olanlar, $VKİ 35-39,9 \text{ kg/m}^2$ arasında iken kontrolsüz tip 2 diyabeti olanlar ve kontrol altına alınamayan morbid obez hastalar için bariatrik cerrahi en etkili tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir (164). Kullanılan cerrahi prosedürün türüne bakılmaksızın bariatrik yaklaşımlar, cerrahi olmayan müdahalelerle karşılaştırıldığında, kilo kaybı sonuçlarında ve obezite ile ilişkili komorbiditelerin iyileşmesinde daha etkilidirler (22,165,166,167). Gastrik bypass cerrahisinden sonra uzun vade de toplam mortalite ile birlikte, diyabet, kalp rahatsızlığı ve kansere bağlı ölümler de önemli ölçüde azalmaktadır (168,169). Bu durumu göstermek için yapılan uzun dönem randomize çalışmalar henüz sonuçlanmasa da, uzun süreli sağkalım ile ilişkili olduğuna dair biriken gözlemsel kanıtlar vardır (170). Kilo kaybı için hangi yaklaşım kullanılırsa kullanılsın, kilo kaybı sağlanan her durumda mortalite oranlarında düşme sağlanmıştır. Bu durum tek başına bariatrik cerrahi sonrası dönemde takip edilen hastalarda da gösterilmiştir. Yıllar boyunca obezite için birçok farklı cerrahi seçenek denenmiş ancak bunların çoğu ciddi komplikasyonları nedeni ile terk edilmiştir. Son yıllara bakacak olursak, birkaç adet başarılı olduğu düşünülen cerrahi seçenek modellerine devam edilebilmektedir ve bunların da kullanımları giderek yaygınlaşmaktadır (171). Jejunoileal bypass, ayarlanabilir gastrik bant, vertikal bant gastropласти, Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB), duodenal switch ile biliopankreatik diversiyon ve laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG) bunların başlıcalarıdır (172). Laparoskopik RYGB ve LSG son dönemlerde yaygın olarak tercih edilen cerrahi seçenek modelleridir (173). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, başarılı kilo kaybı sağlamanın yanı sıra yan etki profilinin diğer cerrahi seçeneklere göre daha az olduğunun gösterilmesi LSG'yi en çok tercih edilen cerrahi seçeneğe dönüştürmüştür (174). Paluszkievicz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, etkinlik, erken ve geç komplikasyonlar açısından RYGB ve LSG arasında fark bulunmasa da,

kolay ve hızlı uygulanabilirliğinin yanında daha az travmatik olması LSG'yi RYGB'dan daha cazip kılmıştır (175).

Bariatrik cerrahiler, hastaların büyük çoğunluğunun başarılı bir sonuç elde etmesine ve daha önce bahsedilen faydaların birçoğuna katkıda bulunmasına rağmen, postoperatif komplikasyonlar açısından halen önemli bir riske sahiptir. Yara yeri enfeksiyonu, derin ven trombozu, pulmoner emboli, pnömoni, miyokard infarktüsü, bağırsak obstrüksiyonu, dumping sendromu, ülser, kanama, fistül, kaçak, peritonit, insizyonel herni, perforasyon, port ve tüpe ait mekanik problemler, özofageal dilatasyon, akut gastrik poş genişlemesi, sepsis ve çoklu organ yetmezliği ön planda sayılabilecek komplikasyonlardır (176). Farklı cerrahi modellerinde komplikasyon seçeneklerinin ve görülme oranlarının değişken olabileceği unutulmamalıdır. Yapılacak cerrahi seçeneğe göre hasta yeterince değerlendirilmeli ve bu konularda bilgilendirilmelidir.

Bariatrik cerrahilerin en önemli etkisi mide kapasitesini azaltarak kalori malabsorbsiyonunu artırmak iken, yapılan klinik ve deneysel çalışmalar bu durumun tek etki mekanizması olmadığını göstermektedir. Bariatrik cerrahiye tolerans gelişiminin düşük olması, kilo kaybının uzun vadede devam etmesi, enerji ve glukoz dengesinde önemli rol oynayan gastrointestinal nöro-humoral dengenin ve etkilerinin de cerrahilerle değiştiğini düşündürmektedir (4,177,178). Farklı anatomik değişikliklere neden olan cerrahi modellerin, kilo kaybına farklı etki mekanizmaları ile neden olduklarını anlamak güç değildir. Son dönemde çok sık tercih edilmeye başlanan LSG modelinin, mide kapasitesini azaltmasının yanında mukoza miktarını da eksilterek humoral dengeyi etkilemesi bu duruma bir örnektir. Peterli ve arkadaşları bu durumu destekleyen bir çalışma yapmışlar ve LSG sonrası ghrelin seviyelerini RYGB sonrasına göre daha düşük bulmuşlardır (179). Gastrik mukozada sekrete edilen ghrelin ile birlikte adipoz dokudan salınan leptinin, LSG operasyonu sonrası bir yıllık süreçte düşük kaldığı gösterilmiştir (4). Postprandiyal iştahı sınırlandıran ve tokluk hissi yaratan PYY düzeylerinin postoperatif dönemde arttığı gösterilmiştir (180). PYY ile birlikte yine tokluk hissi yaratan, gastrik boşalmayı yavaşlatan ve kilo kaybı sağlayan GLP-1 düzeylerinin de postoperatif dönemde arttığı belirtilmiştir (179). Farklı bir yaklaşımla yapılan başka çalışmalarda LGBP ve LSG sonrası tat / koku değişiklikler gösterilmiş ve bu durumun da kilo kaybının

devamlılığında rol oynadığı belirtilmiştir (181,182). Bahsedilen mekanizmalar, şimdilik bariatrik cerrahi sonrası kilo kaybının sadece gıda alımını kısıtlayan anatomik değişikliklerle olmadığını gösteren ön kanıtlardır. Ancak postoperatif nöro-humoral değişikliklerin bunlarla sınırlı olmadığı düşünülmektedir.

Tüm bunların ışığında, obezitenin patofizyolojisinde keşfedilebilecek yeni faktör ya da yolakların, mevcut tedavilerin tercih sıralamasını etkileyebileceği ve daha da önemlisi yeni tedavi seçeneklerine zemin hazırlayabileceği düşüncesiyle çalışmamızı planladık. Keşfedilebilecek bu yeni faktör ve yolakların, daha önce anlatılan ve kısıtlı yere sahip olan farmakolojik tedavilerin önünü açabilecek bir umut olarak görmekteyiz. Başarılı ve güvenli farmakolojik bir yaklaşım, majör komplikasyonları ve hatta mortalitesi olan cerrahiye ciddi bir alternatif olarak şu anki seçenekler arasında bulunmamaktadır. Bu tarz yaklaşım ve çalışmaların böyle bir tedavinin önünü açabileceği bu tarz hastaların gidişatını önemli ölçüde etkileyebileceği düşüncesindeyiz. Bu bağlamda morbid obez hastalar ile normal VKİ'ye sahip bireyler karşılaştırılmıştır ancak bu karşılaştırma diğer birçok çalışmadan farklı olarak gastrik ve duodenal mukoza düzeylerinde yapılmıştır. Çalışmamızda, daha önce defalarca çalışmalara serum düzeyiyle konu olmuş ghrelinin yanı sıra kapsaisin reseptörü olan TRPV1, VIP'e mukozal yüzeylerde bakılmıştır.

2.2. Ghrelin

Özellikle mide antrum ile fundusundan sentezlenen ve 28 amino asitten oluşan ghrelin, çalışmalarda en önemli oreksijenik hormon olarak tespit edilmiştir (6,7). Açlıkta ve yemek bekleme sırasında pik yapan ghrelin, primer olarak mide dışında küçük miktarlarda hipotalamus, hipofiz, böbrek ve plasentadan da salınır. Ghrelinin kendisinin keşfinden önce hipofizde büyüme hormonu sentezinde görev alan reseptörü keşfedilmiştir. Büyüme hormonu sentez reseptörü (GHS-R) olarak adlandırılan bu reseptör hipofiz dışında hipotalamus, kalp ve adipoz dokularda saptanmıştır. Ghrelin hipotalamusta GHS-R'yi aktive ederek burada bulunan ve iştahı artıran NPY/AgRP nöron grubunu uyarır. Yağ oksidasyonunu azaltarak yağ doku miktarını artırır. Gastrik boşalma ve motiliteyi lokal etkisinin beraberinde santral etkisiyle de artırır. Ek olarak laktotrop, kortikotrop uyarımı,

gastroenteropankreatik fonksiyonları belirleme gibi farklı santral ve periferik etkileri de bulunur (63). Arttırdığı büyüme hormonu sekresyonu ile dokularda besin birikimini artırır. Lokal etkisiyle gastrik asit sekresyonunu ve gastrik motiliteyi artırarak sindirime yardımcı olur (6). Ghrelin O-açıltransferaz (GOAT) enzimi ile asetillenmiş formuna dönüştürülen ghrelinin %10'u asetile olarak fonksiyone halde bulunurken, %90'ı nonfoksiyone olarak düşünülen asetillenmemiş formda bulunur (7). Gastrik mukozal dokuda ghrelinin yanı sıra GOAT düzeyi ve aktivasyonunun da obezite gelişiminde etkin olduğunu düşünülmekte, ancak henüz bu yönde yeterli çalışma bulunmamaktadır (6). Yapılan çalışmalarla ghrelinin postprandiyal dönemdeki düzeyine bakılarak obeziteyle ilişkisi araştırılmıştır. Beslenme sırasında alınan karbonhidratların yağa göre ghrelin düzeyinde daha fazla baskılanma yarattığı gösterilmiştir. Obezler ile normal kilolu bireylerin postprandiyal dönemlerdeki ghrelin seviyeleri takip edildiğinde, alınan besin ne olursa olsun obezlerdeki ghrelinin baskılanmasının yetersiz olduğu tespit edilmiştir. Obezlerdeki ghrelinin bazal seviyeleri normal bireylere göre düşük olmasına rağmen postprandiyal cevabın yetersiz olması besin alımına devam edilmesinde ve obezite gelişiminde temel patofizyolojik olay olarak görülmüştür (183,184,185,186). Cinsiyetler arasında yapılan karşılaştırmalarda ise nadiren birkaç çalışma dışında ghrelin düzeyinde anlamlı fark bulunamamıştır (186).

Obezitenin tedavisinde ghrelin önemli bir yere sahiptir ve kullanılan seçenekler ile ghrelin arasındaki ilişkilere bakılmıştır. Yapılan bir meta-analizde egzersizin ghrelin seviyesini baskıladığı ve bunun sürekli hal alması durumunda kişilerin kilo verdiği saptanmıştır (7). Bariatrik cerrahiler arasında olan ve daha sık kullanılmaya başlanan LSG sonrası uzun vadede ghrelin düşüklüğü saptanmıştır. Saptanan bu değişiklik operasyonla birlikte gastrik yüzey alanının ciddi düzeyde azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle LGS'nin diğer cerrahi seçeneklere göre ghrelin düzeyinde daha belirgin düşüş sağlaması beklenen bir durumdur (4,5). Birinci yılın sonuna kadar düşük seyreden ghrelin seviyelerinde sonradan artış olabilmektedir. Ghrelinin bir süre sonra eski seviyelerine ulaştığı bildirilse de, bu durumu eskisinden farklı kılan en önemli özellik postprandiyal ghrelin seviyelerinde meydana gelen iyi baskılanmadır (179).

2.3. Vazoaktif İntestinal Peptit (VİP)

VİP, 28 amino asitten oluşup santral, periferik ve enterik sinir sisteminde nörotransmitter ve nöro-hormon olarak rol oynayan bir nöropeptittir. İlk olarak GİS’de (domuz bağırsağında) tespit edilen ve glukagon/sekretin ailesine mensup olan VİP, santral sinir sistemi ve akciğerde de sentezlenmekte olup, eşit afinitede bağlandığı G proteinine bağlı VPAC1 ve VPAC2 reseptörleri üzerinden etkisini gösterir. Bu reseptör aracılığıyla hücre içi CAMP düzeyinde artış sağlanır (10,187,188). GİS’de mukozal elektrolit/iyon ve sıvı geçişi, pankreas ve gastrik asit sekresyonu, gastrik ve intestinal motilite, vazodilatasyon, sfinkter gevşemesi, hipofizden prolaktin salınımı, adrenalden katekolamin salınımı, hemodinamik denge, nöronal uyarılabilirlik, mukozal inflamatuvar olaylar ve immün yanıtın düzenlemesi gibi önemli görev yerleri vardır (10,189). VİP’in tüm bu belirtilen etkileri için sayısız çalışmalar yapılmış ve yapılmakta iken, obeziteyle olan ilişkisi de son dönemlerde ele alınan bir durumdur. Obeziteye etkisi farklı yollardan olduğu düşünülmekte ve şimdilik dört temel mekanizmaya bağlanmaktadır (12). Pankreastaki endokrin fonksiyonlara parasempatik aktivite aracılığıyla etki ederek enerji metabolizması ve vücut yağ dengesi üzerinde etkileri bulunur (190). İştah merkezi olarak bilinen hipotalamusu etkileyerek iştah ve enerji dengesinde rol oynar (191). Yine santral etki ile psikomotor davranışları etkiler, lökomotor davranışlarda yavaşlamaya neden olur ve yağ dokusunda artış sağlar (192). Ayrıca vücudun sirkadiyen ritmini ve senkronizasyonunu düzenler, beslenme davranışını ve doğal olarak da yağ birikimini etkiler (193).

GİS’te submukozal ve myenterik pleksuslardan salınan ve enterik hücre fonksiyonlarından etkilenen VİP, intestinal glukoneogenez aktivitesi üzerinde güçlü etkilere sahiptir (188). Pankreastan glukoz bağımlı insülin sekresyonunu arttırırken, yine pankreasta glukagon sentezi artışına da sebep olduğu gösterilmiştir. Glukoz metabolizmasında önemli yere sahip olan VİP farklı dokularda farklı etki mekanizmalarına ve sonuçlara sahiptir (194). O yüzden bu denge üzerinde orkestra şefi gibi dengeleyici ve düzenleyici görev aldığı düşünülmektedir. Genel olarak VİP-VPAC1 yolağı, immün sistem ve inflamatuvar cevabı düzenler ancak bunun yanında tip 2 diyabette görülen inflamatuvar cevap ve insülin sekresyonunun regülatörü olarak da rol oynadığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada farklı genotiplere sahip VPAC1

reseptörünün tip 2 diyabet ile birlikte dislipidemi, inflamatuvar süreç ve sonuç olarak da kardiyovasküler hastalıklar üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir. Ancak tüm mekanizmaların tam olarak anlaşılması ve net etkilerin ortaya konması için daha fazla sayıda hastanın olduğu çoklu randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (190). Santral sinir sisteminde, VPAC1 ve VPAC2 reseptörleri farklı fakat tamamlayıcı bir dağılıma sahiptir. VPAC1R mRNA esas olarak serebral korteks ve hipokampusta eksprese edilirken, VPAC2R mRNA ise yüksek oranda talamus, hipotalamus, orta beyinde, beyin sapında ve amigdala orta çekirdeğinde eksprese edilir. İştah ve enerji dengesinin merkezi olan hipotalamusta VIP ve VPAC2 reseptörü yüksek oranda suprakiazmatik çekirdekte bulunurken, daha düşük oranlarda paraventriküler, dorsomedial hipotalamik, arkuat ve supraoptik nükleuslarda bulunur (187,191,195). Vu J ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada, VIP'i genetik olarak bulundurmeyen farelerde ilerleyen yaşla birlikte azalmış yağ kütlesi ve artmış yağsız kütle ile önemli ölçüde azalmış vücut ağırlığının meydana geldiği, vücut kompozisyonunun değiştiği gösterilmiştir. VIP'in oreksijenik ve anoreksijenik hormonlar üzerinde dengeleyici ve düzenleyici rolü olduğu, ayrıca VPAC 2 reseptörü ile adiposit dokuda adenilat siklaz stimülasyonu yaparak lipolizi arttırdığı belirtilmiştir (10). Hipofizer adenilat siklaz aktivatör protein ile benzer etkiye sahip VIP'in intraserebroventriküler veya intraperitoneal enjeksiyonuyla gıda alımının inhibe olduğu birçok farklı hayvan deneyinde gösterilmiştir. Bu çalışmalarda VIP, diğer çalışmaların aksine anoreksijenik madde olarak gösterilmiştir (191,192,196). Yine bu yönde Ghourab ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VIP'in santralde anoreksijenik etkisi, düşük dozda bile hipotalamik α MSH salınımı ve meydana gelen POMC ekspresyonu artışıyla açıklanmıştır. NPY, AgRP veya CART üzerinde önemli bir etkisi olmadığı belirtilmiştir (191). Son dönemlerde bazı çalışmalarda birçok yeni genin (>20) obezite ilişkisi bulunmuş ve yapılan bir çalışmada 23 genin tamamının VIP yolağını etkilediği ve bu durumun obezite gelişiminde önemli bir rol aldığı düşünülmüştür (12). VIP iştah/doyum ile vücut kitle fenotiplemesinde önemlidir ve bu onu gelecekteki obezite tedavileri arasında hedeflerden biri haline getirmektedir. Ancak VIP'in obezite üzerine olan etkisi ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlara varılmıştır. Obezite üzerine tam olarak

hangi mekanizma üzerinden, ne yönde etki ettiğini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.4. TRPV1 ve Kapsaisin

Biberlerin acı lezzetinden sorumlu başlıca bileşen kapsaisindir. Bu doğal yollarla ortaya çıkan tahriş edici madde, ilk olarak 1816'da Christian Friedrich Bucholz tarafından saf olmayan biçimde izole edilmiştir. Elde ettiği bu bileşiği 'kapsisin' olarak adlandırsa da, 1876'da Thresh, hemen hemen saf haliyle çıkarmış ve onu 'kapsaisin' olarak yeniden adlandırmıştır. Bileşiğin en saf formu, 1898'de Mickle tarafından izole edilmiştir. Nelson ilk önce ampirik formülünü çözmüş ve 1919'da kısmi bir kimyasal yapı ortaya çıkarmıştır. Bileşiğin son olarak orijinal sentezi, Spath ve Darling tarafından 1930'da bildirilmiştir. O zamandan beri, kapsaikinoid olarak sınıflandırılan kapsaisine benzer çeşitli bileşikler izole edilmiştir. Bu bileşiklerin mantar, mikrop ve otobur saldırılarına karşı savunma maddesi olarak bitki tarafından sentezlendiğine inanılmaktadır (197). Dihidro-kapsaisin, nordihidro-kapsaisin, homokapsaisin ve homodihidro-kapsaisin kapsaisinle birlikte doğal olarak bulunan kapsaikinoidlerdir (198). Bu kapsaikinoidler, analjezik, anti-kanser, anti-inflamatuvar, antioksidan ve anti-obezite aktiviteleri de dahil olmak üzere çoklu farmakolojik ve fizyolojik etkiler uygularlar. Bu nedenle, kapsaikinoidlerin ağrı kesici, kanser önleme ve kilo verme gibi klinikte potansiyel değerleri vardır (197,199,200). Kapsaisin içeren merhemler / kremler, kronik nöropatik ağrı bozukluklarını gidermek için onlarca yıl kullanılmışlardır (197). Kapsaisinin ağrı üretiminin yanında termogenik etkileri de bulunmaktadır. Özellikle neden olduğu sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile beraber katekolaminlerin salınımını ve kan basıncını arttırmaktadır. Aynı mekanizmayla termogeneze üzerinde de etkili olduğunu ve iştahı azalttığını belirten çalışmalar olmuştur (201,202). Sempatik sistem aktivasyonunu baskılayan beta blokörler ile termogenezin azalması bu bulguları desteklemektedir (203). Janssens ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda kapsaisinin, yağ oksidasyonu ve güçlü bir negatif enerji dengesi sağladığı gösterilmiştir. Bununla birlikte doygunluğu kısmen arttırarak aşırı yemeyi önleme eğiliminde olduğu belirtilmiştir (198,204). Kapsaisinin adipoz dokudaki etkisi TRPV1 (transient receptor potential vanilloid-1 channels) ile PPAR α

- PPAR γ (peroksizom proliferatör-aktif edici reseptör alfa ve gama) üzerindendir. Bu kanal ile enzimler metabolik hemostazda rol oynarlar. Kapsaisin TRPV1 üzerinden özellikle preadiposit ve adiposit hücrelere etki ederek adipogenezini inhibe ederken, lipoliz ve apoptozisi indükler. PPAR γ ile de beyaz yağ dokusundan termojenik olan kahverengi yağ dokusuna geçişi arttırmaktadır (15). TRPV1 üzerinden kapsaisin ve diğer kapsinoidler arttırdıkları sempatik aktivasyon aracılığıyla kahverengi yağ dokusunu uyarırlar. Bu uyarı sonucu termogenezin yanı sıra lipid oksidasyonunda artış meydana gelir (205). Kapsaisin'in artmış tahriş, hoş olmayan sıcaklık hissi ve nosiseptif aktivitesi nedeniyle mutfakta baharat veya ilaç olarak kullanılması sınırlı olmuştur. Bu durum, daha verimli, tolere edilebilen ve istenmeyen yan etkiler olmaksızın keskin olmayan analoglarının araştırılmasına yol açmıştır (197). Kapsaisinin enerji dengesiyle olan ilişkisi, son yıllarda bazı hayvan çalışmalarında anti-obez ajan olarak denenmesine neden olmuştur. Kapsaisin içerikli mikrokapsüller verilen farelerde obezite gelişiminin daha az olduğu belirtilmiştir (206,207). Baboota ve arkadaşları çalışmalarında, kapsaisinin TRPV1 üzerinden yaptığı etkilerin yanı sıra GİS florasına etkisi üzerinden obezite ile ilişkisine de bakmışlardır. Aynı çalışmada preadipositten adiposite dönüşüm sonrası TRPV1 ekspresyonunun düştüğü görülmüştür (208). Kapsaisinin birçok çalışmada gösterilen obezite üzerine olan bu olumlu etkisi, ilişkili yolları kullanan farklı maddelerin de keşfi için hazırlanan çalışmalara yol açmıştır (209). Kapsaisin ve etki yolları, obeziteyi engelleyici veya tedavi edici bazı terapötik yaklaşımlara farklı bir boyut kazandırabilir. Biz de benzer bir düşünceyle obez kişilerin gastrointestinal sistem mukozasında TRPV1'in yerini belirlemek istedik. Daha önceki yapılan çalışmalardan farklı olarak adiposit dokudan ziyade gastroduodenal mukozada görevli hücreler üzerinde TRPV1'i araştırdık.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Endoskopi Ünitesinde, obezite cerrahisi öncesi preoperatif değerlendirme veya başka bir endikasyonla biyopsileri alınmış VKİ>40 kg/m² olan 46 olgu ve herhangi bir endikasyonla yönlendirilmiş ve biyopsileri alınmış, dışlama kriterlerine sahip olmayan VKİ 18-25 kg/m² arasında olan 20 olgu çalışmamıza alındı. Üst GİS kanama endikasyonu ile işlem yapılanlar, aktif peptik ülser endoskopi raporu olanlar, işlem dönemi aktif inflamatuvar/enfeksiyöz durumu olanlar, malignite öyküsü olanlar, daha önce üst gastrointestinal sistem cerrahisi geçirenler ve istenilen vücut kitle indeksi aralıklarında olmayanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya uygun olgulara ulaşarak demografik özellikleri, alkol ve sigara tüketimleri, kronik hastalıkları ve sürekli kullandıkları ilaçları sorgulandı.

Etik Kurul izni Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 07.09.2016 tarihinde alındı. Hasta ve kontrol grubundaki katılımcılara araştırmayla ilgili bilgi verildi ve yazılı onam alındı (Ek-1).

3.2. Örneklerin Alınması, Saklanması, Hazırlanması ve Ölçümlerinin Yapılması

Özellikleri uygun olan ve ulaşılan hastalardan en az 12 saatlik açlık sonrası alınan kan serum örnekleri, ghrelin düzeyleri çalışılması için 4 saat içerisinde laboratuvara ulaştırıldı. 2500 devirde 3 dakika santrifüj edilerek -80°C'de muhafaza edildi.

Serum örneklerinden alınan 50 µl'de Elabscience Human Ghrelin ELİSA (Enzyme-Linked ImmünoSörn-bent Assay) Kit (catno: E-EL-H1919) kullanılarak ghrelin miktarları pikogram/mililitre (pg/ml) olarak ölçüldü. -80°C'den çıkartılan biyopsi dokuları ise hassas teraziyle tek tek tartıldı. Tekrar ependorf tüplerine alınan dokulara PBS (Fosfat Tamponlu İzotonik) eklendi ve 9000 devirde 4 dakika santrifüj edilen dokuların yıkamaları yapıldı. Üzerindeki PBS atıldıktan sonra yerine %2'lik asetik asit eklendi ve fiziksel olarak dokular parçalandı. 95°C'de 10 dakika

bekletilerek 1. ekstraksiyonlar elde edildi. 1. ekstraksiyon sıvıları başka ependorfa alındıktan sonra dokunun üzerine tekrar %2'lik asetik asit eklendi. 95°C'de 50 dakika bekletilerek 2. ekstraksiyon sıvıları elde edildi. Elde edilen ekstraksiyonlardan her birinden 25 µl olmak üzere toplamda 50 µl alındı. Bu 50 µl'de Elabscience Human VIP ELİSA Kit (catno: E-EL-H2155) kullanılarak VIP miktarları pikogram/gram doku (pg/gr) olarak ölçüldü.

İmmünohistokimyasal boyamalar için her bir olguya ait fundus, antrum ve duodenum örnekleri 4 mikron kalınlığında pozitif şarjlı tek lam üzerine hazırlandı. Hazırlanan bu doku preparatları kısmen deparafinize edildikten sonra cihaza yerleştirildi. Protokole uygun şekilde, tavşan poliklonal Anti-VR1 antikoru (Abcam catno: ab111973) ve fare monoklonal Anti-Ghrelin antikoru (Abcam catno: ab57222) kullanılarak örnekler boyandı. Boyama işlemi yaklaşık 2-2,5 saat sürdü ve ardından boyanmış preparatlar, dereceli alkol ve ksilen solüsyonlarıyla muamele edildikten sonra entellan damlatılıp lamelle kapatıldı. Analizler ışık mikroskopunda deneyimli patolog tarafından yapıldı.

Ghrelin antikoru ile boyanmanın değerlendirilmesi fundus antrum ve duodenum dokularının genel incelemelerine göre yapılırken, Anti-VR1 antikoru ile değerlendirme bu doku gruplarındaki hücre tiplerine göre ayrı ayrı yapıldı. Dokuların değerlendirilmesinde, yoğunluk ve lokalizasyon için 4 kademeli (0-negatif, 1-zayıf, 2-orta ve 3-güçlü boyama yoğunluğu) immünreaktivite skalası kullanıldı. Yoğunluğun yanında lekelenme alanı da yüzdesel skala olarak derecelendirildi; (lekelenmiş alan yok; 0, %25 'in altında; 1, %25-49 arasında; 2, %50-74 arasında; 3, %75'in üzerinde; 4). İmmünreaktivite skoru: immünreaktivite skalası x yüzdesel skala şeklinde hesaplandı ve analizlerde elde edilen bu immünreaktivite skorları kullanıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 17.0 paket programında analiz edildi. Sürekli değişkenler normal dağılım açısından örneklem sayısına göre Kolmogorov-Smirnov veya Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Nominal ve dikotom veriler frekans (yüzde), ordinal veriler ve sürekli değişkenler ortanca (minimum-maksimum) veya ortalama (standart sapma) olarak ifade edildi. Veriler arasında anlamlı farklılıklar, bağımsız değişkenler

için Mann-Whitney-U veya bağımsız değişkenler T-testleri, bağımlı değişkenler için ise Wilcoxon-Signed rank testi veya bağımlı değişkenler T-testleri kullanılarak analiz edildi. İstatistiki anlamlılık için sınır P değeri 0.05 olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler, Kronik Hastalıklar, Alışkanlıklar

Çalışmamız 46 morbid obez ($VKİ > 40$) ve 20 kontrol grubu ($18 < VKİ < 25$) olmak üzere toplam 66 olgu ile yapıldı. Yaş ortalaması hasta grubunda $45,2 \pm 11,9$, kontrol grubunda $40,4 \pm 13,0$ saptandı ve aralarında anlamlı fark yoktu ($p: 0,14$). Gruplar yaş olarak 45 yaş ve üstü ile 45 yaş altı olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hasta grubunda 45 yaş ve üstü 25 olgu, 45 yaş altı 21 olgu varken, kontrol grubunda sırasıyla 7 ve 13 olgu vardı ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p: 0,18$). Hasta grubu 38 kadın ve 8 erkek, kontrol grubu 14 kadın ve 6 erkekten oluştu. Cinsiyetler açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p: 0,32$). Grupların yaş ve cinsiyete göre dağılımları Tablo 4.1’de verildi.

Tablo 4.1. Grupların yaş ve cinsiyete göre dağılımı.

		Hasta (n=46)	Kontrol (n=20)	Toplam (n=66)	P değeri
Yaş ($\pm ss$)		45,2 ($\pm 11,9$)	40,4 ($\pm 13,0$)		0,14
Yaş Grup	45 ve üstü	25 (%54,3)	7 (%35)	32 (%48,5)	0,18
	45 altı	21 (%45,7)	13 (%65)	34 (%51,5)	
Cinsiyet	Kadın	38 (%82,6)	14 (%70)	52 (%77)	0,32
	Erkek	8 (%17,4)	6 (%30)	14 (%23)	

ss: standart sapma

Obez grubundaki olguların sırasıyla boy, ağırlık ve VKİ ortalamaları $161,4 (\pm 11,0)$ cm, $112,63 (\pm 16,6)$ kg ve $43,1 (\pm 3,6)$ kg/m² iken, kontrol grubundaki olguların sırasıyla $164,7 (\pm 11,8)$ cm, $63,1 (\pm 8,9)$ kg ve $23,1 (\pm 2,0)$ kg/m² idi. Grupların boy, ağırlık ve VKİ özellikleri Tablo 4.2’de verildi.

Tablo 4.2. Grupların boy, ağırlık ve VKİ özellikleri.

	Hasta (n=46)	Kontrol (n=20)	P değeri
Boy ($\pm ss$)*	161,4 ($\pm 11,0$)	164,7 ($\pm 11,8$)	0,26
Ağırlık ($\pm ss$)**	112,63 ($\pm 16,6$)	63,1 ($\pm 8,9$)	<0,01
VKİ ($\pm ss$)***	43,1 ($\pm 3,6$)	23,1 ($\pm 2,0$)	<0,01

*boy: cm, **ağırlık: kg, ***VKİ: kg/cm², ss: standart sapma

Gruplardaki olgular, özellikle obeziteyle ilişkilendirilen ve toplumda sıklığı fazla olan diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HPL), koroner arter hastalığı (KAH) gibi kronik hastalıklar açısından değerlendirildi. Kontrol grubunda bu hastalıklara sahip olgu yokken, morbid obez grubunda; 19 DM, 14 HT, 8 HPL ve 3 KAH hastası vardı. Ayrıca hasta grubunda 8, kontrol grubunda 2 hipotiroidiye sahip hasta vardı. Sigara, proton pompa inhibitörü (PPI) ve nöropsikiyatrik ilaç kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Eşlik eden hastalıklar, ilaç kullanımı ve sigara alışkanlığı açısından grupların karşılaştırılması Tablo 4.3’de verildi.

Tablo 4.3. Kronik hastalıklar, bazı ilaç ve sigara kullanımının dağılımı.

	Hasta (n=46)	Kontrol (n=20)	Toplam (n=66)	P değeri
DM	19 (%41,3)	0 (%0)	19 (%28,8)	<0,01
HT	15 (%32,6)	0 (%0)	15 (%22,7)	<0,01
HPL	8 (%17,4)	0 (%0)	8 (%12,1)	0,04
KAH	3 (%6,5)	0 (%0)	3 (%4,5)	0,33
Hipotiroidi	8 (%17,4)	2 (%10)	10 (%15,2)	0,35
PPI kullanımı	7 (%15,2)	3 (%15)	10 (%15,2)	0,64
Nöropsikiyatrik ilaç kullanımı	8 (%17,4)	5 (%25)	13 (%19,7)	0,34
Sigara	8 (%17,4)	5 (%25)	13 (%19,7)	0,34

DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, HPL: Hiperlipidemi, KAH: koroner Arter Hastalığı, PPI: Proton Pompa İnhibitörleri

4.2. Morbid Obez ve Kontrol Grubunun VİP, Ghrelin ve TRPV1 Açısından Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubundaki olgulara ait fundus, antrum ve duodenum biyopsilerinde VİP düzeylerinin karşılaştırılması yapıldı, VİP düzeyi ortalamaları obez grupta daha yüksekti ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Ayrıca grupların doku örneklerindeki toplam VİP düzeyleri de karşılaştırıldı ve bu açıdan da anlamlı fark yoktu. VİP düzeylerine ait bulgular Tablo 4.4’de verildi.

Tablo 4.4. VİP düzeylerinin karşılaştırılması.

VİP (pg/gr $\pm$ ss)	Hasta (n=46)	Kontrol (n=20)	P değeri
Fundus	3025 ($\pm$ 5744)	2053 ($\pm$ 958)	0,20
Antrum	2564 ($\pm$ 4480)	1756 ($\pm$ 1395)	0,63
Duodenum	3058 ($\pm$ 11559)	546 ($\pm$ 453)	0,68
Total	8647 ($\pm$ 20568)	4356 ($\pm$ 2071)	0,33

VİP: Vazoaktif İntestinal Peptit, pg/gr: pikogram/gram doku, ss: standart sapma

Olgulara ait serum ghrelin düzeyleri ve fundus, antrum, duodenum biyopsilerinde immünohistokimyasal boyama ile bakılan doku ghrelin düzeylerinin hasta ve kontrol grubuna göre karşılaştırılmasında, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Bulgular Tablo 4.5.'de verildi.

Tablo 4.5. Serum ve doku ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması.

Ghrelin	Hasta (n=46)	Kontrol (n=20)	P değeri
Serum (pg/ml $\pm$ ss)	35544 ($\pm$ 27341)	45251 ($\pm$ 41076)	0,60
Fundus ($\pm$ ss)	2,87 ($\pm$ 0,62)	2,70 ($\pm$ 0,92)	0,46
Antrum ($\pm$ ss)	0,51 ($\pm$ 1,03)	0,35 ($\pm$ 0,81)	0,64
Duodenum ($\pm$ ss)	0,76 ($\pm$ 1,24)	1,20 ($\pm$ 1,50)	0,33

pg/ml: pikogram/mililitre ss: standart sapma

Hasta ve kontrol grubu olguları, fundus, antrum ve duodenum hücrelerindeki TRPV1 reseptör boyanmaları açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı fark yoktu. TRPV1'in mukozadaki hücre düzeyinde boyanmasının gruplar arası karşılaştırılması Tablo 4.6'da verildi.

Tablo 4.6. TRPV1'in mukozadaki hücre düzeyinde boyanmasının karşılaştırılması.

TRPV1 ($\pm$ ss)		Hasta (n=46)	Kontrol (n=20)	P değeri
Fundus	Parietal h.	5,42 ($\pm$ 3,30)	4,84 ($\pm$ 4,07)	0,60
	Şef h.	2,78 ($\pm$ 2,68)	1,74 ($\pm$ 2,20)	0,13
	Foveolar h.	0,33 ($\pm$ 1,08)	0,84 ($\pm$ 1,67)	0,16
Antrum	Mukus h.	3,24 ($\pm$ 4,02)	2,30 ($\pm$ 3,14)	0,56
	Foveolar h.	5,18 ($\pm$ 3,99)	4,35 ($\pm$ 4,09)	0,44
Duodenum	Mukus h.	1,55 ($\pm$ 2,78)	0,85 ($\pm$ 1,75)	0,41
	Goblet h.	1,14 ($\pm$ 1,72)	0,8 ($\pm$ 1,54)	0,40
	Absorbtif h.	2,14 ($\pm$ 2,78)	2,25 ($\pm$ 2,51)	0,90

ss: standart sapma, h.: hücre

4.3. Alt Grup Özelliklerine Göre İstatistiksel Analiz

Bu bölümde olgular, yaş (<45 yaş ve ≥ 45), cinsiyet (kadın ve erkek), diyabet mellitus ve hipertansiyon durumlarına, sigara ve proton pompa inhibitörü kullanımlarına göre gruplandırıldı. Bu gruplar kendi içlerinde serum ghrelin düzeylerinin yanı sıra fundus, antrum ve duodenumdaki VİP düzeyleri ile ghrelin ve TRPV1 boyanmaları açısından değerlendirildiler. TRPV1 belirtilen bölgelerdeki hücrel boyanma paternlerine göre ele alındı.

45 yaş altı ile 45 yaş ve üstü olguların arasında yapılan karşılaştırmada, doku VİP düzeyleri, serum ghrelin düzeyleri ve doku ghrelin düzeyleri açısından aralarında anlamlı fark yoktu. Fundus şef hücrelerinde, antrum mukus hücrelerinde ve duodenum mukus hücrelerinde TRPV1 ile boyanma açısından, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı. 45 yaş altı olgularda TRPV1 ile ortalama boyanma düzeyleri; fundus şef hücrelerinde 1,97, antrum mukus hücrelerinde 1,58, duodenum mukus hücrelerinde 0,39 iken, 45 yaş ve üstü grubundaki olgularda bu ortalama boyanma düzeyleri; fundus şef hücrelerinde 3,03, antrum mukus hücrelerinde 4,38, duodenum mukus hücrelerinde 2,28 idi. P değerleri, fundus şef hücreleri için; 0,03, antrum mukus hücreleri için; <0,01 ve duodenum mukus hücreleri için; 0,01'di. Kadın ve erkekler arasında yapılan karşılaştırmada iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Yaş ve cinsiyet gruplarına göre bulgular Tablo 4.7'de verildi.

Tablo 4.7. Yaş ve cinsiyet gruplarına göre bulgular.

		Yaş			Cinsiyet		
		<45	≥45	P	Kadın	Erkek	P
vİP (pg/gram±ss)	Fundus	2815 (±4689)	2750 (±5241)	0,71	3054 (±5486)	1739 (±1244)	0,81
	Antrum	1653 (±1476)	2909 (±5227)	0,87	2516 (±4321)	1424 (±912)	0,35
	Duodenum	1168 (±3330)	3549 (±13527)	0,24	2837 (±11103)	610 (±518)	0,80
	Total	5637 (±9113)	9209 (±23180)	0,53	8408 (±19725)	3774 (±2287)	0,50
Ghrelin (±ss)	Serum (pg/ml ±ss)	35180 (±30783)	39636 (±31211)	0,27	35934 (±25879)	43248 (±46162)	0,27
	Fundus	2,77 (±0,84)	2,84 (±0,62)	0,99	2,8 (±0,7)	2,85 (±0,89)	0,45
	Antrum	0,35 (±0,83)	0,50 (±1,01)	0,72	0,50 (±1,01)	0,15 (±0,37)	0,36
	Duodenum	0,94 (±1,36)	0,81 (±1,30)	0,64	0,84 (±1,31)	1,0 (±1,41)	0,71
TRPV1- fundus (±ss)	Parietal h.	4,58 (±3,32)	5,94 (3,68)	0,11	5,48 (±3,57)	4,46 (±3,47)	0,35
	Şef h.	1,97 (±2,67)	3,03 (±2,4)	0,03	2,54 (±2,65)	2,38 (±2,39)	0,97
	Foveolar h.	0,52 (±1,36)	0,47 (±1,27)	0,96	0,62 (±1,44)	0 (±0)	0,13
TRPV1- antrum (±ss)	Mukus h.	1,58 (±2,61)	4,38 (±4,31)	<0,01	3,10 (±4,03)	2,62 (±2,95)	0,84
	Foveolar h.	4,45 (±4,08)	5,56 (±3,95)	0,22	4,72 (±4,13)	6,15 (±3,50)	0,20
TRPV1- duodenum (±ss)	Mukus h.	0,39 (±1,08)	2,28 (3,13)	0,01	1,40 (±2,32)	1,15 (±3,31)	0,43
	Goblet h.	0,74 (±1,50)	1,31 (±1,80)	0,19	1,10 (±1,71)	0,77 (±1,53)	0,45
	Absorbtif h.	1,68 (±2,27)	2,72 (±3,01)	0,15	2,16 (±2,46)	2,38 (±3,54)	0,82

Pg/gr: pikogram/gram doku, pg/ml: pikogram/mililitre, ss: standart sapma

Olgular DM hastalığı olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı. Bu iki grubun yapılan karşılaştırmasında sadece duodenum mukus hücrelerinde TRPV1 ile ortalama boyanma düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark vardı. DM'si olan olgularda antrum mukus hücrelerinin TRPV1 ile boyanma düzeyleri 2,11 iken, bu durum DM'si olmayanlarda 1,04 olup, p değeri 0,04 olarak saptandı. HT olup olmamasına göre de iki grupta değerlendirilen olgularda, yine TRPV1 ile ortalama boyanma yoğunlukları açısından fundus şef hücrelerinde ve duodenum mukus hücrelerinde istatistiksel anlamlı farklılık vardı. HT'si olan olgularda TRPV1 ile ortalama boyanma düzeyleri fundus şef hücrelerinde 3,57 duodenum mukus

hücrelerinde 2,43 iken, HT'si olmayan olguların fundus şef hücrelerinde 2,20 duodenum mukus hücrelerinde 1,04'di. Bu gruplarda P değerleri fundus şef hücreleri için; 0,02 duodenum mukus hücreleri için; <0,01 saptandı. DM ve HT durumlarına göre bulgular Tablo 4.8.'de verildi.

Tablo 4.8. Diyabetes mellitus ve hipertansiyon durumlarına göre bulgular.

		Diyabetes Mellitus			Hipertansiyon		
		Var	Yok	P	Var	Yok	P
VİP (pg/gr ±ss)	Fundus	1860 (±1216)	3151 (±5769)	0,90	3968 (±7801)	2444 (±3804)	0,40
	Antrum	1724 (±1902)	2518 (±4440)	0,45	3131 (±6286)	2051 (±2925)	0,87
	Duodenum	453 (±365)	3147 (±11776)	0,61	5734 (±19588)	1418 (±4339)	0,70
	Total	4038 (±2261)	8817 (±20763)	0,67	12834 (±33569)	5914 (±9330)	0,77
Ghrelin (±ss)	Serum (pg/ml ±ss)	34120 (±25943)	38772 (±32759)	0,36	46589 (±43821)	34830 (±26008)	0,76
	Fundus	2,83 (±0,70)	2,80 (±0,75)	0,93	3,00 (±0,0)	2,76 (±0,83)	0,37
	Antrum	0,56 (±1,14)	0,38 (±0,83)	0,95	0,50 (±1,09)	0,41 (±0,88)	0,94
	Duodenum	0,56 (±1,14)	1,0 (±1,38)	0,21	0,50 (±1,09)	0,98 (±1,37)	0,23
TRPV1- fundus (±ss)	Parietal h.	5,33 (±3,58)	5,24 (±3,58)	0,82	6,36 (±3,07)	4,96 (±3,64)	0,12
	Şef h.	2,61 (±1,85)	2,47 (±2,84)	0,35	3,57 (±2,47)	2,20 (±2,55)	0,02
	Foveolar h.	0,44 (±1,29)	0,51 (±1,32)	0,85	0,57 (±1,45)	0,47 (±1,27)	0,79
TRPV1- antrum (±ss)	Mukus h.	4,50 (±4,65)	2,40 (±3,30)	0,10	5,07 (±4,99)	2,41 (±3,24)	0,06
	Foveolar h.	4,83 (±3,79)	5,09 (±4,15)	0,91	6,21 (±3,09)	4,67 (±4,22)	0,16
TRPV1- duodenum (±ss)	Mukus h.	2,11 (±2,86)	1,04 (±2,34)	0,04	2,43 (±2,82)	1,04 (±2,38)	<0,01
	Goblet h.	1,11 (±1,81)	1,0 (±1,63)	0,96	1,79 (±2,08)	0,82 (±1,49)	0,08
	Absorbtif h.	1,94 (±2,55)	2,31 (±2,76)	0,59	2,14 (±1,95)	2,22 (±2,88)	0,7

Pg/gr: pikogram/gram doku, pg/ml: pikogram/mililitre, ss: standart sapma

Olgular PPI ve sigara kullanım durumlarına göre gruplandırıldı. PPI kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki istatistiksel analizde anlamlı fark yoktu. Sigara kullanan ile kullanmayan grup arasında ise yapılan istatistiksel analizde sadece ghrelinin antrumdaki boyanma düzeyleri açısından anlamlı fark vardı. Sigara

kullananların mide antrumlarında ghrelinle boyanma hiç yokken, sigara kullanmayanların ortalama boyanma düzeyi 0,54 ve P değeri; 0,03'dü. PPI ve sigara kullanımlarına göre bulgular Tablo 4.9'da verildi.

Ayrıca olgular HPL durumlarına ve nöropsikiyatrik ilaç kullanımlarına göre de gruplandırılarak analizleri yapıldı. HPL olup olmamasına ve nöropsikiyatrik ilaç kullanıp kullanmamasına göre yapılan karşılaştırmalarda gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Tablo 4.9. Proton pompa inhibitörü ve sigara kullanımlarına göre bulgular.

		Proton Pompa İnhibitörü (PPI)			Sigara		
		Var	Yok	P	Var	Yok	P
viP (pg/gr ±ss)	Fundus	1763 (±1309)	2975 (±5341)	0,76	3207 (±5516)	2672 (±4830)	0,82
	Antrum	1747 (±1013)	2394 (±4216)	0,46	1736 (±1952)	2435 (±4253)	0,68
	Duodenum	688 (±496)	2696 (±10794)	0,25	1670 (±4837)	2561 (±10885)	0,32
	Total	4199 (±2264)	8065 (±19204)	0,72	6613 (±12116)	7669 (±18989)	0,46
Ghrelin (±ss)	Serum (pg/ml ±ss)	44788 (±44965)	36057 (±27770)	0,61	26361 (±11690)	40324 (±33590)	0,11
	Fundus	3,10 (±0,31)	2,75 (±0,78)	0,07	2,77 (±0,83)	2,82 (±0,72)	0,81
	Antrum	0,10 (±0,31)	0,49 (±0,99)	0,25	0 (±0)	0,54 (±1,01)	0,03
	Duodenum	0,10 (±0,31)	1,02 (±1,39)	0,05	1,15 (±1,51)	0,80 (±1,27)	0,56
TRPV1-fundus (±ss)	Parietal h.	5,60 (±3,86)	5,21 (±3,52)	0,68	6,15 (±3,50)	5,04 (±3,56)	0,33
	Şef h.	1,90 (±1,91)	2,62 (±2,69)	0,58	2,23 (±2,00)	2,58 (±2,72)	0,96
	Foveolar h.	0 (±0)	0,58 (±1,40)	0,19	0 (±0)	0,62 (±1,44)	0,13
TRPV1-antrum (±ss)	Mukus h.	1,70 (±2,54)	3,25 (±3,99)	0,31	2,23 (±2,61)	3,20 (±4,07)	0,64
	Foveolar h.	4,60 (±3,74)	5,09 (±4,10)	0,76	4,0 (±4,32)	5,28 (±3,94)	0,34
TRPV1-duodenum (±ss)	Mukus h.	0,70 (±1,88)	1,47 (±2,62)	0,38	0,54 (±1,19)	1,56 (±2,74)	0,33
	Goblet h.	0,40 (±1,26)	1,15 (±1,72)	0,12	0,85 (±1,51)	1,08 (±1,72)	0,77
	Absorbif h.	1,20 (±1,93)	2,40 (±2,78)	0,22	2,15 (±2,54)	2,22 (±2,75)	0,88

Pg/gr: pikogram/gram doku, pg/ml: pikogram/mililitre, ss: standart sapma

4.4. Biyopsi Yerlerinin Kendi Aralarındaki Analizler

Fundus, antrum ve duodenum örneklerindeki VİP düzeyleri kendi içlerinde karşılaştırıldı. Tüm olguların verileri ele alınarak yapılan fundus ile antrum, fundus ile duodenum ve antrum ile duodenum karşılaştırmalarında biyopsi yerlerine göre VİP düzeyi ortalamaları benzer bulunmuştur. Bulgular Tablo 4.10'da verildi.

Tablo 4.10. Tüm olgularda biyopsi yerlerine göre VİP düzeyi karşılaştırması.

VİP (pg/gr) (Tüm Olgular)	Ortalama	Standart Sapma	P Değeri
Fundus	2730,63	4829,02	0,36
Antrum	2319,42	3822,24	
Fundus	2730,63	4829,02	0,58
Duodenum	2297,03	9691,37	
Antrum	2319,42	3822,24	0,97
Duodenum	2297,03	9691,37	

Pg/gr: pikogram/gram doku

Hasta grubunun verileri ele alınarak yapılan, fundus ile antrum, fundus ile duodenum ve antrum ile duodenum karşılaştırmalarında da biyopsi yerlerine göre VİP düzeyi ortalamaları benzer bulundu. Bulgular Tablo 4.11'de verildi.

Tablo 4.11. Hasta grubunda biyopsi yerlerine göre VİP düzeyi karşılaştırması.

VİP (pg/gr) (Hasta grubu)	Ortalama	Standart Sapma	P Değeri
Fundus	3025,05	5744,85	0,47
Antrum	2564,32	4480,84	
Fundus	3025,05	5744,85	0,97
Duodenum	3058,04	11559,67	
Antrum	2564,32	4480,84	0,66
Duodenum	3058,04	11559,67	

Pg/gr: pikogram/gram doku

Kontrol grubunun verileri ele alınarak yapılan fundus ile antrum karşılaştırmalarında VİP düzeyi ortalamaları benzer bulundu. Ancak fundus ile duodenum ve antrum ile duodenum arasında yapılan karşılaştırmalarda ise VİP

düzeyi ortalamalarında istatistiksel anlamlı fark vardı. Kontrol grubunun fundus ve antrumdaki VIP düzeyleri duodenumdaki VIP düzeyine göre yüksek saptandı. Her iki karşılaştırmaya ait P değeri <0,01 olup, bulgular Tablo 4.12’de verildi.

Tablo 4.12. Hasta grubunda biyopsi yerlerine göre VIP düzeyi karşılaştırması.

VİP (pg/gr) (Kontrol Grubu)	Ortalama	Standart Sapma	P Değeri
Fundus	2053,48	958,52	0,40
Antrum	1756,15	1395,59	
Fundus	2053,48	958,52	<0,01
Duodenum	546,71	453,10	
Antrum	1756,15	1395,59	<0,01
Duodenum	546,71	453,10	

g/gr: pikogram/gram doku

Tüm olgular içerisinde yapılan analizde, serum ghrelin düzeyleri ile dokulardaki ghrelin boyanma düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmadı.

Yine tüm olgulara ait doku örneklerinin ghrelin ile boyanma düzeyleri, fundus ile antrum, fundus ile duodenum ve antrum ile duodenum şeklinde kendi aralarında karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmaların üçünde de istatistiksel anlamlı farklılıklar vardı. P değerleri fundus ile antrum karşılaştırmasında; <0,01, fundus ile duodenum karşılaştırmasında; <0,01, antrum ile duodenum karşılaştırmasında; 0,04 olarak saptandı. Ghrelin ile boyanma en fazla fundusda olurken, en az boyanma ise antrumda oldu. Bulgular Tablo 4.13’de verildi.

Tablo 4.13. Tüm olgularda biyopsi yerlerine göre ghrelinle boyanma düzeyi karşılaştırması.

Ghrelin (Tüm Olgular)	Ortalama	Standart Sapma	P Değeri
Fundus	2,82	0,72	<0,01
Antrum	0,46	0,96	
Fundus	2,82	0,72	<0,01
Duodenum	0,89	1,33	
Antrum	0,46	0,96	0,04
Duodenum	0,89	1,33	

Hasta olgulara ait doku örnekleri de fundus ile antrum, fundus ile duodenum ve antrum ile duodenum şeklinde ghrelin ile boyanma düzeyleri açısından kendi aralarında karşılaştırıldı. Antrum ile duodenum arasında ghrelin boyanması açısından fark saptanmazken (P; 0,32), fundusun antrum ve duodenum ile yapılan karşılaştırmalarında istatistiksel anlamlı fark saptandı (P <0,01). Morbid obez hastalarda, fundusun antrum ve duodenuma göre ghrelin ile boyanma düzeyleri yüksek bulundu. Bulgular Tablo 4.14’de verildi.

Tablo 4.14. Hasta grubunda biyopsi yerlerine göre ghrelinle boyanma düzeyi karşılaştırması.

Ghrelin (Hasta Grubu)	Ortalama	Standart Sapma	P Değeri
Fundus	2,87	0,62	<0,01
Antrum	0,51	1,03	
Fundus	2,87	0,62	<0,01
Duodenum	0,76	1,24	
Antrum	0,51	1,03	0,32
Duodenum	0,76	1,24	

Kontrol grubuna ait doku örnekleri yine fundus ile antrum, fundus ile duodenum ve antrum ile duodenum şeklinde ghrelin ile boyanma düzeyleri açısından kendi aralarında karşılaştırıldı. Kontrol gurubu içerisinde yapılan bu üç gurubun karşılaştırmada ghrelin ile boyanma açısından istatistiksel olarak fark vardı. P değerleri fundus ile antrum karşılaştırmasında; <0,01, fundus ile duodenum karşılaştırmasında; <0,01, antrum ile duodenum karşılaştırmasında; 0,03 olarak saptandı. Kontrol grubunda fundus ghrelin ile en fazla boyanan doku iken, en az boyanan doku antrumdu. Bulgular Tablo 4.15’de verildi.

Tablo 4.15. Kontrol grubunda biyopsi yerlerine göre ghrelinle boyanma düzeyi karşılaştırması.

Ghrelin (Kontrol Grubu)	Ortalama	Standart Sapma	P Değeri
Fundus	2,70	0,92	<0,01
Antrum	0,35	0,81	
Fundus	2,70	0,92	<0,01
Duodenum	1,20	1,50	
Antrum	0,35	0,81	0,03
Duodenum	1,20	1,50	

Tüm olgulara ait fundusta; parietal, şef, foveolar, antrumda; mukus, foveolar ve duodenumda; mukus, goblet, absorbtif hücreler TRPV1 antikoru ile boyanma düzeyleri açısından değerlendirildi. Hücreler kendi bulundukları dokulardaki diğer hücreler ile boyanma özellikleri açısından ayrı ayrı karşılaştırıldı. Her üç bölgeye ait hücrelerin TRPV1 ile boyanma düzeyleri Tablo 4.16’da verildi.

Fundusda bulunan parietal, şef ve foveolar hücrelerden oluşan her üç hücre grubu TRPV1 antikoru ile boyanma düzeyleri açısından karşılaştırıldı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark vardı ($P<0,01$). Fundustaki hücre grupları arasında TRPV1 antikoru ile en fazla boyanma parietal hücrelerde olurken, en az boyanma foveolar hücrelerde oldu.

Antrumda bulunan mukus ve foveolar hücreler TRPV1 antikoru ile boyanma düzeylerine bakılan iki hücre grubunu oluşturdu. Antrumdaki foveolar hücre grubu TRPV1 antikoru ile mukus hücrelerine göre daha fazla boyandı ve bu boyanma düzeylerinin karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark vardı ($P<0,01$).

Duodenumda bulunan mukus, goblet ve absorbtif hücrelerden oluşan her üç hücre grubunun TRPV1 antikoru ile boyanma düzeyleri açısından karşılaştırmaları yapıldı. Mukus ve goblet hücre grupları arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlı fark yoktu (P ; 0,28). TRPV1 antikoru ile boyanma düzeyleri açısından mukus ile absorbtif ve goblet ile absorbtif hücre gruplarının karşılaştırmalarında ise anlamlı fark vardı (P ; 0,01 ve $P<0,01$). Duodenumdaki hücre grupları arasında TRPV1 antikoru ile en fazla boyanma absorbtif hücrelerde olurken, en az boyanma goblet hücrelerinde oldu. Mukus hücrelerinin boyanma düzeyi ise goblet hücrelerine yakın bulundu.

Tablo 4.16. Tüm olgularda dokulara ait hücrelerin TRPV1 ile boyanma düzeyleri.

TRPV1 (Tüm Olgular)	Hücreler	Ortalama	Standart Sapma	P Değeri
Fundus	Parietal	5,25	3,52	<0,01
	Şef	2,47	2,58	
	Parietal	5,25	3,52	<0,01
	Foveolar	0,48	1,29	
	Şef	2,47	2,58	<0,01
	Foveolar	0,48	1,29	
Antrum	Mukus	2,95	3,78	<0,01
	Foveolar	4,92	4,01	
Duodenum	Mukus	1,33	2,51	0,28
	Goblet	1,03	1,66	
	Mukus	1,33	2,51	0,01
	Absorbtif	2,17	2,68	
	Goblet	1,03	1,66	<0,01
	Absorbtif	2,17	2,68	

Hasta grubuna ait fundus dokularında bulunan parietal, şef ve foveolar hücrelerden oluşan her üç hücre grubu TRPV1 antikoru ile boyanma düzeyleri açısından karşılaştırıldı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark vardı ($P<0,01$). Hasta grubuna ait fundus hücre grupları arasında TRPV1 antikoru ile en fazla boyanma parietal hücrelerde olurken, en az boyanma foveolar hücrelerde oldu.

Hasta grubuna ait antrum dokularında bulunan mukus ve foveolar hücreler de TRPV1 antikoru ile boyanma düzeylerine göre karşılaştırıldı ve bu iki hücre grubu arasında da istatistiksel anlamlı fark olup, foveolar hücre grubunda boyanma mukus hücre grubuna göre daha fazlaydı ($P<0,01$).

Yine hasta grubuna ait duodenum dokularında bulunan mukus, goblet ve absorbtif hücrelerden oluşan her üç hücre grubunun TRPV1 antikoru ile boyanma düzeyleri açısından karşılaştırmaları yapıldı. Mukus ile goblet ve mukus ile absorbtif hücre grupları karşılaştırmalarında istatistiksel anlamlı fark yoktu (P ; 0,30 ve P ; 0,15). TRPV1 antikoru ile boyanma düzeyleri açısından goblet ile absorbtif hücre gruplarının karşılaştırmasında ise anlamlı fark vardı (P ; 0,01). Duodenumdaki hücre grupları arasında TRPV1 antikoru ile en fazla boyanma absorbtif hücrelerde olurken,

en az boyanma goblet hücrelerinde oldu. Hasta grubuna ait doku örneklerindeki hücrelerin TRPV1 antikoru ile boyanma özellikleri Tablo 4.17’de verildi.

Tablo 4.17. Hasta grubunda dokulara ait hücrelerin TRPV1 ile boyanma düzeyleri.

TRPV1 (Hasta Grubu)	Hücreler	Ortalama	Standart Sapma	P Değeri
Fundus	Parietal	5,42	3,30	<0,01
	Şef	2,78	2,68	
	Parietal	5,42	3,30	<0,01
	Foveolar	0,33	1,08	
	Şef	2,78	2,68	<0,01
	Foveolar	0,33	1,08	
Antrum	Mukus	3,24	4,02	<0,01
	Foveolar	5,18	3,99	
Duodenum	Mukus	1,55	2,78	0,30
	Goblet	1,14	1,72	
	Mukus	1,55	2,78	0,15
	Absorbtif	2,14	2,78	
	Goblet	1,14	1,72	0,01
	Absorbtif	2,14	2,78	

Kontrol grubuna ait fundusda dokularında bulunan parietal, şef ve foveolar hücrelerden oluşan her üç hücre grubu TRPV1 antikoru ile boyanma düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Parietal ile şef ve parietal ile foveolar hücre grupları arasında TRPV1 antikoru ile boyanma düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark vardı ($P<0,01$). Şef ile foveolar hücre grupları arasındaki karşılaştırmada ise istatistiksel anlamlı fark yoktu ($P; 0,07$). Kontrol grubuna ait fundus hücre grupları arasında TRPV1 antikoru ile en fazla boyanma parietal hücrelerde olurken, en az boyanma foveolar hücrelerde oldu.

Kontrol grubuna ait antrum dokularında bulunan mukus ve foveolar hücreler de TRPV1 antikoru ile boyanma düzeylerine göre karşılaştırıldı ve bu iki hücre grubu arasında da istatistiksel anlamlı fark olup, foveolar hücre grubunda boyanma mukus hücre grubuna göre daha fazlaydı ($P;0,01$).

Kontrol grubuna ait duodenum dokularında bulunan mukus, goblet ve absorbtif hücrelerden oluşan her üç hücre grubunun da TRPV1 antikoru ile boyanma düzeyleri açısından karşılaştırmaları yapıldı. Mukus ve goblet hücre grupları arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlı fark yoktu (P; 0,80). TRPV1 antikoru ile boyanma düzeyleri açısından mukus ile absorbtif ve goblet ile absorbtif hücre gruplarının karşılaştırmalarında ise anlamlı fark vardı (P; 0,04 ve P; 0,02). Duodenumdaki hücre grupları arasında TRPV1 antikoru ile en fazla boyanma absorbtif hücrelerde olurken, en az boyanma goblet hücrelerinde oldu. Mukus hücrelerinin boyanma düzeyi ise goblet hücrelerine yakın bulundu. Kontrol grubuna ait doku örneklerindeki hücrelerin TRPV1 antikoru ile boyanma özellikleri Tablo 4.18’de verildi.

Tablo 4.18. Kontrol grubunda dokulara ait hücrelerin TRPV1 ile boyanma düzeyleri.

TRPV1 (Kontrol Grubu)	Hücreler	Ortalama	Standart Sapma	P Değeri
Fundus	Parietal	4,84	4,07	<0,01
	Şef	1,74	2,20	
	Parietal	4,84	4,07	<0,01
	Foveolar	0,84	1,67	
	Şef	1,74	2,20	0,07
	Foveolar	0,84	1,67	
Antrum	Mukus	2,30	3,14	0,01
	Foveolar	4,35	4,09	
Duodenum	Mukus	0,85	1,75	0,80
	Goblet	0,80	1,54	
	Mukus	0,85	1,75	0,04
	Absorbtif	2,25	2,51	
	Goblet	0,80	1,54	0,02
	Absorbtif	2,25	2,51	

Farklı dokulardaki aynı grup hücrelerin TRPV1 ile boyanma düzeyleri karşılaştırması yine tüm olgularda, hasta grubunda ve kontrol grubunda ayrı ayrı yapıldı. Fundus ile antrumdaki foveolar hücre grupları ve antrum ile duodenumdaki mukus hücre grupları arasında yapılan karşılaştırmaların tamamında istatistiksel

anlamlı fark vardı ($P<0,01$). Analizin yapıldığı üç grupta da, antrumdaki foveolar hücreler fundustaki foveolar hücrelere göre ve antrumdaki mukus hücreleri ise duodenumdaki mukus hücrelerine göre TRPV1 antikoru ile daha fazla boyandı. Boyanma düzeyleri Tablo 4.19’da verildi.

Tablo 4.19. Farklı dokulardaki aynı grup hücrelerin TRPV1 ile boyanma düzeyleri karşılaştırması.

TRPV1	Hücreler	Doku	Ortalama	Standart Sapma	P Değeri
Tüm Olgular	Foveolar	Fundus	0,48	1,29	<0,01
	Foveolar	Antrum	4,94	4,04	
	Mukus	Duodenum	1,33	2,51	<0,01
	Mukus	Antrum	3,00	3,79	
Hasta Grubu	Foveolar	Fundus	0,33	1,08	<0,01
	Foveolar	Antrum	5,18	3,99	
	Mukus	Duodenum	1,55	2,78	<0,01
	Mukus	Antrum	3,32	4,04	
Kontrol Grubu	Foveolar	Fundus	0,84	1,67	<0,01
	Foveolar	Antrum	4,37	4,20	
	Mukus	Duodenum	0,85	1,75	<0,01
	Mukus	Antrum	2,30	3,14	

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, hasta ve kontrol grubu demografik özellikler açısından benzer özelliklerde olup, morbid obez grubumuzun yaş ortalaması 45,2 ($\pm 11,9$) idi. Ülkemizde yapılan ve 2002’de yayınlanan TEKHARF çalışmasında her iki cinsten obeziteye sahip kişiler en fazla 50-59 yaş arasındayken, sonrasında en fazla oran 40-50 yaş arasındaydı (23). Yine ülkemizde Sanisoğlu ve arkadaşlarının 2000-2002 yıllarında daha fazla merkezde yaptıkları ve 2006’da yayınladıkları çalışmalarında, obezite oranlarının 30 yaş sonrası giderek artmakta ve 50-59 yaşlarında pik seviyeye ulaşmakta olduğu belirtilmiştir (25). Çin’de 1989-1997 yılları arasında okul öncesi dönemde çocuklarda obezite oranları %1,5’den %12,5’a, İngiltere’de ise 1995 ile 2005 yılları arasında 2-15 yaş arası çocuklarda %10,9’dan %18,3’e artış göstermiştir (21,22). Bu çalışmalarla birlikte obezitede yaş ortalamalarının daha da erken yaşlara çekileceğini düşündük ve bizim çalışmamızdaki yaş ortalaması da bu durumla uyumluydu. Yine morbid obez grubumuzda 38 (%82,6) kadın, 8 (%17,4) erkek hasta bulunmaktaydı. Çalışmamızda obez grubundaki kadın hastaların erkeklere göre olan belirgin fazlalığı tek başına, ülkemizde yapılan TEKHARF, TURDEP I-II çalışmaları ile, Sanisoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları metabolik sendrom prevalansı çalışmasıyla açıklanamamaktadır (23,24,25,26). Bu çalışmalarda VKİ>30 olanlara göre analiz yapılmış ve obez kadınlar erkeklere göre 1,5-2 kat daha fazla bulunmuştur. Bizim çalışmamıza ise VKİ>40 olan hastalar alındı ve bu grupta kadın hasta sayısı erkeklerden yaklaşık 4 kat fazlaydı. Bu duruma bir diğer neden ise, obeziteye sahip kadın hastaların erkek hastalara göre sağlık kuruluşlarına daha fazla başvuru yapmaları olabilir.

Gruplardaki olgular, özellikle obeziteyle ilişkilendirilen ve toplumda sıklığı fazla olan DM, HT, HPL, KAH gibi kronik hastalıklar açısından değerlendirildi. Kontrol grubunda bu hastalıklara sahip olgu yokken, morbid obez grubunda; 19 DM, 14 HT, 8 HPL ve 3 KAH hastası vardı. Diyabetes mellitus ve hipertansiyon açısından beklendiği gibi iki grup arasında belirgin istatistiksel fark varken, sınırda fark bulunan HPL ve fark bulunmayan KAH’a sayısal olarak sahip az hasta olması ve çalışmadaki total olgu sayısının azlığı bu durumu ortaya çıkarmış olabilir. Obezite ilişkili bu hastalıklar ağırlıklı olarak kadın hastalarda görülse de erkek hastalarla

kıyaslamak, grubun ağırlıklı olarak kadınlardan oluşması nedeniyle uygun değildir. Morbid obez ve kontrol grupları arasında obeziteye neden olabilecek hipotiroidi açısından anlamlı fark olmasa da morbid obez grupta 8, kontrol grubunda 2 olguda hipotiroidi vardı. Bu anlamsızlık yetersiz olgu sayısına bağlanabilir. Ayrıca hipotiroidisi tanısı olan bu olguların tamamı levotiroksin replasmanı almaktaydı. Bu yüzden bu kişilerin obezite öncesi hipotiroidilerinin olup olmaması daha farklı istatistiklere ve yorumlara neden olabilir.

Gruplar, üst gastrointestinal mukozada asidite değişimiyle mukozal nöropeptitleri etkileyebileceğini düşündüğümüz PPI ve nörohumoral durumları etkileyebilecek antidepresan, antikonvülzan, antipsikotik, nöropati ilaçları kullanımları açısından değerlendirildi. Ayrıca aynı iki gerekçeden ötürü sigara kullanımları açısından da ele alındı. Hasta ve kontrol grupları arasında PPI, nöropsikiyatrik ilaç ve sigara kullanımı açısından fark yoktu.

VİP merkezi sinir sisteminde olduğu kadar, mukozal iyon taşınması, vazodilatasyon, hemodinamik düzenleme, mide asidi salgısı, gastrointestinal motilite, sfinkter gevşemesi, mukozal inflamatuvar immün yanıt gibi birçok fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde anahtar rol oynadığı GİS'de de bol miktarda bulunmaktadır (189). Vu J. ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada, VİP'i genetik olarak bulundurmamayan farelerde ilerleyen yaşla birlikte azalmış yağ kütlesi ve artmış yağsız kütle ile önemli ölçüde azalmış vücut ağırlığının meydana geldiği, vücut kompozisyonunun değiştiği gösterilmiştir (10). Liu ve arkadaşları, ABD'de yaptıkları 1000 kişiyi içeren ve genetik tarama ile yaptıkları çalışmalarında, VİP genlerini ve yollarını, yağ kitlesinin birikimi ve obezitesinin gelişimi ile kuvvetli şekilde ilişkili buldular (12). Tüm bunları göz önüne alarak, bizde çalışmamızda mide ve duodenum mukozalarında VİP düzeylerine baktık ve morbid obezler ile normal vücut kitle indeksine sahip bireyler arasındaki farkı araştırdık. Morbid obez hasta grubundaki VİP'in ortalama doku düzeyleri ayrı ayrı veya total olarak ele alındığında, genel olarak kontrol grubuna göre yüksekti, ancak bu durum istatistiksel anlamlı fark yaratmadı. Ayrıca tüm olgular veya sadece morbid obez hastalar ele alındığında fundus, antrum ve duodenumun arasında VİP düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ve düzeyler birbirine benzerdi. Ancak kontrol grubunda fundus ve antrumdaki VİP düzeyleri duodenuma göre istatistiksel anlamlı düzeyde

yüksekti. Bu duruma kontrol grubundaki duodenal VIP düzeyindeki belirgin azalma neden oldu. Bu azalma morbid obez grubunda görülmedi. Morbid obez hasta grubundaki duodenal VIP düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin yüksek saptansa da bu durum istatistiksel anlamlı farklılık yaratmadı. Bunun en büyük nedeni VIP düzeylerinde fazla değişken uç değerlerin olmasıydı. VIP düzeylerinin bu denli değişken olması, GİS’de birçok görevi bulunması ve bu nedenle dinamik olmasından kaynaklı olabilir. Bu uç sonuçların olduğu dokularda yeniden değerlendirme teknik nedenlerden ötürü yapılamadı. Sorunlar giderildikten sonra yeniden değerlendirilecek bu uç sonuçlar ile analizin tekrarlanması planlanmıştır. Ayrıca, GİS’de ön planda submukoza ve myenterik pleksuslardan salınarak enterik hücre fonksiyonlarını etkilediğini bildiğimiz VIP’in, çalışmamızdaki gibi mukozal alanda değerlendirilmesi GİS üzerinden obezite etkisini yorumlamamızda yetersiz kalmış olabilir. Yüksek duodenal VIP düzeyinin obezite ile ilişkisi olabilir ancak bu duruma dair daha net yorum yapmak için daha fazla olguya sahip çalışmalar gerekmektedir.

Hem John Vu ve arkadaşları, hem de Liu ve arkadaşları genetik temeline dayalı çalışma yaptıkları için, bu çalışmalarda VIP’e ait tüm yolaklar ayırt edilmeksizin değerlendirilmiş ve obezite ile arasındaki ilişkiyi saptamışlardır (10,12). VIP’in birçok dokuda fonksiyonları bulunmakla birlikte obeziteye etkisinin hangi yolak veya yolaklardan olduğu, hangi dokudaki etkisi ile bu duruma neden olduğu net bilinmemektedir. Özellikle iştah/doyum merkezi olan hipotalamus ve arkuat nükleusta reseptörlerin bulunduğu ve bu bölgelerde yoğun işlevleri olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (187,191).

VIP’in obezite ile olan farklı yöndeki ilişkisini gösteren ve VIP’i anoreksijenik olarak belirten çalışmalar da olmuştur. Örneğin; Baranowska ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, anoreksiya nervoza olan kadınlarda kontrol grubuna kıyasla VIP düzeylerinde anlamlı artış ve obez kadınlarda kontrol grubuna kıyasla VIP konsantrasyonlarında anlamlı azalma bulunmuş (210). Yu ve arkadaşları da yaptıkları çalışmalarında, VPAC1’in, hipofiz adenilat siklaz aktive edici polipeptidin anoreksijenik etkileri ve anti-inflamatuvar işlevinde yer aldığını belirtmiş ve VPAC1 agonistinin anti-obezite işlevleri uygulayabileceği hipotezini ileri sürmüşlerdir. VPAC1 agonist tedavisinin, yüksek yağlı diyet ile indüklenen obezitenin gelişimini inhibe ettiğini söylemişlerdir (211). Yine Ghourab ve arkadaşlarının yaptıkları

çalışmada, VIP'in iştah merkezi olarak bilinen hipotalamusu etkileyerek, iştah ve enerji dengesinde anoreksijenik rol oynadığı belirtilmiştir (191). Hipofizer adenilat siklaz aktivatör protein ile benzer etkiye sahip VIP'in, intraserebroventriküler veya intraperitoneal enjeksiyonuyla gıda alımının inhibe olduğunun farklı hayvan deneylerinde gösterilmesi, VIP'in anoreksijenik etkisini gösteren başka bir örnek çalışmalarıdır (191,192,196). Literatürde, VIP'in obezite ile ilişkisini gastroduodenal mukoza düzeyinde incelemiş benzer bir çalışma saptamadık. Şimdilik VIP ile obezite ilişkisini GİS üzerinden gösterebilecek veya aksini ispatlayacak net bir çalışma bulunmamaktadır. Obeziteyle olan ilişkisi birçok çalışmada gösterilen ancak henüz detaylarına sahip olamadığımız VIP'in, bu açıdan daha fazla çalışmasına ihtiyaç duyulmaktadır. VIP'in obeziteyi hem arttırdığına hem azalttığına dair çalışmalar vardır. Bu duruma VIP'in birçok farklı dokuda ve farklı fizyolojik görevlerde olması neden olabilir. Ancak bunları henüz net bir şekilde ortaya çıkarabilen çalışma bulunmamaktadır. Tespit edilecek bir yolak veya mekanizma, obezite tedavisine VIP üzerinden yeni bir bakış açısı getirilmesine neden olabilir.

VIP'in mide ve duodenum düzeyleri, yaş, cinsiyet, DM, HT, PPI ve nöropsikiyatrik ilaç kullanımı, sigara alışkanlığına göre de incelendi. Yapılan bu analizlerde alt gruplara göre dokulardaki VIP düzeyinde anlamlı değişiklik yoktu. Yaşın, cinsiyetin, tariflenen komorbiditelerin, tariflenen ilaçların kullanımının ve sigaranın GİS'deki mukozal VIP düzeyini etkilemediği saptandı.

Çalışmamızda kan serum örneklerinde ELİSA ile ve dokuda immünhistokimyasal boyama ile ghrelin düzeylerine bakıldı ve ghrelinin her iki şekilde de obeziteyle ilişkisi araştırıldı. Morbid obez hasta grubu ile kontrol grubu arasında hem serum ghrelin düzeyi hem de doku ghrelin düzeyleri açısından fark saptanmadı. Buss ve arkadaşları ise çalışmalarında plazma ghrelinin kilo alımı ile azaldığını göstermişlerdir (186). Bizim çalışmamızda arada anlamlı fark oluşmasa da, morbid obez grubundaki hastaların serum ghrelin ortalamaları kontrol grubundakilere göre düşüktü ve bu durum daha önceki çalışmalar ile de tutarlıdır (183,184). Oreksijenik bir hormon olduğu bilinen ghrelinin serum düzeyinin, çalışmalarda morbid obezlerde daha düşük bulunması bilim insanlarını farklı teorilere yönlendirmiştir. Bu yüzden ghrelinin postprandiyal dönemdeki düzeyine bakılarak obeziteyle ilişkisi araştırılmıştır. Obezler ile normal kilolu bireylerin

postprandiyal dönemlerdeki ghrelin seviyeleri takip edildiğinde, alınan besin ne olursa olsun obezlerdeki serum ghrelin düzeylerinde baskılanmanın yetersiz olduğu tespit edilmiştir. Obezlerdeki ghrelinin bazal seviyeleri normal bireylere göre düşük olmasına rağmen postprandiyal cevabın yetersiz olması besin alımına devam edilmesinde ve obezite gelişiminde temel patofizyolojik olay olarak görülmüştür (183,184,185). Çalışmamızda ayrıca serum ghrelin düzeyleri ile doku ghrelin düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon da gösterilemedi. Literatürde serum ghrelin ile obezite ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma varken, doku düzeyindeki araştırmalar daha nadirdir. Ancak serum ghrelin seviyeleri ile doku ghrelin düzeyleri arasındaki korelasyonu gösteren herhangi bir çalışma saptanmadığından bu konuda ek yorum yapılamamıştır. Ek olarak gastrik mukozal dokuda ghrelinin yanı sıra GOAT düzeyi ve aktivasyonunun da obezite gelişiminde etkin olduğu düşünülmekte, ancak bu yönde henüz yeterli çalışma bulunmamaktadır (6). GİS doku düzeyinde ghrelin seviyeleri ile obezite ilişkisini gösterebilmek ya da yorumlayabilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Ghrelinin serum ve mide ile duodenumda boyanma düzeyleri yaş, cinsiyet, DM, HT, PPI ve nöropsikiyatrik ilaç kullanımı, sigara alışkanlığına göre de incelendi. Serum ghrelin düzeylerinde bu gruplara göre anlamlı farklılık oluşturacak değişiklik gösterilmezken, sadece sigara kullanan grupta antrumda ghrelin ile boyanma olmadı ve istatistiksel anlamlı hale geldi. Sigara kullanan morbid obez grupta 8, kontrol grubunda 5 olmak üzere toplam 13 hasta vardı. Antrumda ghrelin ile boyama, genel olarak neredeyse tüm olgularda diğer dokulara göre de daha düşüktü. Sigara kullananlarda hiç boyanma olmaması tesadüf olabilir ancak bu durumu yorumlamak için, ilgili başka çalışmalara ihtiyaç vardır. Ghrelinin immünohistokimyasal boyamalarının yapıldığı fundus, antrum ve duodenum arasında karşılaştırma yapıldı. Ghrelin ile boyanma en fazla fundusta olurken en az ise antrumda oldu. Tüm olgular veya sadece kontrol grubu ele alındığında incelenen dokular ghrelin ile boyanma düzeyleri açısından anlamlı farklıydı. Ancak morbid obez grubunda antrum ile duodenumun arasındaki fark anlamlı değildi. Morbid obezlerde bu duruma ghrelinin antrumunda hafif fazla duodenumda ise hafif az boyanması neden oldu.

Çalışmamızda fundus, antrum ve duodenumda bulunan hücrelerin TRPV1 antikorları ile boyanmasına bakılmıştır. Bu boyanma düzeyleri morbid obez hastalar

ile VKİ normal olan kişiler arasında karşılaştırılmıştır. Üst GİS mukoza düzeyinde hücrelerin, TRPV1 antikoru ile boyanma düzeyleri iki grup arasında benzer çıkmıştır. Baskaran ve arkadaşları ile Zhang ve arkadaşları kemirgen adipositlerinde TRPV1'in fonksiyonel varlığını ve rolünü göstermişlerdir (15,212). Birçok çalışmada, iştah ve enerji dengesinden sorumlu hipotalamusda varlığı gösterilen TRPV1'i, ayrıca Luo ve arkadaşları iskelet kasındaki aktivasyonu bu dokuda da göstermiştir (213). Literatürde GİS mukozasında TRPV1'in durumunu gösteren benzer çalışma saptanmadı. Biz de çalışmamızda TRPV1'i GİS mukozal hücre düzeylerinde gösterdik, ancak obeziteyle ilişkisini tam olarak bu veriler üzerinden belirleyemedik. Bunun nedeni, nöronal doku ve hücreler üzerinden etkisi bilinen TRPV1'e bizim mukozal düzeyde bakabilmemiz olabilir. Belki de submukoza ve nöronal pleksusları kapsayan doku örneklerinde farklı sonuçlar elde edilebilir. Başka bir yönden bakacak olursak, obezite ile olan ilişkisi TRPV1 yolağının işlevselliği üzerinden araştırılmıştır, ancak daha önce TRPV1 düzeyleri ile obezite ilişkisini gösteren çalışma saptanmamıştır. Örneğin; TRPV1 antagonisti verilen kemirgenlerde obezite gelişimi gösterilmiştir. TRPV1'in yokluğundan ziyade, bu reseptöre agonistik etkileri olan besinlerin az tüketilmesi, belki de antagonistik etkileri olan besinlerin fazla tüketilmesi ve bunların sonucuna bağlı veya bağımsız olarak işlevinin az olması obezite gelişimi üzerine etkenlerden biri olabilir. Ayrıca GİS, santral sinir sistemi ve adiposit doku üçgeninde etki ettiği düşünülen kapsaisinin, anti-obezite etkisini tek bir yolak üzerinden gerçekleştirdiğini şimdilik söylemek zordur. Janssens ve arkadaşlarının 18-50 yaşları arasındaki VKİ 20-30 kg/m² olan 19-30 sağlıklı Kafkasya olgusunda yaptığı ve kapsaisin ağırlıklı beslenmenin kilo artışı engelleyici sonucuna ulaştıkları çalışma dışında, literatürde insanlar üzerinde yapılan başka çalışmaya rastlanmamıştır (198). Şimdiye kadar neredeyse tüm çalışmaları kemirgenler üzerinden olan kapsaisin ve TRPV1'in daha fazla insan çalışmasına ihtiyaç vardır.

Yaş, cinsiyet, DM, HT, PPI ve nöropsikiyatrik ilaç kullanımı, sigara alışkanlığına göre gruplanan olgular, TRPV1 antikoru ile fundus, antrum ve duodenumda bulunan hücrelerdeki boyanma açısından da incelendi. Yaşın artmasıyla hücrelerdeki TRPV1 antikoru ile boyanma miktarı da genel olarak artmaktaydı. 45 yaş ve üzeri olgularda 45 yaş altı olgulara göre, fundustaki şef, antrum ve

duodenumdaki mukus hücrelerinde bu artış istatistiksel anlamlı düzeydeydi. Bu durumun klinik yansıması hakkında net yorumlar yapabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Cinsiyetler arasında TRPV1 ile boyanma birbirine benzerdi. HT'si olan olgularda olmayanlara göre fundus şef ve duodenum mukus hücrelerinde, DM'si olanlarda ise olmayanlara göre duodenum mukus hücrelerinde TRPV1 ile boyanma düzeyi istatistiksel anlamlı fark yaratacak seviyede yüksek bulundu. Bu farklılıklar kronik hastalıkların etkisi, veya onlar için kullanılan ilaçlara bağlı etki olabilir. Olguların PPI, nöropsikiyatrik ilaç ve sigara kullanımlarına göre dokulardaki TRPV1 boyanma düzeyinde anlamlı değişiklik saptanmadı. TRPV1'in obezite dışında insülin direnci ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu gibi etkilerini göstermek için yapılan çalışmalar olsa da, bu çalışmalar TRPV1'in düzeylerinden ziyade işlevselliği üzerinden olduğundan tam bir karşılaştırma yapılamamıştır.

Fundusta; parietal, şef, foveolar, antrumda; mukus, foveolar ve duodenumda; mukus, goblet, absorbtif hücreler TRPV1 antikoru ile boyanma düzeyleri açısından karşılaştırıldılar. Tüm olgularda bakıldığında, duodenumdaki mukus ile goblet hücrelerinin birbiri ile benzer boyanması dışında tüm hücrelerin boyanması birbirine göre istatistiksel anlamlı olacak kadar farklıydı. Fundusda parietal, antrumda foveolar ve duodenumda ise absorbtif hücreler TRPV1 antikoru ile en fazla boyanmaların olduğu hücrelerdi. Farklı dokulardaki aynı hücre gruplarına TRPV1 antikoru ile boyanma düzeyleri açısından bakıldı. Foveolar hücreler fundusda en az boyanan hücre olmasına rağmen, antrumda anlamlı derecede çok daha fazla düzeylerde boyandı. Benzer bir karşılaştırma antrumdaki mukus hücresi ile duodenumdaki mukus hücreleri arasında yapıldı ve antrumda bulunan mukus hücrelerinin duodenumdakilere göre boyanma düzeyleri anlamlı düzeyde yüksekti. Bu analiz sonrası TRPV1'in mukozadaki farklı hücrelerde farklı düzeylerde olduğu ancak bu duruma hücrelerin bulunduğu anatomik lokalizasyonunda etki ettiği görülmektedir. Dokulardaki farklı hücre gruplarının işlevleri TRPV1'in dağılımında belirleyici olabileceği düşünüldü. Daha önceki çalışmalardan bilindiği üzere nöronal yollarda bulunan TRPV1'i mukozal düzeyde özelleşmiş hücre gruplarında gösterdik. Ancak yine de TRPV1'in GİS'de hangi anatomik pozisyon ve hücresel elemanlarla obezite üzerine etkili olduğunu şimdilik söylemek güçtür.

Çalışmamızda VIP, ghrelin, TRPV1'e gastroduodenal mukoza düzeyinde ve ghreline ayrıca serum düzeyinde baktık. Literatürde bulunan ilgili diğer çalışmalara göre farklı lokalizasyon ve farklı bir bakış açısı ile çalıştık. İstatistiksel anlamlı sonuçlara ulaşamasak da, morbid obezlerde bazı değişkenleri gördük ve bu konularda bazı yorumlarda bulunduk. Obezite ile savaşıma konusunda bizlere ışık tutabileceğini düşündüğümüz bu tarz insan çalışmalarına daha fazla ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızda morbid obezitenin, gastroduodenal mukoza düzeyinde VIP, TRPV1 ve ghrelin ile olan ilişkisini bir arada araştırdık. Hem serum hem de doku ghrelin düzeylerini ölçtük ve morbid obez ile normal VKİ'ne sahip bireylerde bu düzeyleri birbirine benzer seviyelerde bulduk. Ayrıca serum ghrelin ile doku ghrelin düzeyleri arasında bir korelasyon olmadığını gördük. VIP'in dokulardaki düzeylerinin çok değişken seviyelerde olabildiğini, dokuların ayrı ayrı ya da total olarak değerlendirildiğinde, morbid obezlerde normal VKİ'ne sahip bireylere göre VIP düzeyinin daha fazla olduğunu ancak istatistiksel anlamlı düzeyde bir fark olmadığını saptadık. Aradaki en fazla farkın duodenal VIP düzeyinde olduğunu bulduk. VIP'e ait bu uç değişken sonuçların gözden geçirilerek ve gerekirse tekrarlanarak yeniden analiz edilmesi gerektiğini planladık. TRPV1'e fundus, antrum ve duodenumdaki hücreler üzerinde baktık, farklı dokularda ve özelleşmiş mukozal hücrelerde farklı düzeylerde boyandığını gördük. Ancak TRPV1'in bu hücrelerdeki düzeylerinin morbid obez ile kontrol gurubunda benzer miktarlarda olduğuna ulaştık. Sonuç olarak literatüre bakıldığında bu çalışma, insana ait üst GİS mukoza düzeyinde obeziteyle ilişkilendirilen VIP, TRPV1 ve ghrelini bir arada inceleyen ilk çalışmadır. Çalışma verilerimiz, obeziteye yönelik keşfedilmesi gereken ve yeni tedavi yöntemlerinin yolunu açabilecek mekanizmaların daha fazla araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

7. ÖZET

Morbid Obez Hastaların Gastroduodenal Mukozasında TRPV1, Ghrelin Ve VIP Düzeylerinin Belirlenmesi

Bu çalışmada, VIP (vazoaktif intestinal peptit), TRPV1 (transient receptor potential vanilloid-1 channels), ghrelinin gastroduodenal mukoza düzeyleri ve serum ghrelin düzeyi ile morbid obezitenin ilişkisini ortaya koymaya çalıştık.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Endoskopi Ünitesinde, obezite cerrahisi öncesi preoperatif değerlendirme veya başka bir endikasyonla biyopsileri alınmış VKİ (vücut kitle indeksi) 40 kg/m^2 'nin üzerinde olan 46 olgu ve herhangi bir endikasyonla yönlendirilmiş ve biyopsileri alınmış, dışlama kriterlerine sahip olmayan VKİ $18\text{-}25 \text{ kg/m}^2$ arasında olan 20 olgu çalışmamıza alındı. Serum ghrelin ve dokulardaki VIP düzeyleri ELİSA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanılarak tespit edildi. Dokularda TRPV1 ve ghrelin antikorları ile immünohistokimyasal boyama yapıldı.

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Serum ghrelin düzeyleri iki grup arasında benzerdi ve tüm olgular incelendiğinde serum ghrelin seviyeleri ile fundus, antrum ve duodenum dokularından bakılan ghrelin düzeyleri arasında korelasyon yoktu. Doku ghrelin düzeylerinde de iki grup arasında anlamlı fark çıkmadı. Hem serum hem de doku ghrelin düzeylerinin yaş, cinsiyet, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), proton pompa inhibitörü (PPI) ve sigara kullanımı gibi durumlardan etkilenmediği görüldü.

Fundus, antrum ve duodenum dokularından bakılan VIP seviyeleri her iki grup arasında istatistiksel anlamlı düzeylerde farklı değildi. Ancak genel olarak doku VIP düzeyi ortalamaları morbid obez grupta daha fazla iken bu fark özellikle duodenumda daha belirgindi. Normal VKİ'ne sahip bireylerde duodenal VIP düzeyi gastrik mukozaya göre düşüken, morbid obezlerde bu düşme izlenmedi. Yaş, cinsiyet, DM, HT, PPI ve sigara kullanımı gibi durumlar da doku VIP düzeylerinde anlamlı değişikliğe neden olmadı.

Fundusta; parietal, şef, foveolar, antrumda; mukus, foveolar ve duodenumda; mukus, goblet, absorbtif hücreler TRPV1 antikoruna ile boyanma düzeyleri açısından

değerlendirildi. Morbid obez hasta grubu ile kontrol grubu arasında bu hücrelerin TRPV1 antikoru ile boyanması açısından anlamlı fark saptanmadı. Hücrelerin birbirleri arasında TRPV1 antikoru ile boyanmaları açısından ise genel olarak istatistiksel anlamlı farklar vardı. Fundusta parietal, antrumda foveolar ve duodenumda absorbtif hücre bulundukları dokularda en fazla TRPV1 bulunduran hücrelerdi. Foveolar ve mukus hücreleri gibi hücrelerin farklı doku düzeylerinde farklı seviyelerde TRPV1 içerdikleri saptandı. Yaşın artmasıyla hücrelerdeki TRPV1 antikoru ile boyanma miktarı da genel olarak artmaktaydı. 45 yaş ve üzeri olgularda 45 yaş altı olgulara göre, fundustaki şef, antrum ve duodenumdaki mukus hücrelerinde bu artış istatistiksel anlamlı düzeydeydi. HT'si olan olgularda fundus şef ve duodenum mukus hücrelerinde, DM'si olanlarda ise sadece duodenum mukus hücrelerinde TRPV1 ile boyanmanın anlamlı düzeylerde arttığını belirledik. Cinsiyetin yanı sıra PPI, nöropsikiyatrik ilaç ve sigara kullanımları, hücrelerin TRPV1 antikoru ile boyanma durumuna etki etmemişti.

Çalışmamızda morbid obez grupta istatistiksel anlamlılığı olmasa da ortaya çıkarılan değişikliklerin obeziteyle ilişkisini gösterebilmek için, daha fazla katılımlı, insanlarda yapılacak çalışmalar gerekmektedir. Ayrıca bu tarz çalışmalara, obezitenin patofizyolojisine biraz daha ışık tutmak, obeziteden korunmak ve yeni tedavi stratejilerini bulabilmek için ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Morbid Obezite, Fundus, Antrum, Duodenum, Ghrelin, Vazoaktif İntestinal Peptit (VIP), TRPV1, Kapsaisin

8. ABSTRACT

Tissue TRPV1, Ghrelin and VIP Levels in Gastroduodenal Mucosa of Patients with Morbid Obesity

In this study, we planned to research association of morbid obesity with VIP (vasoactive intestinal peptide), TRPV1 (transient receptor potential vanilloid-1 channels) and ghrelin level in upper gastroduodenal mucosa, also with serum concentration of ghrelin.

The study group was organized among patients whose BMI (body mass index) is more than 40 kg/m^2 and who referred to endoscopy unit of gastroenterology department at Akdeniz University Medical School Hospital for pre-operative evaluation before obesity surgery or because of any other indication. Study group was consisted of 46 patients and all patient's upper GIS (gastrointestinal system) mucosal biopsies were performed. Control group was consisted of 20 patients whose BMI were between $18\text{-}25 \text{ kg/m}^2$ and whose upper GIS mucosal biopsies were performed for any reason. All participants were met inclusion criterias. We studied serum ghrelin concentration and tissue VIP level by ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay). We used immunohistochemical technics and antibodies to detect tissue ghrelin and TRPV1 levels.

There were no statistically significant difference between groups in terms of age and sex. Serum ghrelin concentration were similar in two groups. There were no correlation between serum concentration and tissue level of ghrelin. There was no statistically significant difference in terms of tissue ghrelin level between groups. We also determined that tissue ghrelin level at upper GIS and serum ghrelin concentration don't affected by age, sex, diabetes mellitus (DM), hypertension (HT), proton pump inhibitors (PPI) and smoking.

There was no statistically significant difference among fundus, antrum and duodenum in terms of tissue VIP level. But tissue VIP level was higher in study group and the difference was significant when we compared duodenal specimens. Tissue VIP level was lower in duodenal specimens than gastric specimens in control

group but this difference didn't exist in the study group. Age, sex, DM, HT, PPI and smoking didn't cause any difference in tissue VIP level.

Fundus chief cells, fundus parietal cells, fundus foveolar cells, antral mucus cells, antral foveolar cells, duodenal mucus cells, duodenal goblet cells and duodenal absorptive cells were evaluated in terms of TRPV1 tissue level. There was no statistically significant difference between study group and control group in terms of percentage of immunostained cells by antibody against TRPV1. There was statistically significant difference among cells according to immunostaining by TRPV1 antibody. Fundus parietal cells, antral foveolar and duodenal absorptive cells seem to have highest percentage of immunostaining in each tissue. We also detected that foveolar cells and mucus cells have different tissue TRPV1 level in different tissues. Immunostaining by TRPV1 antibody were positively correlated with age and there was statistically significant difference between patients older than 45 years and younger than 45 years in terms of immunostaining by TRPV1 antibody in fundus chief cells, antral mucus cells and duodenal mucus cells. Percentage of immunostaining was higher in older group. Patients with HT had higher percentage of immunostaining by TRPV1 antibody in fundus chief cells and duodenal mucus cells. Patients with DM had higher percentage of immunostaining by TRPV1 antibody in duodenal mucus cells. Sex, PPI and smoking didn't cause any difference in terms of tissue TRPV1 level.

In our study, we determined some changes in gastroduodenal mucosa tissue even if differences weren't statistically significant. In order to ascertain these physiopathological changes more comprehensive studies in humans are needed. Besides that, studies in that area are important not only because of additive knowledge about physiopathology of obesity but also because of additive knowledge in terms of improve new treatment strategies for obesity.

Key words: Morbid Obesity, Fundus, Antrum, Duodenum, Ghrelin, Vasoactive Intestinal Peptide (VIP), TRPV1, Capsaicin

9. KAYNAKLAR

1. Rehrig ST Jr. Surgical Management of Metabolic Syndrome Related to Morbid Obesity. *Prim Care* 2016; 43(1): 145-58.
2. Zeller J, Strack C, Fenk S, Mohr M, Loew T, Schmitz G, et al. Relation Between Obesity, Metabolic Syndrome, Successful Long-Term Weight Reduction, and Right Ventricular Function. *Int Heart J* 2016; 57(4): 441-8.
3. Yavuz Y, Kumral ZN, Memi G, Çevik ÖD, Yeğen C, Yeğen BÇ. Serum Leptin, Obestatin, and Ghrelin Levels and Gastric Emptying Rates of Liquid and Solid Meals in Non-obese Rats with Roux-en-Y Bypass Surgery or Prosthesis Placement: Implications for the Role of Vagal Afferents. *Obes Surg* 2017; 27(4): 1037-46.
4. Buzga M, Zavadilová V, Holéczy P, Švagera Z, Švorc P, Foltys A, Zonča P. Dietary intake and ghrelin and leptin changes after sleeve gastrectomy. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2014; 9(4): 554-61.
5. Chakravartty S, Tassinari D, Salerno A, Giorgakis E, Rubino F. What is the Mechanism Behind Weight Loss Maintenance with Gastric Bypass? *Curr Obes Rep* 2015; 4(2): 262-8.
6. Ritze Y, Schollenberger A, Hamze Sinno M, Bühler N, Böhle M, Bárdos G, et al. Gastric ghrelin, GOAT, leptin, and leptinR expression as well as peripheral serotonin are dysregulated in humans with obesity. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28(6): 806-15.
7. Lean ME, Malkova D. Altered gut and adipose tissue hormones in overweight and obese individuals: cause or consequence? *Int J Obes (Lond)* 2016; 40(4): 622-32. doi: 10.1038/ijo.2015.220. Epub 2015 Oct 26.
8. Major P, Matłok M, Pędziwiatr M, Migaczewski M, Zub-Pokrowiecka A, Radkowiak D, et al. Changes in levels of selected incretins and appetite-controlling hormones following surgical treatment for morbid obesity. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2015; 10(3): 458-65.
9. Keeble J. The background to this themed issue on neuropeptides. *Br J Pharmacol* 2013; 170(7): 1277-8.

10. Vu JP, Larauche M, Flores M, Luong L, Norris J, Oh S, et al. Regulation of Appetite, Body Composition, and Metabolic Hormones by Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP). *J Mol Neurosci* 2015; 56(2):377-87.
11. Meek CL, Lewis HB, Reimann F, Gribble FM, Park AJ. The effect of bariatric surgery on gastrointestinal and pancreatic peptide hormones. *Peptides* 2016; 77: 28-37.
12. Liu YJ, Guo YF, Zhang LS, Pei YF, Yu N, Yu P, Papasian CJ, Deng HW. Biological pathway-based genome-wide association analysis identified the vasoactive intestinal peptide (VIP) pathway important for obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18(12): 2339-46.
13. Boughton CK, Murphy KG. Can neuropeptides treat obesity? A review of neuropeptides and their potential role in the treatment of obesity. *Br J Pharmacol* 2013; 170(7): 1333-48.
14. Leung FW. Capsaicin as an anti-obesity drug. *Prog Drug Res* 2014; 68: 171-9.
15. Baskaran P, Krishnan V, Ren J, Thyagarajan B. Capsaicin induces browning of white adipose tissue and counters obesity by activating TRPV1 channel-dependent mechanisms. *Br J Pharmacol* 2016; 173(15): 2369-89.
16. Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*; Ed: Kasper DL; 19. Baskı; McGraw Hill education; United States 2015; 415e-1, 2, 3.
17. Satman İ, Yumuk VD. *Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu – TEMD*; 3. Baskı; Bayt; Ankara 2016; 11-12, 26, 28.
18. Papadakis MA, McPhee SJ. *Current Medical Diagnosis and Treatment*; Ed: Rabow MW; 55. Baskı; United States; McGraw Hill education, 2016; 1250-51.
19. Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil Medicine*. Türkçe Çev. Ed: Ünal S, 24. Baskı; Ankara, Güneş Tıp Kitabevi 2015; 1409-10.
20. World Health Organization. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic*. Geneva: The World Health Organization; 2000. Technical Report Series, No. 894; 8.
21. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. 'Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004'. *JAMA* 2006; 295(13): 1550-5.

22. Picot J, Jones J, Colquitt JL, Gospodarevskaya E, Loveman E, Baxter L, Clegg AJ. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009; 13(41): 1-190, 215-357, iii-iv..
23. Onat A, Can G, Yüksel H, ve ark. ‘TEKHARF 2017, Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük’. Ed: Onat A, Logos Yayıncılık, İstanbul 2017; 141-3.
24. Satman İ, Yılmaz T, Şengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-6.
25. Sanisoglu SY, Oktenli C, Hasimi A, ve ark. ‘Prevalence of metabolic syndrome-related disorders in a large adult population in Turkey’, *Biomed Central* 2006; 92: 3.
26. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 169-80.
27. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı, Sağlık Bakanlığı 2011, Ankara; 51.
28. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Endocrine Society. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(2): 342-62.
29. Williams G, Bing C, Cai XJ, et al. The hypothalamus and the control of energy homeostasis: different circuits, different purposes. *Physiol Behav* 2001; 74: 683-701.
30. Kalra SP, Dube MG, Pu S, et al. Interacting appetite regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 1999; 20: 68-100.
31. Druce MR, Small CJ, Bloom SR. Minireview: Gut peptides regulating satiety. *Endocrinology* 2004; 145: 2660-5.
32. Elmquist JK, Elias C, Saper C. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron* 1999; 22: 221-32.
33. Mantzoros CS, Flier JS. Editorial: leptin as a therapeutic agent – trials and tribulations. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4000-2.

34. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130: 671–80.
35. Ahima RS, Saper CB, Flier JS, Elmquist JK. Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol* 2000; 21: 263–307.
36. Parker EM. The role of central neuropeptide, neurotransmitter and hormonal systems in the regulation of body weight. *Neurotransmissions* 1999; 15: 3-11.
37. Ren J. Leptin and hyperleptinemia-from friend to foe for cardiovascular function. *J Endocrinol* 2004; 181(1): 1-10.
38. Ruhl CE, Everhart JE. Leptin concentrations in the United States: relations with demographic and anthropometric measures. *Am J Clin Nutr* 2001; 74(3): 295–301.
39. Mohammadzadeh G, Zarghami N. Serum leptin level is reduced in non-obese subjects with type 2 diabetes. *Int J Endocrinol Metab* 2012; 11(1): 3-10.
40. Mente A, Razak F, Blankenberg S, Vuksan V, Davis AD, Miller R, et al. Ethnic variation in adiponectin and leptin levels and their association with adiposity and insulin resistance. *Diabetes Care* 2010; 33(7): 1629–34.
41. Shirasaka T, Takasaki M, Kannan H. Cardiovascular effects of leptin and orexins. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284: 639–51.
42. Dhillon WS, Bloom SR. Gastrointestinal hormones and regulation of food intake. *Horm Metab Res* 2004; 36: 846-51.
43. Wren A, Bloom S. Gut hormones and appetite control. *Gastroenterology* 2007; 132: 2116.
44. Zittel TT, et al. C-fos protein expression in the nucleus of the solitary tract correlates with cholecystokinin dose injected and food intake in rats. *Brain Res* 199; 846: 1–11.
45. Sam AH, Troke RC, Tan TM, Bewick GA. The role of the gut/brain axis in modulating food intake, *Neuropharmacology* 2012; 63: 46-56.
46. Naslund E, Hellström PM. Appetite signaling: From gut peptides and enteric nerves to brain; *Physiology & Behavior* 2007; 92: 256–62.
47. French SJ, Murry B, Rumsey RD, Sepple CP, Read NW. Is cholecystokinin a satiety hormone? Correlations of plasma cholecystokinin with hunger, satiety, and gastric emptying in normal volunteers. *Appetite* 1991; 21: 95–104.

48. Erlanson-Albertsson C How palatable food disrupts appetite regulation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 97(2): 61-73.
49. Batterham RL, Bloom SR The gut hormone peptide YY regulates appetite. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 994: 162-8.
50. Pironi L, Stanghellini V, Miglioli M, Corinaldesi R, De Giorgio R, Ruggeri E et al. Fat-induced ileal brake in humans: a dose-dependent phenomenon correlated to the plasma levels of peptide YY. *Gastroenterology* 1993; 105: 733-9.
51. Batterham, RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, Ghatei MA, Bloom SR. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med* 2003; 349: 941-8.
52. Batterham, RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002; 418: 650-4.
53. Small CJ, Bloom SR. Gut hormones and the control of appetite. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15(6): 259-63.
54. McLaughlin CL, Baile CA. Obese mice and the satiety effects of cholecystokinin, bombesin and pancreatic polypeptide. *Physiol Behav* 1981; 26: 433-7.
55. Parker RM, Herzog H. Regional distribution of Y-receptor subtype mRNAs in rat brain. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 1431-48.
56. Batterham RL, et al. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3989-92.
57. Holst JJ. Enteroglucagon. *Annu Rev Physiol* 1997; 59: 257-71.
58. Kreymann B, et al. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet* 1987; 2: 1300-4.
59. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CMB, Meeran K, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the regulation of feeding. *Nature* 1996; 379: 69-72.
60. Dakin CL, et al. Oxyntomodulin inhibits food intake in the rat. *Endocrinology* 2001; 142: 4244-50.

61. Dakin CL, et al. Peripheral oxyntomodulin reduces food intake and body weight gain in rats. *Endocrinology* 2004; 145: 2687–95.
62. Cohen MA, et al. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4696–701.
63. 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): 1511-25.
64. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003; 361: 226–8.
65. Mishra S, Gupta V, Mishra S, Sachan R, Asthana A. Serum level of orexinA, leptin, adiponectin and insulin in north Indian obese women. *Diabetes Metab Syndr* 2017. pii: 1871-4021(17) 30235-7.
66. Ponemone V, Keshavarzian A, Brand MI, Saclarides T, Abcarian H, Cabay RJ, et al. Apoptosis and inflammation: Role of adipokines in inflammatory bowel disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2010 21; 1: e1.
67. Lara-Castro C, Fu Y, Chung BH, Garvey WT. Adiponectin and the metabolic syndrome: mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18: 263–70.
68. Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, obesity, and insulin resistance-the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001; 345: 1345–6.
69. Sharma N, Lee J, Youssef I, Salifu MO, McFarlane SI. Obesity, Cardiovascular Disease and Sleep Disorders: Insights into the Rising Epidemic. *J Sleep Disord Ther* 2017; 6(1). pii: 260.
70. Pacheco SR, Miranda AM, Coelho R, Monteiro AC, Bragança G, Loureiro HC. Overweight in youth and sleep quality: is there a link? *Arch Endocrinol Metab* 2017 Jun 26: 0.
71. Alberti KG, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International

- Atherosclerosis Society; and international association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640–5.
72. Gómez-Ambrosi J, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes* 2012; 36: 286–94.
 73. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *American Journal of Clinical Nutrition* 2006; 83(6): 1237–47.
 74. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486.
 75. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735.
 76. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia* 2006; 49: 41.
 77. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the “metabolic syndrome” and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 3120–7.
 78. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic Syndrome and Incident Diabetes Current state of the evidence. *Diabetes Care* 2008; 31(9): 1898–904.
 79. Van Herpt TFW, Lemmers RFH, van Hoek M, Langendonk JG, Erdtsieck RJ, Bravenboer B, et al. Introduction of the DiaGene study: clinical characteristics, pathophysiology and determinants of vascular complications of type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2017; 9: 47.
 80. Kannel WB, Brand N, Skinner JJ Jr, Dawber TR, McNamara PM. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1967; 67: 48-59.

81. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *J Hypertens* 2001; 19(3Pt2): 523-8.
82. Sarzani R, Salvi F, Dessi-Fulgheri P, Rappelli A. Renin-angiotensin system, natri-uretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans. *Journal of Hypertension* 2008; 26: 831-43.
83. Goodfriend TL. Obesity, sleep apnea, aldosterone, and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2008; 10: 222-6.
84. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, Burke V, Igel LI, Lloyd-Jones D, Sowers J. Obesity related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment a position paper of the. The Obesity Society and The American Society of Hypertension. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21(1): 8-24.
85. Bogaert YE, Linas S. The role of obesity in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009; 5: 101-11.
86. Huang Cao ZF, Stoffel E, Cohen P. Role of perivascular adipose tissue in vascular physiology and pathology. *Hypertension* 2017; 69: 770–7.
87. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci* 2017; 13(4): 851-63.
88. Terry RB, Stefanick ML, Haskell WL, Wood PD. Contributions of regional adipose tissue depots to plasma lipoprotein concentrations in overweight men and women: possible protective effects of thigh fat. *Metabolism* 1991; 40: 733–40.
89. Yu YH, Ginsberg HN. Adipocyte signaling and lipid homeostasis: sequelae of insulin-resistant adipose tissue. *Circ Res* 2005; 96: 1042–52.
90. Ng TWK, Watts GF, Farvid MS, Chan DC, Barrett HR. Adipocytokines and VLDL metabolism: independent regulatory effects of adiponectin, insulin resistance, and fat compartments on VLDL apolipoprotein B-100 kinetics? *Diabetes* 2005; 54: 795–802.
91. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body mass index and mortality. *N Engl J Med* 1998; 338: 1–7.

92. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodrigues C, Heath CDW. Body mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1097–105.
93. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 968–76.
94. Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(5): 996-1003.
95. Reho JJ, Rahmouni K. Oxidative and inflammatory signals in obesity-associated vascular abnormalities. *Clin Sci (Lond)* 2017; 131(14): 1689-700.
96. Oda E. Metabolic syndrome: its history, mechanisms, and limitations. *Acta Diabetol* 2012; 49(2): 89-95.
97. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114: 1752–61.
98. Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N. The renin-angiotensin system: a link between obesity, inflammation and insulin resistance. *Obes Rev* 2012; 13: 136–49.
99. Vanhoutte PM, Zhao Y, Xu A, Leung SW. Thirty years of saying NO: sources, fate, actions, and misfortunes of the endothelium-derived vasodilator mediator. *Circ Res* 2016; 119: 375–96.
100. Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 116: 1234–41.
101. Bazzano LA, Gu D, Whelton MR, Wu X, Chen CS, Duan X, Chen J, Chen JC, He J. Body mass index and risk of stroke among Chinese men and women. *Ann Neurol* 2010; 67(1): 11-20.
102. Guo Y, Yue XJ, Li HH, et al. Overweight and obesity in young adulthood and the risk of stroke: a meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25(12): 2995–3004.
103. Tang XN, Liebeskind DS, Towfighi A The Role of Diabetes, Obesity, and Metabolic Syndrome in Stroke. *Semin Neurol* 2017; 37(3): 267-73.

104. Sarrafzadegan N, Gharipour M, Sadeghi M, et al. Metabolic syndrome and the risk of ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017; 26(02): 286–94.
105. Wang GS, Tong DM, Chen XD, Yang TH, Zhou YT, Ma XB. Metabolic syndrome is a strong risk factor for minor ischemic stroke and subsequent vascular events. *PLoS One* 2016; 11(08): 0156243.
106. Fang X, Liu H, Zhang X, Zhang H, Qin X, Ji X. Metabolic syndrome, its components, and diabetes on 5-year risk of recurrent stroke among mild-to-moderate ischemic stroke survivors: a multiclinic registry study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25(03): 626–6.
107. Hamilton GS, Joosten SA. Obstructive sleep apnoea and obesity. *Aust Fam Physician* 2017; 46(7): 460-3.
108. Lesske J, Fletcher EC, Bao G, Unger T. Hypertension caused by chronic intermittent hypoxia– influence of chemoreceptors and sympathetic nervous system. *J Hypertens* 1997; 15: 1593–603. [PubMed: 9488210]
109. Khayat R, Pleister A. Consequences of Obstructive Sleep Apnea; Cardiovascular Risk of Obstructive Sleep Apnea and Whether Continuous Positive Airway Pressure Reduces that Risk. *Sleep Med Clin* 2016; 11: 273–86. [PubMed: 27542874]
110. Sert Kuniyoshi FH, Pusalavidyasagar S, Singh P, Somers VK. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnoea. *Indian J Med Res* 2010; 131: 196–205. [PubMed: 20308745]
111. Drager LF, Yao Q, Hernandez KL, Shin MK, Bevans-Fonti S, Gay J, et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis via activation of adipose angiopoietin-like 4. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 240–8. [PubMed: 23328524]
112. El-Serag H. The association between obesity and GERD: a review of the epidemiological evidence. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2307–12.
113. Lee H, Lim Y, Chi S, Min YW, Min BH, Lee JH, Rhee PL, Kim JJ. Relationship between obesity and development of erosive reflux disease: A mediation analysis of the role of cardiometabolic risk factors. *Sci Rep* 2017; 7(1): 6375.

114. FriedenberG FK, Xanthopoulos M, Foster GD, Richter JE. The association between gastroesophageal reflux disease and obesity. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2111–22.
115. Wu P, et al. The association of metabolic syndrome with reflux esophagitis: a case-control study. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 989–94.
116. Kim KJ, Lee BS. Central Obesity as a Risk Factor for Non-Erosive Reflux Disease. *Yonsei Med J* 2017; 58(4): 743-8.
117. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 661–6.
118. Scott HA, Wood LG, Gibson PG. Role of Obesity in Asthma: Mechanisms and Management Strategies. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; 17: 53.
119. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911–9.
120. Nijhuis J, Rensen SS, Slaats Y, van Dielen FM, Buurman WA, Greve JW. Neutrophil activation in morbid obesity, chronic activation of acute inflammation. *Obesity* 2009; 17: 2014–8.
121. Rodríguez-Rodríguez E, Perea JM, Jiménez AI, Rodríguez-Rodríguez P, López-Sobaler AM, Ortega RM. Fat intake and asthma in Spanish schoolchildren. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 1065–71.
122. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Wood LG. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. *Eur Respir J* 2011; 38: 594–602.
123. Park CS, Kim TB, Lee KY, Moon KA, Bae YJ, Jang MK, et al. Increased oxidative stress in the airway and development of allergic inflammation in a mouse model of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103: 238-47.
124. Seaton A, Godden DJ, Brown K. Increase in asthma: a more toxic environment or a more susceptible population? *Thorax* 1994; 49: 171–4.
125. Luks V, Burkett A, Turner L, Pakhale S. Effect of physical training on airway inflammation in animal models of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med* 2013; 13: 24.
126. Teramoto M, Moonie S. Physical activity participation among adult Nevadans with self-reported asthma. *J Asthma* 2011; 48: 517–22.

127. Groth SW, Rhee H, Kitzman H. Relationships among obesity, physical activity and sedentary behavior in young adolescents with and without lifetime asthma. *J Asthma* 2016; 53: 19-24.
128. Guenzel N, Schober DJ. Psychiatric Comorbidities and BMI: An Exploratory Analysis. *Issues Ment Health Nurs* 2017; 1-7.
129. Kim JY, Chang HM, Cho JJ, Yoo SH, Kim SY. Relationship between obesity and depression in the Korean working population. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 1560-7.
130. Mannan M, Mamun A, Doi S, Clavarino A. Prospective associations between depression and obesity for adolescent males and females – A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *PLoS One* 2016; 11: e0157240.
131. Rajan TM, Menon V. Psychiatric disorders and obesity: A review of association studies. *J Postgrad Med* 2017; 63(3): 182-90.
132. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, Zitman FG. Overweight, obesity, and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Archives of General Psychiatry* 2010; 67(3): 220.
133. Garipey G, Nitka D, Schmitz N. The association between obesity and anxiety disorders in the population: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34(3): 407-19.
134. Gurpegui M, Martínez-Ortega JM, Gutiérrez-Rojas L, Rivero J, Rojas C, Jurado D. Overweight and obesity in patients with bipolar disorder or schizophrenia compared with a non-psychiatric sample. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2012; 37(1): 169–75.
135. Petry NM, Barry D, Pietrzak RH, Wagner JA. Overweight and obesity are associated with psychiatric disorders: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Psychosomatic Medicine* 2008; 70(3): 288–97.
136. Hussain T, Margoob MA, Shoib S, Shafat M, Chandel RK. Prevalence of Metabolic Syndrome among Psychiatric Inpatients: A Hospital Based Study from Kashmir. *J Clin Diagn Res* 2017; 11(6): 5-8.
137. Kumar CTS. Physical illness and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 2004; 184: 541.

138. Aasbrenn M, Hogestol I, Eribe I, Kristinsson J, Lydersen S, Mala T, and Farup pPG, Prevalence and predictors of irritable bowel syndrome in patients with morbid obesity: a cross-sectional study Published online 2017; 4: 22.
139. Green WD, Beck MA. Obesity altered T cell metabolism and the response to infection. *Curr Opin Immunol* 2017; 46: 1-7.
140. Costanzo AE, Taylor KR, Dutt S, Han PP, Fujioka K, Jameson JM: Obesity impairs gammadelta T cell homeostasis and antiviral function in humans. *PLoS One* 2015, 10: e0120918
141. Tagliabue C, Principi N, Giavoli C, Esposito S: Obesity: impact of infections and response to vaccines. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35: 325-31.
142. Poobalan AS, Aucott LS, Smith WC, et al. Long-term weight loss effects on all cause mortality in overweight/obese populations. *Obes Rev* 2007; 8: 503.
143. Dengel DR, Kelly AS, Olson TP, Kaiser DR, Dengel JL, Bank AJ. Effects of weight loss on insulin sensitivity and arterial stiffness in overweight adults. *Metabolism* 2006; 55: 907–11.
144. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, ‘Obesity’; *Nature Reviews Disease Primers*; June 2017; Abst.
145. Ersöz Gülçelik N, Gürlek A, Usman A. Obezitenin Medikal Tedavisi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2007; 38: 212-7.
146. Mustajoki P, Pekkarinen T. Very low energy diets in treatment of obesity. *Obesity Review* 2001; 2: 61-72.
147. Alamuddin N, Wadden TA. Behavioral Treatment of the Patient with Obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016 Sep;45(3):565-80.
148. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41(2): 459-71.
149. Pate RR. Physical activity and health: dose-response issues. *Res Q Exerc Sport* 1995; 66: 313-7.
150. Wing RR. Behavioral approaches to the treatment of obesity. In: Bray G, Bouchard C, James P, eds. *Handbook of obesity*. New York: Marcel Dekker Inc 1993; 855-73.

151. Sarwer DB, von Sydow Green A, Vetter ML, Wadden TA. Behavior therapy for obesity: where are we now? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16(5): 347-52.
152. Bray GA. Drug therapy of obesity. Up to Date Feb 2017.
153. Douketis JD, Macie C, Thabane L, Williamson DF. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 1153.
154. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155.
155. Hurren KM, Dunham MW. Pharmacokinetic drug evaluation of extended release lorcaserin for the treatment of obesity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2017; 13(8): 891-6.
156. Narayanaswami V, Dwoskin LP. Obesity: Current and potential pharmacotherapeutics and targets. *Pharmacol Ther* 2017; 170: 116-47.
157. Nuffer WA, Trujillo JM. Liraglutide: A New Option for the Treatment of Obesity. *Pharmacotherapy* 2015; 35(10): 926-34.
158. Meece J. The Role of the Pharmacist in Managing Type 2 Diabetes with Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists as Add-On Therapy. *Adv Ther* 2017; 34(3): 638-57.
159. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care* 2012; 35(4): 731-7.
160. Akhlaghi F, Matson KL, Mohammadpour AH, Kelly M, Karimani A. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antihyperglycemic Medications in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56(6): 561-71.
161. Kumar N, Sullivan S, Thompson CC. The role of endoscopic therapy in obesity management: intragastric balloons and aspiration therapy. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017; 10: 311-6.

162. Imaz I, Martinez-Cervell C, Garcia-Alvarez EE, et al. Safety and effectiveness of the intragastric balloon for obesity. A meta-analysis. *Obes Surg* 2008; 18: 841–6.
163. Dumonceau JM. Evidence-based review of the Bioenterics intragastric balloon for weight loss. *Obes Surg* 2008; 18: 1611–7.
164. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ. Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care*. 2016; 39(6): 861-77.
165. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, et al. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 8: CD003641.
166. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366(17): 1577–85.
167. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, et al. STAMPEDE investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes-3-year outcomes. *N Engl J Med* 2014; 370(21): 2002–13.
168. Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007; 357: 753.
169. Sjöström L. Bariatric surgery and reduction in morbidity and mortality: experiences from the SOS study. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32 Suppl 7: 93.
170. Arterburn DE, Olsen MK, Smith VA, et al. Association between bariatric surgery and long-term survival. *JAMA* 2015; 313: 62.
171. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Formisano G, Buchwald H, Scopinaro N. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes Surg* 2015; 25(10): 1822-32.
172. Buchwald H. The evolution of metabolic/bariatric surgery. *Obes Surg* 2014; 24(8): 1126-35.
173. Khan S, Rock K, Baskara A, Qu W, Nazzal M, Ortiz J. Trends in bariatric surgery from 2008 to 2012. *Am J Surg* 2016; 211(6): 1041–6.
174. Noel P, Nedelcu M, Eddbali I, Manos T, Gagner M. What are the long-term results 8 years after sleeve gastrectomy? *Surg Obes Relat Dis* 2017; 13(7): 1110-5.

175. Paluszkiewicz R, Kalinowski P, Wróblewski T, Bartoszewicz Z, Białobrzęska-Paluszkiewicz J, Ziarkiewicz-Wróblewska B, et al. Prospective randomized clinical trial of laparoscopic sleeve gastrectomy versus open Roux-en-Y gastric bypass for the management of patients with morbid obesity. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2012; 7(4): 225-32.
176. Tessier DJ, Eagon JC. Surgical management of morbid obesity. *Curr Probl Surg* 2008; 45(2): 68-137.
177. Papamargaritis D, Panteliou E, Miras AD, le Roux CW. Mechanisms of weight loss, diabetes control and changes in food choices after gastrointestinal surgery. *Curr Atheroscler Rep* 2012; 14(6): 616–23.
178. Dimitriadis GK, Randeva MS, Miras AD. Potential Hormone Mechanisms of Bariatric Surgery. *Curr Obes Rep* 2017 Aug 5.
179. Peterli R, et al. Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial. *Obes Surg* 2012; 22D5: 740–8.
180. Karamanakos SN, et al. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. *Ann Surg* 2008; 247(3): 401–7.
181. Makaronidis JM, Neilson S, Cheung WH, et al. Reported appetite, taste and smell changes following Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: effect of gender, type 2 diabetes and relationship to post-operative weight loss. *Appetite* 2016; 107: 93–105.
182. Graham L, Murty G, Bowrey DJ. Taste, smell and appetite change after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2014; 24(9): 1463–8.
183. Yang N, Liu X, Ding EL, Xu M, Wu S, Liu L, et al. Impaired ghrelin response after high-fat meals is associated with decreased satiety in obese and lean Chinese young adults. *J Nutr* 2009; 139: 1286–91.
184. Carlson JJ, Turpin AA, Wiebke G, Hunt SC, Adams TD. Pre- and post-prandial appetite hormone levels in normal weight and severely obese women. *Nutr Metab* 2009; 6: 32.

185. Carroll JF, Kaiser KA, Franks SF, Deere C, Caffrey JL. Influence of BMI and gender on postprandial hormone responses. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15(12): 2974-83.
186. Buss J, Havel PJ, Epel E, Lin J, Blackburn E, Daubenmier J. Associations of ghrelin with eating behaviors, stress, metabolic factors, and telomere length among overweight and obese women: preliminary evidence of attenuated ghrelin effects in obesity? *Appetite* 2014; 76: 84-94.
187. Usdin TB, Bonner TI, Mezey E. Two receptors for vasoactive intestinal polypeptide with similar specificity and complementary distributions. *Endocrinology* 1994; 135: 2662–80.
188. De Vadder F, Plessier F, Gautier-Stein A, Mithieux G. Vasoactive intestinal peptide is a local mediator in a gut-brain neural axis activating intestinal gluconeogenesis. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27(3): 443-8.
189. Harmar AJ, Fahrenkrug J, Gozes I, Laburthe M, May V, Pisegna JR, Vaudry D, Vaudry H, Waschek JA, Said SI. Pharmacology and functions of receptors for vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide: IUPHAR review 1. *Br J Pharmacol* 2012; 166(1): 4-17.
190. Paladini F, Adinolfi V, Cocco E, Ciociola E, Tamburrano G, Cascino I, Lucantoni F, Morano S, Sorrentino R. Gender-dependent association of type 2 diabetes with the vasoactive intestinal peptide receptor 1. *Gene* 2012; 493(2): 278-81.
191. Ghourab S, Beale KE, Semjonous NM, Simpson KA, Martin NM, Ghatei MA, Bloom SR, Smith KL. Intracerebroventricular administration of vasoactive intestinal peptide inhibits food intake. *Regul Pept* 2011; 172(1-3): 8-15.
192. Matsuda K, Maruyama K, Nakamachi T, Miura T, Uchiyama M, Shioda S. Inhibitory effects of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) and vasoactive intestinal peptide (VIP) on food intake in the goldfish, *Carassius auratus*. *Peptides* 2005; 26: 1611–6.
193. Aton SJ, Colwell CS, Harmar AJ, Waschek J, Herzog ED. Vasoactive intestinal polypeptide mediates circadian rhythmicity and synchrony in mammalian clock neurons. *Nat Neurosci* 2005; 8(4): 476-83.
194. Winzell MS, Ahrén B. Role of VIP and PACAP in islet function. *Peptides* 2007; 28(9): 1805-13.

195. Sheward WJ, Lutz EM, Harmar AJ. The distribution of vasoactive intestinal peptide₂ receptor messenger RNA in the rat brain and pituitary gland as assessed by in situ hybridization. *Neuroscience* 1995; 67: 409-18.
196. Tachibana T, Saito S, Tomonaga S, Takagi T, Saito ES, Boswell T, Furuse M. Intracerebroventricular injection of vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide inhibits feeding in chicks. *Neurosci Lett* 2003; 339(3): 203-6.
197. Basith S, Cui M, Hong S, Choi S. Harnessing the Therapeutic Potential of Capsaicin and Its Analogues in Pain and Other Diseases. *Molecules* 2016; 21(8): pii: E966.
198. Janssens PL, Hursel R, Martens EA, Westerterp-Plantenga MS. Acute effects of capsaicin on energy expenditure and fat oxidation in negative energy balance. *PLoS One* 2013; 8(7): e67786.
199. Luo XJ, Peng J, Li XJ. Recent advances in the study on capsaicinoids *Eur J Pharmacol* 2011; 650: 1-7.
200. Szallasi A, Blumberg PM. Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol Rev* 1999; 51(2): 159-212.
201. Watanabe T, Kawada T, Yamamoto M, Iwai K. Capsaicin, a pungent principle of hot red pepper, evokes catecholamine secretion from the adrenal medulla of anesthetized rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 142(1): 259-64.
202. Yoshioka M, St-Pierre S, Drapeau V, Dionne I, Doucet E, Suzuki M, Tremblay A. Effects of red pepper on appetite and energy intake. *Br J Nutr* 1999; 82(2): 115-23.
203. Belza A, Gille MB, Schultz John S, Kondrup J. The beta-adrenergic antagonist propranolol partly abolishes thermogenic response to bioactive food ingredients. *Metabolism* 2009; 58(8): 1137-44.
204. Janssens PL, Hursel R, Westerterp-Plantenga MS. Capsaicin increases sensation of fullness in energy balance, and decreases desire to eat afterdinner in negative energy balance. *Appetite* 2014; 77: 44-9.
205. Saito M, Yoneshiro T, Matsushita M. Food Ingredients as Anti-Obesity Agents. *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26(11): 585-7. doi: 10.1016/j.tem.2015.08.009. Epub 2015 Sep 25.

206. Almeida MA, Nadal JM, Grassioli S, Paludo KS, Zawadzki SF, Cruz L, Paula JP, Farago PV, Enhanced gastric tolerability and improved anti-obesity effect of capsaicinoids-loaded PCLmicroparticles. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2014; 40: 345-56.
207. Tan S, Gao B, Tao Y, Guo J, Su ZQ. Antiobese effects of capsaicin-chitosan microsphere (CCMS) in obese rats induced by high fat diet. *J Agric Food Chem* 2014; 62(8): 1866-74.
208. Baboota RK, Murtaza N, Jagtap S, Singh DP, Karmase A, Kaur J, et al. Capsaicin-induced transcriptional changes in hypothalamus and alterations in gut microbial count in high fat diet fed mice. *J Nutr Biochem* 2014; 25(9): 893-902.
209. Kobayashi Y, Nakano Y, Kizaki M, Hoshikuma K, Yokoo Y, Kamiya T. Capsaicin-like anti-obese activities of evodiamine from fruits of *Evodia rutaecarpa*, a vanilloid receptor agonist. *Planta Med* 2001; 67(7): 628-33.
210. Baranowska B, Radzikowska M, Wasilewska-Dziubinska E, Roguski K, Borowiec M. Disturbed release of gastrointestinal peptides in anorexia nervosa and in obesity. *Diabetes Obes Metab* 2000; 2(2): 99-103.
211. Yu RJ, Zhang L, Yi TH, Xie SS, Dai Y. In vivo anti-obesity effect of the agonist for receptor VPAC1. *Sheng Li Xue Bao* 2008; 60(6): 751-8.
212. Zhang LL, Yan Liu D, Ma LQ, Luo ZD, Cao TB, Zhong J, et al Activation of transient receptor potential vanilloid type-1 channel prevents adipogenesis and obesity. *Circ Res* 2007;100(7): 1063-70. Epub 2007 Mar 8.
213. Luo Z, Ma L, Zhao Z, He H, Yang D, Feng X, et al. TRPV1 activation improves exercise endurance and energy metabolism through PGC-1 α upregulation in mice. *Cell Res* 2012; 22(3): 551-64.

10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı.

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

2016

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Prof.Dr.Bülent YILDIRIM
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Morbid Obez Hastaların Gastroduodenal Mukozasında TRPV1, Ghrelin, VIP ve Substance P Düzeylerinin Belirlenmesi
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 486	Tarih: 07.09.2016
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	
	Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL
Başkan

Öğr.Gör.Dr.M. Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Gülay ÖZBİLİM
Üye (Katılmadı)

Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr.Dilara İNAN
Üye

Prof.Dr.Necmiye HACIMOĞLU
Üye

Doç.Dr.Gürşün Özge BAYSAL
Üye

Doç.Dr.Dijile KİPMEN KORGUN
Üye (İzinli)

Doç.Dr.Ali Berkant AVCI
Üye (Katılmadı)

Doç.Dr.Öğüt BURSUN
Üye

Yrd.Doç.Dr.Mehtap TÜRKAY
Üye

Dr.Ünal HÜLÜR
Üye (İzinli)

Turgut ALTUN
Üye

Av.Mustafa AÇIKEL
Üye