

T.C.
İSTANBUL SABAHATTİN ZAİM ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
BESLENME VE DİYETETİK BİLİM DALI

BARIATRİK CERRAHİ ÖNCESİ UYGULANAN
DİYETİN DNA METİLASYONU ARACILIĞIYLA
GHRELİN DÜZEYİNE ETKİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Duygu GÜÇLÜ

İstanbul
Ocak-2023

T.C.
İSTANBUL SABAHATTİN ZAİM ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
BESLENME VE DİYETETİK BİLİM DALI

BARIATRİK CERRAHİ ÖNCESİ UYGULANAN DİYETİN DNA
METİLASYONU ARACILIĞIYLA GHRELİN DÜZEYİNE
ETKİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Duygu GÜÇLÜ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Nilgün İŞIKSAÇAN

İstanbul
Ocak-2023

TEZ ONAYI

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürlüğüne,

Bu çalışma, jürimiz tarafından Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Beslenme ve Diyetetik Bilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman Doç. Dr. Nilgün IŞIKSAÇAN

Üye Doç. Dr. Jale ÇATAK

Üye Dr. Öğr. Üyesi Elif EDE ÇİNTESUN

Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

Doç. Dr. Erhan İÇENER
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Yüksek lisans tezi olarak hazırladığım “**Bariatrik Cerrahi Öncesi Uygulanan Diyetin DNA Metilasyonu Aracılığıyla Ghrelin Düzeyine Etkisi**” adlı çalışmanın öneri aşamasından sonuçlandığı aşamaya kadar geçen süreçte bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle uyduğumu, tez içindeki tüm bilgileri bilimsel ahlak ve gelenek çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığımı, bu çalışmamda doğrudan veya dolaylı olarak yaptığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu beyan ederim.

Duygu GÜÇLÜ

ÖN SÖZ

Eğitim hayatım boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana vizyon katan, araştırmam için desteklerini benden esirgemeyen değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Nazlı BATAR'a

Hastaların takibi aşamasını büyük bir sabırla yönettiği için Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Servisi'nden Bengi BAŞALAR ÖZMEN'e

Çalışmam esnasında yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Doç. Dr. Hakan SEYİT'e

Sahip olduğu bilgileri ve imkanları tereddüt etmeden benimle paylaşan Doç. Dr. Asuman GEDİKBAŞI'na

Lisansüstü eğitim sürecimin ve araştırmamın her aşamasında bana yardımcı olan çok değerli tez danışmanım Doç. Dr. Nilgün IŞIKSAÇAN'a

Araştırmamın her döneminde en büyük destekçim olan alanında uzman sevgili Tamay TAŐCI'ya

Lisans ve lisansüstü eğitim hayatım boyunca benden desteklerini esirgemeyen sevgili aileme teőekkürlerimi sunarım.

Duygu GÜÇLÜ
İstanbul-2023

ÖZET

BARIATRİK CERRAHİ ÖNCESİ UYGULANAN DİYETİN DNA METİLASYONU ARACILIĞIYLA GHRELİN DÜZEYİNE ETKİSİ Duygu GÜÇLÜ

Yüksek Lisans, Beslenme ve Diyetetik

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nilgün IŞIKSAÇAN

Ocak, 2023 - 79 Sayfa

Çalışmamızın amacı bariatrik cerrahi öncesi uygulanan diyetin *Ghrelın* geninde meydana gelen DNA metilasyonu ve ağırlık kaybı üzerine etkisini araştırmaktır. Çalışmamızın evrenini Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı'na başvuran ve bariatrik cerrahi operasyonu geçiren 50 morbid obez hasta oluşturmaktadır. Hastalar randomize kontrollü olarak iki gruba ayrılmıştır. Çalışma grubu pre-op iki hafta süreyle çok düşük kalorili protein ağırlıklı bir beslenme programı uygularken kontrol grubu pre-op dönemde herhangi bir beslenme programı uygulamamıştır. Değişkenlerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi Student t test, Mann Whitney U test, paired sample t testi, Wilcoxon işaret testi, Fisher's Exact Ki-Kare testi, Fisher Freeman Halton Exact Ki-kare testi, Continuity (Yates) Düzeltmesi ve Mc Nemar testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Araştırmamızın sonucunda diyet uygulayan grubun post-op süreçte aşırı ağırlık kaybı yüzdelerinin diğer gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu sonucuna varılmıştır ($p<0.05$). Ağırlık kaybına bağlı olarak karaciğer yağlanmaları da çalışma grubunda anlamlı derecede azalma göstermiştir ($p<0.05$). *Ghrelın* geni DNA metilasyonu ise çalışma grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Anahtar Kelimeler: Bariatrik Cerrahi, Beslenme Programı, Çok Düşük Kalorili Diyet, DNA Metilasyonu, *Ghrelın* Geni

ABSTRACT

EFFECT OF DIET BEFORE BARIATRIC SURGERY ON GHRELIN LEVEL THROUGH DNA METHYLATION

Duygu GÜÇLÜ

Master, Nutrition and Dietetics

Thesis Advisor: Assoc. Prof. Dr. Nilgün IŞIKSAÇAN

January, 2023 - 79 Pages

The aim of our study is to investigate the effect of diet applied before bariatric surgery on DNA methylation in the *Ghrelin* gene and weight gain. Our study consists of 50 morbidly obese patients who underwent bariatric surgery, who applied to the Department of General Surgery, Bakırköy Dr Sadi Konuk Training and Research Hospital, University of Health Sciences. The patients were divided into two groups as randomized controlled. While the study group applied a very low calorie protein diet for two weeks before the surgery, the control group did not apply any nutrition program in the pre-op period. Statistical evaluation of the variables was performed using Student t test, Mann Whitney U test, paired sample t test, Wilcoxon sign test, Fisher's Exact Chi-square test, Fisher Freeman Halton Exact Chi-square test, Continuity (Yates) Correction and Mc Nemar test. As a result of our research, it was concluded that the percentage of excessive weight loss in the post-op period of the study group was significantly higher than the other group ($p<0.05$). In the same group depending on weight loss, fatty liver also decreased significantly ($p<0.05$). *Ghrelin* gene DNA methylation was found to be significantly higher in the study group ($p<0.05$).

Keywords: Bariatric Surgery, Nutrition Program, Very Low Calorie Diet, DNA Methylation, *Ghrelin* Gene

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	i
BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ	ii
ÖN SÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
KISALTMALAR	xi
BİRİNCİ BÖLÜM	1
GİRİŞ	1
1.1. Amaç	1
1.2. Araştırmanın Önemi	2
1.3. Varsayımlar/ Hipotezler	2
İKİNCİ BÖLÜM	3
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Obezite	3
2.1.1. Obezitenin Etiyolojisi.....	4
2.1.2. Obezitenin Prevalansı.....	5
2.1.3. Obezitenin Komplikasyonları	7
2.2. Obezitenin Medikal Tedavisi	9
2.2.1. Tıbbi Beslenme Tedavisi.....	9
2.2.2. Davranışsal Terapi/ Psikoterapi	10
2.2.3. Farmakoterapi	11

2.2.4. Cerrahi Tedavi.....	12
2.3. Bariatrik Cerrahi.....	12
2.3.1. Bariatrik Cerrahi Endikasyonları	13
2.3.2. Bariatrik Cerrahi Kontrendikasyonları.....	13
2.3.3. Bariatrik Cerrahi Yöntemleri	14
2.3.4. Bariatrik Cerrahi Öncesi Diyetin Önemi.....	15
2.3.5. Bariatrik Cerrahi ve Karaciğer Yağlanması.....	16
2.3.6. Bariatrik Cerrahi Öncesi Beslenme.....	17
2.4. Epigenetik ve Obezite	18
2.4.1. DNA Metilasyonu	19
2.4.2. Ghrelin.....	21
ÜÇÜNCÜ BÖLÜM	23
MATERYAL METOT.....	23
3.1. Araştırmanın Süresi ve Genel Planı	23
3.2. Hasta Seçimi.....	23
3.3. Uygulanan Beslenme Planı	24
3.4. Hastaların Takibi.....	26
3.4.1. Antropometrik Ölçümler	26
3.4.2. Biyokimyasal Ölçümler	27
3.4.3. Karaciğer Ultrasonu	28
3.4.4. Ghrelin Geni ve DNA Metilasyonu	28
3.5. İstatistiksel Analiz.....	36
DÖRDÜNCÜ BÖLÜM	37
BULGULAR.....	37
4.1. Demografik Özellikler	37

4.2. Antropometrik Ölçümler	37
4.3. Biyokimyasal Ölçümler	38
4.4. Karaciğer Değerlendirmesi	40
4.5. Moleküler Analizler	41
4.5.1. Jel PZR Görüntüleri	41
4.5.2. Ghrelin'in Metilasyon Referans Yüzde (PMR) Değerlendirmesi.....	43
BEŞİNCİ BÖLÜM	45
TARTIŞMA VE DEĞERLENDİRME	45
5.1. Genel Değerlendirme ve Tartışma	45
ALTINCI BÖLÜM.....	48
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	48
KAYNAKÇA	50
EKLER.....	61
ÖZGEÇMİŞ.....	65

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Beden Kütle İndeksi Sınıflandırması.....	3
Tablo 2.2 : Cerrahi Prosedürlerin Sınıflandırılması.....	15
Tablo 3.1: Barifit Protein Takviyesi İçeriği	24
Tablo 3.2: Barifit Protein Takviyesi Vitamin- Mineral İçeriği	25
Tablo 3.3: Ölçümler ve Referans Değer Aralıkları	27
Tablo 3.4: Kullanılan Kimyasallar ile Araç- Gereçler	28
Tablo 3.5: GHRL genine ait normal primer dizileri ve metilasyon sonrası tasarlanan dizileri	30
Tablo 3.6: PZR İşlemi İçin Hazırlanan Karışım İçeriği.....	33
Tablo 3.7: GHRL geninin modifiye edilen ve modifiye edilmeyen DNA kullanılarak çoğaltılma aşamaları.....	33
Tablo 3.8: GHRL Geni İçin Primer Dizileri ve Kontrol Geni Primer Dizileri	34
Tablo 3.9: qMSP İçin GHRL Metilasyonu	35
Tablo 3.10: qMSP İçin ACTB Metilasyonu	35
Tablo 4.1: Hastaların Demografik Özellikleri	37
Tablo 4.2: Antropometrik Ölçümler	38
Tablo 4.3: Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi	39
Tablo 4.4: Karaciğer Sonuçlarının Değerlendirilmesi	41
Tablo 4.5: GHRL Geninden Primer Dizaynı (Tüm DNA İçin).....	41
Tablo 4.6: Ghrelin Metilasyon PMR Değerlendirmesi	44

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1:Kadınların Beden Kütle İndeksi Dağılımı (%) (TÜİK,2019).....	6
Şekil 2.2: Erkeklerin Beden Kütle İndeksi Dağılımı (%) (TÜİK,2019)	7
Şekil 3.1: Nanodrop Spektrofotometrisi	30
Şekil 3.2: Bisülfid Modifikasyonunda Termak Döngü Cihazı ve Adımları	32
Şekil 3.3: Agaroz Jel Dökme ve Tankı Kurma Aşaması	34
Şekil 4.1: Jel PZR Görüntüleri (Turuncu: Çalışma grubu post-op 3. ay hastaları, Mavi: Kontrol grubu post-op 3. ay, Yeşil: Negatif kontrol)	42
Şekil 4.2: Post-op 3. Ay Hastaların Metillenme Görüntüsü.....	43
Şekil 4.3: GHRL Metilasyon PMR Düzeyleri	44

KISALTMALAR

ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ASMBS	: Amerikan Metabolik ve Bariatrik Cerrahi Federasyonu
AST	: Aspartat Transaminaz
BKİ	: Beden Kütle İndeksi
BOMSS	: İngiliz Obezite ve Metabolik Cerrahi Derneği
BPD	: Biliopankreatik Diversiyon
C	: Sitozin
Dk	: Dakika
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DOF	: Dünya Obezite Federasyonu
DOF	: Dünya Obezite Federasyonu
DS	: Duedonal Switch
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EASO	: Avrupa Obezite Çalışması Derneği
ERAS	: Cerrahi Sonrası Hızlandırılmış İyileştirme
EWL	: Ağırlık Kaybı Oranı
FDA	: (Food and Drug Administration) Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GHRL	: Ghrelin
GÖRH	: Şiddetli Gastro-Özofageal Reflü
GWAS	: (Genome-wide Association Study) Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
IFSO	: Uluslararası Obezite Metabolik Bozukluklar Cerrahisi Federasyonu
IGF2	: İnsülin Büyüme Faktörü 2
JIB	: Jejunoileal Bypass
KC	: Karaciğer
LAGB	: Laparoskopik Ayarlanabilir Gastrik Band
LCD	: (Low Calorie Diet) Düşük Kalorili Diyet

LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LSG	: Laparoskopik Sleeve Gastrektomi
NAFLS	: Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
Ort	: Ortalama
OSA	: Obstrüktif Uyku Apnesi
PMR	: Metillenmiş Referans Yüzdesi
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RNA	: Ribonükleik Asit
RYGB	: Roux en Y Gastrik Bypass
SAM	: S- Adenozil Metiyonin
SGOT	: Serum Glutamik Oksaloasetik Transaminaz
SGPT	: Serum Glutamat Piruvat Transaminaz
Sn	: Saniye
SPSS	: (Statistic Packets For Social Sciencences) Sosyal Araştırmalar İçin İstatistiksel Program Paketi
SS	: Standart Sapma
T	: Timin
T2DM	: Tip 2 Diyabet
TG	: Trigliserit
TÜBER	: Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
U	: Urasil
VBG	: Vertikal Band Gastroplastisi
VLCD	: (Very Low Calorie Diet) Çok Düşük Kalorili Diyet
VLCKD	: (Very Low Calorie Ketogenic Diet) Çok Düşük Kalorili Ketojenik Diyet

BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ

Obezite, yalnızca gelişmiş ülkelerde değil gelişmekte olan ülkelerde de halk sağlığını etkileyerek zorlu ekonomik sorunlara neden olan küresel bir sorundur. Beklenen yaşam süresini dramatik bir şekilde azaltmaktadır (Haththotuwa ve ark., 2020: 4). Özellikle fazla kalori alımı ile karakterize olan obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyon, hepatik steatoz, depresyon, uyku sorunları vb. pekçok komorbiditeyi de beraberinde getirmektedir (Apovian, 2016: 181).

Tıbbi beslenme tedavisi, psikoterapi, farmakoterapi ve cerrahi tedavi gibi obezitenin tedavisinde pekçok farklı yöntem mevcuttur. Özellikle bariatrik cerrahinin klinik olarak morbid obezite için en etkili ve kalıcı tedavi yöntemi olduğu yapılan çalışmalarca ortaya konmuştur. Ancak bariatrik cerrahi bir multidisipliner çalışma gerektirmektedir. Bu bağlamda operasyonu takiben öncesinde ve sonrasında uygulanan beslenme tedavisi kişilerin hayat kalitesini oldukça arttırmaktadır (Thompson ve ark., 2007: 97).

Obezitenin ortaya çıkmasında bir diğer etken olarak genetiğin önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür (Singh ve ark., 2017: 91). İştah kontrolü, vücut ağırlığı ve uzun süreli enerji dengesinin düzenlenmesinde rol oynayan *ghrelin* ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Wren ve ark., 2001: 2540). Obez bireylerde yapılan bir çalışmada *ghrelin* düzeylerinin katılımcılarda daha düşük olması, obezitenin tüm *ghrelin* sisteminde bozulmaya sebep olduğunu ortaya çıkarmıştır (Baessler ve ark., 2005: 260).

1.1. Amaç

Çalışmamızın amacı, bariatrik cerrahi operasyonu geçirecek kişilerin pre-op dönemde düşük kalorili ve yüksek protein içerikli bir diyet ile beslenmesi sonucunda pre-op ve post-op süreçte hepatik steatoz seviyelerine etkisini incelemektir. Bununla birlikte diyet uygulayan ve uygulamayan hastaların pre-op ve post-op dönemde deoksiribonükleik asit (DNA) metilasyonu aracılığıyla *ghrelin* düzeylerindeki farklılıklar tespit edilecektir. Bu sayede pre-op dönemde uygulanan diyetin iştah mekanizmasında genetik bir değişim oluşturma durumu tespit edilecektir.

1.2. Araştırmanın Önemi

Bu çalışmanın sonucunda bariatrik cerrahi ameliyatı sonrası hepatik steatoz seviyelerinden elde edilen bulgular, pre-op dönemde uygulanan diyetin etkinliğini ortaya koyacaktır. Ayrıca *Ghrelin* geninde meydana gelen metilasyon, bariatrik cerrahi operasyonu geçirmiş kişilerin iştah mekanizması üzerinde gen-diyet etkileşimini gösterecektir.

1.3. Varsayımlar/ Hipotezler

H0: Pre-op dönemde uygulanan diyet ile kişilerin post-op ağırlık kaybı arasında anlamlı bir ilişkisi yoktur.

H1: Pre-op dönemde uygulanan diyet ile kişilerin post-op ağırlık kaybı arasında anlamlı bir ilişkisi vardır.

H0: Pre-op dönemde uygulanan diyet ile kişilerin post-op hepatik steatoz seviyeleri arasında anlamlı bir ilişkisi yoktur.

H2: Pre-op dönemde uygulanan diyet ile kişilerin post-op hepatik steatoz seviyeleri arasında anlamlı bir ilişkisi vardır.

H0: Pre-op dönemde uygulanan diyeti ile kişilerin post-op biyokimyasal bulguları arasında anlamlı bir ilişkisi yoktur.

H3: Pre-op dönemde uygulanan diyet ile kişilerin post-op biyokimyasal bulguları arasında anlamlı bir ilişkisi vardır.

H0: Pre-op dönemde uygulanan diyet ile DNA metilasyonu ile *Ghrelin* düzeyleri arasında anlamlı bir ilişkisi yoktur.

H4: Pre-op dönemde uygulanan diyet ile DNA metilasyonu ile *Ghrelin* düzeyleri arasında anlamlı bir ilişkisi vardır.

İKİNCİ BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

Vücudun fizyolojik fonksiyonlarını etkileyen ve ciddi bir halk sağlığı sorunu olan obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından sağlığı tehdit edecek şekilde vücutta aşırı miktarda yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (Chooi, 2019: 92). DSÖ, kötü beslenmeden çok daha ciddi bir soruna dönüşen obeziteyi yetişkinlerde en büyük küresel kronik sağlık sorunu olarak ilan etmiştir (Yumuk ve ark., 2015). Obeziteyi belirlemede bir etken olan vücut yağ oranı, cinsiyete ve yaşa bağlı olarak değişmektedir. Yenidoğanlarda %10-15 düzeyinde yağ bulunurken yetişkinlik döneminde yaşa bağlı olarak hem erkek hem de kadınlarda bu yüzde artmaya başlamaktadır (Nguyen, 2020: 2). Vücut yağ düzeyini belirlemek için kullanılan pek çok yöntem mevcuttur. Ancak bu yöntemler pratikte oldukça zor uygulanmaktadır (Adab, 2018: 360). Bu sebeple DSÖ obeziteyi ve fazla kilolu olma durumunu beden kütle indeksi (BKİ) ile değerlendirmektedir (WHO, 2020). BKİ, ölçülen vücut ağırlığının (kg) ölçülen boyun karesine (m²) bölünmesiyle hesaplanmaktadır. Obeziteyi değerlendirme adına basit ve düşük maliyetli bir ölçüdür. Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenen BKİ sınıflandırması Tablo 2.1’de verilmiştir.

Tablo 2.1: Beden Kütle İndeksi Sınıflandırması

Sınıflandırma	Beden kütle indeksi (kg/m ²)
Zayıf	<18.5
Normal	18.5- 24.9
Kilolu	25-29.9
I. Derece obez	30-34.9
II. Derece obez	35-39.9
III. Derece obez	>40

Kaynak: (WHO, 2000)

2.1.1. Obezitenin Etiyolojisi

Obezite, genel anlamda aşırı enerji alımı ya da yetersiz enerji harcamasına bağlı uzun süreli enerji dengesizliği ile karakterizedir (khan Afridi ve Khan, 2004: 19). Bununla birlikte obezitenin etiyojisi oldukça karmaşıktır. Genetik, fizyolojik, çevresel, psikolojik ve ekonomik sebepler obezitenin gelişimini etkileyen faktörler arasında yer almaktadır (Wright ve Aronne, 2012: 730).

Obeziteye sebep olabilecek yağ içeriği yüksek olan fazla kalorili besinler uygun fiyatlı ve aynı zamanda oldukça kolay ulaşılabilir bir hale gelmiştir. Bu besinlerin porsiyon oranlarının da sağlıklı besinlere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (Harnischfeger ve Dando, 2021: 1650). Kullanışlı, hazırlaması kolay ve ucuz olan bu yüksek kalorili ürünlerin hızlı yaşam tarzını karşılamak adına aileler tarafından sıklıkla tüketildiği bilinmektedir. Bu fazla tüketimin ise toplumların beslenme alışkanlıklarını olumsuz yönde etkilediği ve fazla kilolu, obez toplumların ortaya çıkmasına sebep olduğu sonucuna varılmıştır (Wright ve Aronne, 2012: 731).

Fiziksel hareket obezite riskini azaltmaya yardımcı olacak bir etkidir. Fiziksel olarak hareketsizlik mortalite ve morbidite için önde gelen bir risk faktörü olarak yer almaktadır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda ve yetişkinlerde fiziksel hareket seviyesi günlük olarak önerilen düzeyin çok daha altında bulunmuştur (Wright ve Aronne, 2012: 732). Yapılan bir çalışmada çocukların ve yetişkinlerin özellikle daha fazla televizyon izlemesi, internette sörf yapması ve video oyunları oynaması sebebi ile fiziksel hareketten daha da uzaklaştığı sonucuna varılmıştır (An ve ark., 2019). Teknolojideki ilerlemenin fiziksel olarak hareketsizliği beraberinde getirdiği görülmüştür. Bunlarla birlikte kişilerin bulunduğu çevre de fiziksel hareketsizliğin sebebi arasında yer alabilmektedir. Roemmich ve ark. (2006) yaptıkları çalışmada parklara ve oyun alanlarına daha yakın oturan küçük çocukların fiziksel aktivite düzeylerinin uzak oturanlara göre daha fazla olduğunu göstermiştir. Aynı şekilde yaşanılan yerin peyzajının hoş karşılanmadığı ve yürüme alanlarının daha az görsellikte olduğu yerlerde yaşayan kişilerin günlük fiziksel aktivite düzeylerinin diğer bireylere göre daha az seviyede olduğu görülmüştür (Salvo ve ark., 2018).

Obezitenin genetik olarak yatkınlığa bağlı bir şekilde çıkabileceği fikri ise ilk olarak Von Noorden tarafından 1907'de ortaya atılmıştır. Danimarka'da evlat edinilen 540

ikiz üzerinde yapılan bir çalışmada ikizlerin farklı ailelerde yetiştirilmesine rağmen vücut ağırlıklarının biyolojik ebeveynlerine daha yakın olduğu görülmüştür (Thaker, 2017: 379). Son yıllarda yapılan bu ikiz çalışmaları sonucunda genetiğin obezitenin gelişimine %40-70 düzeyinde katkı sağlayabileceği sonucuna varılmıştır (Garcia ve ark., 2021: 655).

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), obezitenin başlangıcında rol oynayan genetik varyantları belirlemeye odaklanmış bir çalışmadır. Yeme davranışına dahil olan biyolojik, psikolojik ve çevresel unsurların çeşitliliği göz önüne alındığında, obezitenin ortaya çıkmasında genetik riskin muhtemelen iştahı kontrol eden nörobiyolojik düzenleme yolunda yattığı GWAS'ta teorize edilmiştir (Garcia ve ark., 2021: 660).

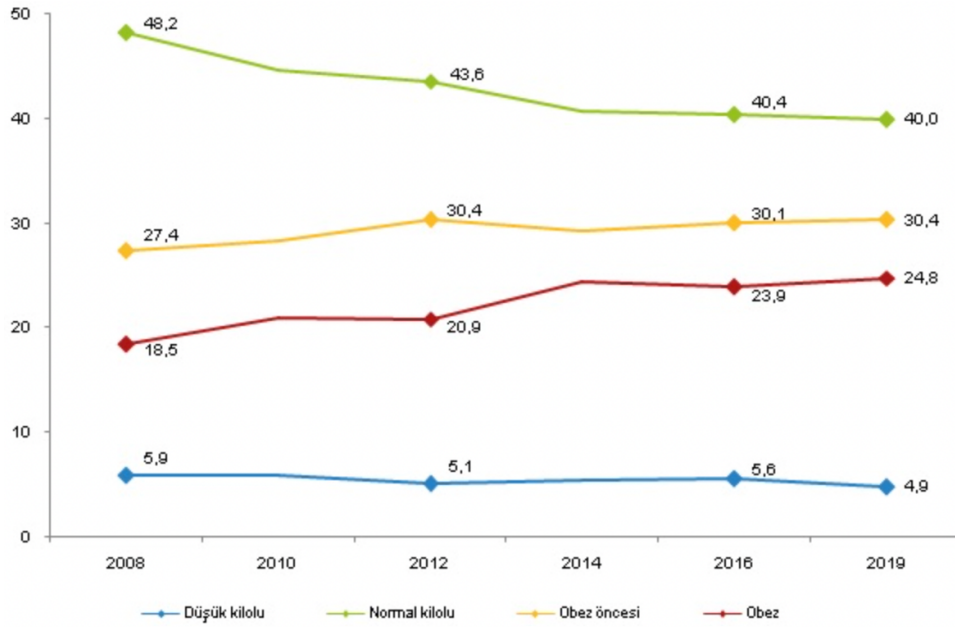
2.1.2. Obezitenin Prevalansı

Dünya çapında obezite prevalansının 1975'ten beri üç kat arttığı DSÖ tarafından bildirilmiştir. Asya, Afrika ve Avrupa'nın farklı bölgelerinde yapılan ve 10 yıl süren bir çalışmada obezitenin prevalansında %10-30 arasında bir artış görülmüştür (Tunstall- Pedoe, 2003). Elde edilen bilgilere göre 2016 yılında 18 yaş ve üzeri 1,9 milyardan fazla yetişkinin aşırı kilolu olduğu bunlardan 650 milyondan fazlasının ise obez olduğu sonucuna varılmıştır (WHO, 2021).

Obezitenin en sık görüldüğü yer olan Amerika'da 1999-2000 yıllarında obezite prevalansı %30,5 iken 2017-2018 yılında bu oran %42,4'e yükselmiştir (Hales ve ark. 2020). Özellikle çocuklarda obezite eğilimi dikkat çekici bir düzeydedir. Çocukluk çağı obezitesindeki artış gün geçtikçe daha da fazla bir seviyeye gelmektedir. Günümüzde çocukluk çağı obezitesi prevalansının 1970'e göre 10 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir (Anderson ve ark., 2019).

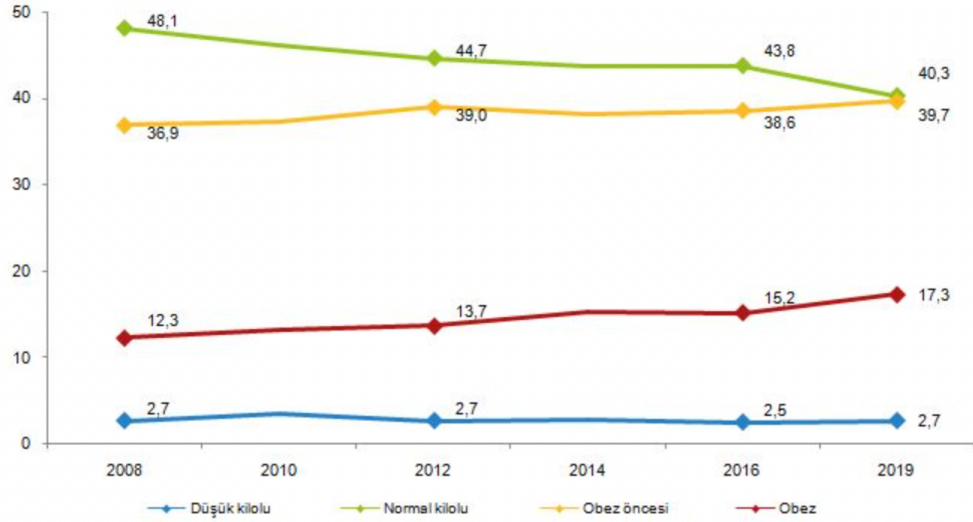
2015 yılındaki DSÖ dünya sağlık istatistikleri raporu, Avrupa bölgesinde yetişkinler arasındaki genel obezite oranının erkeklerde %21,5 ve kadınlarda %24,5 olduğunu göstermektedir. Aynı rapor, 5 yaşın altındaki çocuklar arasında fazla kilolu olma prevalansının %12,4 olduğunu belirtmektedir (Yumuk ve ark., 2015). Fazla kilolu olma prevalansının en yüksek olduğu ülkeler İngiltere, Arnavutluk ve Bosna Hersek iken prevalansın en düşük olduğu ülkeler arasında ise Türkmenistan ve Özbekistan yer almaktadır (Branca ve ark., 2007).

Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TÜBER) 2019 raporunda Türkiye'de yetişkin nüfusun %36,9'unun fazla kilolu, %28,4'ünün obez ve %3,8'inin ise morbid obez olduğu bildirilmiştir. Cinsiyete göre obezite prevalansına bakıldığında ise bu oranlar kadınlarda %24,8 erkeklerde %17,3 olarak belirtilmiştir (Sağlık Bakanlığı, 2019). Dünya Obezite Federasyonu (DOF), Türkiye'de 1999 yılına ait obezite prevalansının kadınlarda %22, erkeklerde %7 olduğunu yayınlamıştır (DOF, 2019). Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) raporuna göre Türkiye'nin 2008'den 2019'a kadar cinsiyete göre beden kütle indeksi değerlerindeki değişimler Şekil 2.1. ve Şekil 2.2'de verilmiştir.



Şekil 2.1: Kadınların Beden Kütle İndeksi Dağılımı (%)

Kaynak: (TÜİK, 2019)



Şekil 2.2: Erkeklerin Beden Kütle İndeksi Dağılımı (%)

Kaynak: (TÜİK, 2019)

DOF'un yayınladığı Dünya Obezite Atlası'nda obezitenin 2030 yılında gelebileceği noktalara değinilmiştir. Bu atlasa göre Avrupa bölgesinde, 2030 yılına kadar neredeyse her 3 erkek ve kadından 1'inin BKİ' sinin $\geq 30 \text{ kg/ m}^2$ olacağı tahmin edilmektedir. Bu, bölgede yaklaşık olarak 102 milyon erkek ve 113 milyon kadının obezitenin komplikasyonları ile ilgili risk altında olduğu anlamına gelmektedir. Ayrıca 2030 yılına kadar obezite prevalansının yüksek olacağı tahmin edilen ilk 10 ülke arasında Türkiye kadınlarda birinci sırada yer alırken erkeklerde beşinci sırada yer almıştır (Lobstein ve ark., 2022).

2.1.3. Obezitenin Komplikasyonları

Obezite hastaları hipertansiyon (HT), tip 2 diyabet (T2DM), solunum problemleri, uyku apnesi ve bazı kanserler gibi hastalıklar ile morbidite riski altındadır. Normal bir kiloya sahip yetişkinle BKİ'si 40 kg/ m^2 veya üzeri olan bir yetişkin karşılaştırıldığında BKİ'si yüksek olan bireyin diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve astım gibi hastalıklara yakalanma oranının çok daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Apovian, 2016: 181).

Dünya Sağlık Örgütü, aşırı kilo ve obezite diyabet vakalarının %44'ünü, iskemik kalp hastalığı hastalarının %23'ünü ve belirli kanserlerin yaklaşık %7-41'ini oluşturduğunu bildirmiştir. Bu hastalıklardan tip 2 diyabet obezite ile en güçlü şekilde ilişkili olup

obeziteye bağlı diyabet prevalansının 2025 yılına kadar ikiye katlanarak 300 milyona ulaşması beklenmektedir. Bu yakın ilişki aynı zamanda diyabetli bireylerin çoğunluğunun aşırı kilolu veya obez olduğu gerçeğini vurgulayarak 'diyabezite' çağrışımına yol açmıştır. Obezite ile diyabetin birlikte, bireylerin ölüm riskini 7 kat artırdığı bilinmektedir (Leitner ve ark., 2017: 484)

Vücut ağırlığında meydana gelebilecek %5'lik bir azalma obezitenin komplikasyonları üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. En sık görülen komplikasyonlardan hipertansiyonun obezite ile güçlü bir ilişki içinde olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Kilo alımıyla birlikte hipertansiyon riskinde de belirli bir artış olduğu bilinmektedir (Segula, 2014: 20). Sadece hipertansiyonla bağlantılı olmamakla birlikte obez kişilerde meydana gelen kilo kaybı ile kan basıncında bir düşüş olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. 181 fazla kilolu hipertansif hastanın 4 yıllık takiplerinde %10' luk bir kilo kaybının 24 saatlik kan basıncı izlemesinde 4.3/3.8 mmHg düşüşle ilişkilendirilmiştir (Schillaci ve ark., 2003: 636). Yaklaşık 5000 katılımcıyı kapsayan 25 randomize kontrollü çalışmanın meta- analizi; sistolik ve diyastolik kan basınçlarının her bir kilo kaybı için 1 mmHg düştüğü aynı zamanda kilo kaybının antihipertansif etkisininin ırk ve cinsiyetten bağımsız olduğu görülmüştür (Neter ve ark., 2003: 880).

Son 30 yılda çarpıcı bir şekilde artan tip 2 diyabet obezitenin ortaya çıkardığı bir diğer yandaş hastalıktır.

Obezite aynı zamanda elverişsiz bir lipit profiliyle de ilişkilendirilmektedir. Serum lipidlerini, insülin direncini ve kan basıncını iyileştirmenin bir yolu olarak kilo kaybı önerilmektedir. Kilo kaybıyla birlikte trigliserit (TG) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyelerinde azalmalar meydana gelirken yüksek yoğunluklu protein (HDL) kolesterol seviyesinde ise artışlar görüldüğü rapor edilmiştir (Hasan ve ark., 2020: 3698).

Bir başka risk faktörü olarak ise obstrüktif uyku apnesi (OSA) görülmektedir. OSA' lı hastaların %75' inden fazlasının ideal vucüt ağırlığının %120' sinden daha fazla olduğu görülmüştür. Obez hastalarda üst solunum yolunu çevreleyen dokularda artan yağ birikimleri doğrudan solunum yolu lümenini etkileyebilmektedir. Üst vücut yağ birikimleri ise hava yolu çökebilirliğini arttırıp ekspiratuar kasların işlevine müdahale etmekte bu sebeple solunum rahatsızlıklarına sebebiyet vermektedir (Malnick ve

Knobler, 2006: 569).

DSÖ Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı fazla kilolu, obez ve hareketsiz olmanın meme, kolon, endometriyum, böbrek ve yemek borusu gibi kanser türlerinin görülme olasılığını arttırdığını bildirmiştir. Kanser tanısını ve tedaviye yanıtı obezitenin olumsuz yönde etkileyebileceği öne sürülmüştür. Obez hastaların daha düşük dozda kemoterapi aldığı ve yaygın olarak kabul edilen kemoterapi dozunun kullanılmamasının zararlı olduğu kabul edilmektedir (Avgerinos ve ark., 2019: 122).

2.2. Obezitenin Medikal Tedavisi

Obezitenin tedavisinde amaç bireyin hayat kalitesini arttırarak morbidite ve mortalite riskini minimum seviyeye indirmektir. Tedavi sonrasında 6 ay süresince vücut ağırlığında meydana gelen %10 kaybın obezite sebebi birçok yandaş hastalığın önlenmesinde oldukça önemli bir etkisinin mevcut olduğu bilinmektedir (Kurt, 2019: 57).

2.2.1. Tıbbi Beslenme Tedavisi

Tıbbi beslenme tedavisi bireye özgü olarak kişiselleştirilmiş beslenme planlarının oluşturulduğu ve obezitenin tedavisinde birinci basamakta yer alan yöntemdir. Vücut ağırlığının boya göre ideal aralığa getirilmesi hedeflenmektedir. Bununla birlikte bireyin normal vücut ağırlığına ulaştıktan sonra doğru beslenme alışkanlıklarıyla kilonun hedeflenen noktada sabit kalması sağlanmaktadır (Kurt, 2019: 57).

Obezite tedavisi uygulayıp başarılı olan kişilerin %95'inde tekrar kilo alımı görülmüştür. Bu sebeple tedavi süresince kişilere gerçekçi hedefler konularak psikolojik olarak maksimum uyum sağlanmalıdır. En ideal hedefler arasında ilk 6 ayda vücut ağırlığının %5-10'u kadar bir kilo kaybı yer almalıdır. Günlük alınan enerjinin %55-60'ı karbohidratlardan, %25-30'u yağlarda, %15'i ise proteinlerden karşılanmalıdır. Basit karbohidratlar sınırlandırılmalı olabildiğince lif tüketimine dikkat edilmelidir (Tam ve Çakır, 2012: 39).

Düşük kalorili diyetlerin (800-1500 kcal/gün) (LCD) toplam vücut ağırlığını ortalama %8 oranında azaltabileceği ve yaklaşık 6 aylık bir süre boyunca karın bölgesindeki yağ içeriğini azaltmaya yardımcı olacağı fikrini destekleyen iyi kanıtlar mevcuttur

(Low ve ark., 2006: 177). Çok düşük kalorili diyetler (800 kcal/gün'den az) (VLCD) beslenme eksiklikleri, vitamin eksiklikleri ve safra taşları gibi daha büyük eksikliklerle ilişkili daha yüksek riskler nedeniyle tıbbi gözetim olmadan önerilmemektedir (Albenese ve ark., 2019: 294). Çok düşük kalorili diyetler uygulayan hastalar için vitamin ve mineral takviyesi ile yakın tıbbi takip şarttır. Klinik deneyler, düşük kalorili diyetlerin, 1 yıldan fazla kilo kaybı sağlamada çok düşük kalorili diyetler kadar etkili olduğunu göstermektedir (Volek ve ark., 2005: 4).

Kalori kısıtlamasının kilo kaybına yol açtığına dair bir tartışma olmamasına rağmen, diyetlerin makro besin bileşiminin kilo kaybını ve kilo korumayı etkileyip etkilemediği konusunda devam eden tartışmalar mevcuttur. Düşük yağlı diyetlere karşı olan topluluklar, Amerika'da yağ alımı düzeyinin toplam kalorinin %40'ına tekabül ederken %35'e düştüğünü ancak bu durumun obeziteye etki etmediğini savunmaktadır. Ancak uzun vadede etkinlik ve güvenliliğe ilişkin kanıtlar mevcut değildir (Balart, 2005: 177).

2.2.2. Davranışsal Terapi/ Psikoterapi

Davranış terapisinin amacı, aşırı kilolu ve obez bireylerde öğrenilmiş yeme ve aktivite alışkanlıklarını değiştirmektir. Bu tedavinin dezavantajları olmasına rağmen obeziteye yatkın bireylerin daha sağlıklı bir kiloya ulaşmalarına yardımcı olabilecek bir dizi beceri geliştirmelerine katkı sağlamaktadır (Jacob ve Isaac, 2012: 28). Hastanın yeme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite oranlarıyla ilgili farkındalık geliştirmeyi amaçlayan bu tedavi yönteminde hastalara günlük hayatlarında uygulayabilecekleri asansör yerine merdiven kullanımı, toplu taşımalarda inilecek yerden daha önce inip günlük yürüyüşünü arttırmak gibi basit önerilerde bulunulur (Tam ve Çakır, 2012: 40).

Davranış terapisinin varsayımları, yeme alışkanlıklarını ve fiziksel aktiviteyi değiştirerek vücut ağırlığının değiştirilebileceğidir; yeme ve aktivite kalıplarının öğrenilmiş davranışlar olduğunu ve bu nedenle değiştirilebilir olduğunu; ve bu kalıplarda uzun vadeli değişiklikler oluşturmak için genel çevrenin değiştirilmesi gerektiğidir (Low ve ark., 2006: 179).

Tipik davranış programlarındaki temel özellikler arasında kendi kendini izleme, hedef belirleme, beslenme ve egzersiz eğitimi, uyaran kontrolü, problem çözme, bilişsel yeniden yapılandırma ve nüksetmeyi önleme yer almaktadır (Jacob ve Isaac, 2012;

29). Bu stratejilerin çoğu, bir klinisyenin uygulamasına kolaylıkla dahil edilebilmektedir. Birçok aşırı kilolu ve obez hasta için, bu temel davranışsal noktaları ele almak, alışkanlıkları değiştirmede önemli rol oynamaktadır. Anlamlı bir kilo kaybı elde etmek için özel psikiyatrik ve psikolojik tedaviye ihtiyaç duyacak yeme bozukluğu veya majör psikiyatrik bozukluğu olan hastaları en baştan belirlemek çok önemlidir (Low ve ark., 2006; 179).

Kendi kendini izleme kavramı, gıda alımının ve fiziksel aktivitenin ayrıntılı bir şekilde kayıt altına alınmasını gerektirmektedir. Bu kayıtlar, hastanın gıda alımı ve aktivite düzeylerinin miktarı, sıklığı ve zamanlaması konusundaki farkındalığını arttırmaktadır (Gravina ve ark., 2015). Hasta ve klinisyen, bu bilgiyi yeme ve aktivitede değiştirilmesi veya güçlendirilmesi gereken kalıpları belirlemek ve ayrıca hastaların kilo verme çabaları için bireysel ve gerçekçi hedefler geliştirmek için kullanmaktadır (Karasu, 2013).

Uyaran kontrolü, hastanın uyaranlara maruz kalmasını sınırlayabilmesi için olumsuz yeme davranışlarını (yüksek kalorili atıştırma yemek gibi) teşvik eden belirli uyaranları tanımlamayı içermektedir. Uyarıcı kontrolüne yönelik teknikler, yalnızca meyveler gibi sağlıklı atıştırma stoklanmasını ve yüksek kalorili atıştırma bulduğu otomatlardan kaçınmayı içerebilir (Jacob ve Isaac, 2012: 29).

Problem çözme, hastaları kilo vermenin önündeki potansiyel engelleri belirlemeye ve ardından bunların üstesinden gelmek için çözümler geliştirmeye ve uygulamaya teşvik etmektedir. Bu teknikler sayesinde hastalar, kilo verme ve koruma planlarındaki olası tuzakları nasıl fark edeceklerini ve tekrarlamaların oluşmasını nasıl önleyeceklerini öğrenmektedirler (Kurt, 2019: 58).

2.2.3. Farmakoterapi

Önemli yaşam tarzı değişikliklerinin yapılması, azalan enerji alımı ve artan enerji harcanımının gerçekleştirilmiş olması obezitenin tedavisinde yeterli olmayabilir. Hormonal değişikliklerin gözlendiği bu durumlarda kişilere ilaç tedavisi önerilebilmektedir (Srivastava ve ark., 2018: 13). Bir obezite ilacının beklenen kilo kaybı sağlamanın yanında, verilen kilonun devamlılığını sağlamanın, kullanımının güvenilir olması ve bağımlılığa sebebiyet vermemesi gerekmektedir (Saunders ve ark.,

2016: 522). Ancak bu özelliklerin hepsini sağlayan bir ilaç mevcut değildir. Bu sebeple obez bireylerin daha kolay kilo verme düşüncesi ile yöneldiği farmakolojik tedavi her durumda her kişiye uygulanamamaktadır. Farmakoterapinin uygulanabilmesi için çeşitli endikasyonlar mevcuttur. Bunlar;

- BKİ ≥ 30 kg/m² olup diyet, egzersiz ve çeşitli uygulamalar denendiği halde kilo kontrolü sağlanmayanlar,
- BKİ 27-29,9 kg/m² düzeyinde olup, komorbiditeleri (Tip 2 DM, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, dislipidemi, uyku apnesi vb.) olanlar,
- BKİ 25-29,9 kg/m² arasında olup bel çevresi; erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm veya üzerinde olan kişiler (Saunders ve ark. 2016: 522).

Obezite tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı 6 ana obezite önleyici ilaç (fentermin, orlistat, fentermin/ topiramet uzatılmış salım, lorcaserin, naltrekson sürekli salım ve liraglutid) mevcut olup yukarıdaki endikasyonların sağlanması halinde kullanılabilir (Srivastava ve ark., 2018: 12).

2.2.4. Cerrahi Tedavi

Obezite ile ilişkili birçok komorbiditenin remisyonuna girmesini, zamanla kalıcı ağırlık kaybını ve yaşam kalitesinde artmayı sağlayan cerrahi tedavi morbid obezite için etkili bir tedavi biçimi olarak kullanılmaktadır (Nguyen ve Varela, 2017: 160). Ameliyatlarda mide hacmi kısıtlanarak ya da bağırsaklarda emilim kusuru yaratılarak erken doyumluk hissinin sağlanması ve gıda alımının kısıtlanması amaçlanmaktadır. Birçok ameliyat yöntemi olmakla birlikte hasta için en uygun olan prosedür cerrah tarafından seçilmektedir (Öcal ve Aygen, 2018: 79). Kullanılan prosedür türünden bağımsız olarak, cerrahi olmayan tedavilerle karşılaştırıldığında ağırlık kaybı düzeylerinde ve obezite ile ilişkili komorbiditelerde yüksek oranda iyileşme olduğu sonucuna varılmıştır (Angrisani ve ark., 2015: 1822).

2.3. Bariatrik Cerrahi

Morbid obezite için en etkili tedavi yöntemi olan bariatrik cerrahi, ameliyathanelerde en sık yapılan mide- bağırsak işlemleri arasında yer almaktadır. Bariatrik cerrahi

operasyonların türleri sürekli değişiklik göstermektedir (Buchwald ve Oien, 2013: 427). Ameliyat için uygun adaylar seçilirken prosedürler, potansiyel perioperatif ve uzun vadeli risklere karşı dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (Provost, 2015: 73).

2.3.1. Bariatrik Cerrahi Endikasyonları

Ulusal Sağlık Enstitüleri Şiddetli Obezite için Gastrointestinal Cerrahiye İlişkin Konsensüs Geliştirme Konferansı, en sık başvuru kılavuz olarak yer almaktadır. Hastaların operatif riskler konusunda kabul edilebilir, motive, iyi bilgilendirilmiş, tedavi ve takibe katılabilecek durumda olmaları gerekmektedir. Ameliyatsız kilo verme yöntemlerinde başarı oranı düşük kabul edilen hastalar ameliyat için kabul edilebilir ancak her vaka için risk- fayda değerlendirmesi yapılmalıdır (Provost, 2015: 73). Amerikan Metabolik ve Bariatrik Cerrahi Derneği (ASMBS) ve Uluslararası Obezite ve Metabolik Bozukluklar Cerrahisi Federasyonu (IFSO)'nun yeni belirlediği kurallara göre potansiyel adayların sağlamaları gereken kriterler aşağıda yer almaktadır (Eisenberg ve ark., 2022: 2).

- BKİ > 35 kg/m² olması
- BKİ > 30 kg/m² beraberinde obezite ile ilişkili en az 1 komorbiditenin (tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, uyku apnesi, obezite-hipoventilasyon sendromu, pickwick sendromu, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve gastro-özofageal reflü (GÖRH)) eşlik ediyor olması
- Cerrahi tedavilerden önce uygulanan medikal tedavilerin başarısız olması
- Psikolojik durumun stabil olması
- Alkol ve madde bağımlılığının bulunmaması
- Ameliyat riskinin kabul edilebilir olması
- Hastanın ameliyat ve sekellerine ait her detayı biliyor olması

2.3.2. Bariatrik Cerrahi Kontrendikasyonları

- 18 yaşından küçük 65 yaşından ise büyük olmak (Ciddi bir komorbidite eşlik ediyorsa cerrahi düşünülebilir.)
- Alkol ve madde bağımlılığı
- Tedavisi gerçekleşmemiş ve obeziteye sebep olan endokrin hastalık
- Major depresyon ve psikoz varlığı

- Yeme bozukluğunun bulunması
- Anesteziye engel kardiyak rahatsızlık varlığı
- Şiddetli gastro- özofageal reflü varlığı
- Gebe olunması ya da 12-18 ay içinde gebelik planlanması
- Kanser varlığı (TEMD, 2019: 16)

On sekiz yaş altında uygulanan bariatrik cerrahinin kısa vadede kilo kaybı ve komorbiditelere etkileri olumlu iken uzun vadede ne gibi etkilerinin olacağı bilinmemektedir (Paulus ve ark., 2015: 861). Altmış beş yaş üstünde obeziteye eşlik eden komorbiditelerin şiddetli olması postoperatif süreçte komplikasyon riskini arttırmaktadır. Buna karşın ameliyatın faydası düşük kalabilmektedir. Bu sebeple yaş ile ilgili değerlendirme yapılırken hastaların özenle seçilmesi önerilmektedir (Quirante ve ark., 2017: 1539).

Gastro-özofageal reflü etiolojisinde obezite önemli bir yer tutmaktadır. Obezitenin tedavisi ile GÖRH'ün de olumlu olarak etkilendiği bilinmektedir. Ancak yapılan cerrahinin türüne göre mide anatomisi farklılaşmakta bu da GÖRH semptomlarını arttırabilmektedir. GÖHR semptomlarını arttırabilecek prosedürler arasında oldukça sık uygulanan sleeve gastrektomi yer almaktadır. Uygulanan prosedür belirlenirken hastaya uygun şekilde karar verilmelidir (Stenard ve Iannelli, 2015: 10350).

2.3.3. Bariatrik Cerrahi Yöntemleri

Geçmiş 1950'lere dayanan bariatrik cerrahi ilk olarak jejunoileal bypass ile hiperlipideminin tedavisinde kullanılmıştır. Teknoloji ile birlikte güncellenerek değişip çeşitlenmiştir (Güngör, 2019: 702).

Bariatrik cerrahide kullanılan teknikler 3 ana gruba ayrılmaktadır. Bunlar kısıtlayıcı (restriktif) yöntemler, emilim bozucu (malabsorbtif) yöntemler, kombine kısıtlayıcı ve emilim bozucu yöntemlerdir. Tablo 2.2.' de prosedürlerin sınıflandırması verilmiştir.

Kısıtlayıcı (restriktif) yöntemlerde mide hacminin küçültülüp alınan gıdanın azaltılmasıyla kilo verimi sağlamaktadır. Malabsorbtif herhangi bir durum söz konusu değildir.

Emilim bozucu (malabsorbtif) yöntemler emilimin aktif olarak yapıldığı ince bağırsağın uzunluğunu değiştirerek emilim kusur yaratılıp kilo verimi sağlamaktadır.

Kombine kısıtlayıcı ve emilim bozucu yöntemler iki yöntemin de kombine edilerek kilo veriminin sağlandığı girişimlerdir (TEMD, 2019: 20).

Tablo 2.2.: Cerrahi Prosedürlerin Sınıflandırması

Kısıtlayıcı Yöntemler	Intragastrik balon Gastrik pacing Vertikal band gastroplastisi (VBG), Laparoskopik ayarlanabilir gastrik band (LAGB) Laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG)
Emilim Bozucu Yöntemler	Jejunioleal bypass (JIB) Biliopankreatik diversiyon (BPD)
Kombine Yöntemler	Biliopankreatik diversiyon- duodonal switch (BPD- DS) Roux en y gastrik bypass (RYGB)

2.3.4. Bariatrik Cerrahi Öncesi Diyetin Önemi

Bariatrik cerrahi öncesi beslenme durum değerlendirmesinin yapılması ameliyat sonrası süreç yönetiminde oldukça önemli bir rol oynamaktadır. Hastanın kilo almasına sebep olan çevresel faktörler, başarısız kilo verme girişimleri ve beslenmeyle ilgili komorbiditeler (diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon, hiperlipidemi, kronik böbrek hastalığı gibi) değerlendirilmelidir (Bettini ve ark., 2020: 298).

Morbid obez bireylerin yüksek kalorili ancak besin ögesi yününden eksik beslenmesi yüksek kalorili malnutrisyon olarak adlandırılmaktadır. Bu şekilde beslenen kişilerde meydana gelen mikro besin ögesi eksikliğinin düzeltilmesi ve besin öğelerinin yerine konulması için hastaların pre-op süreçte kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır (Kuschner ve Still, 2014: 34).

Yapılan birçok çalışmada pre-op dönemde kilo kaybının cerrahi manevraları kolaylaştırdığı için ameliyat süresini kısalttığı, karaciğer parametrelerini iyileştirdiği ve post-op süreçte meydana gelebilecek komplikasyon riskini azalttığı görülmüştür (Thorell ve ark., 2016: 2070). Bunlarla birlikte pre-op dönemde ağırlık kaybı gerçekleşmiş hastaların post-op ağırlık kaybında da anlamlı düzeyde bir artış olduğu bildirilmiştir. Kısıtlayıcı diyetlere uyumlu olan hastaların daha olumlu ve motive bir tutum sergiledikleri görülmüştür. Bu nedenle post-op diyetlere, besin takviyesine ve

uzun süreli izlemlere daha uyumlu oldukları sonucuna varılmıştır (Stenberg ve ark., 2022: 734; Tan ve ark., 2020: 2100).

2.3.5. Bariatrik Cerrahi ve Karaciğer Yağlanması

Karaciğerde aşırı yağ birikmesi ile karakterize kronik bir karaciğer hastalığı olan non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), obezite ve metabolik sendrom ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. NAFLD esas olarak insülin direncinden kaynaklanır ve bu nedenle sıklıkla obezite, tip 2 diyabet ve dislipidemiye eşlik eden metabolik değişikliklerin bir parçası olarak ortaya çıkmaktadır (Polyzos ve ark., 2019: 85).

Japonya'da yapılan 12 yıllık prospektif bir çalışmada BKİ artışının NAFLD'nin başlangıcı ile ilişkili olduğu, özellikle hem obez hem de obez olmayan bireylerde NAFLD'nin progresyonunda iyileşme ile BKİ'nin de azaldığı gözlemlenmiştir (Kojima ve ark., 2003: 956). Başlangıçta NAFLD olmayan 77.500 metabolik olarak sağlıklı bireyle yapılan geniş bir kohort çalışmasında 4 yıllık takip sonucunda normal vücut ağırlığına sahip bireylere göre fazla kilolu ve obez bireylerin daha yüksek NAFLD riski altında olduğu doğrulanmıştır (Chang ve ark., 2016: 1136). Yapılan bir meta-analizde BKİ'de 1 birim artışın NAFLD'nin rölatif riskinde 1,2 oranında bir artışa sebep olduğu belirtilmiştir (Li ve ark., 2016: 510).

NAFLD'nin dünya çapındaki yüksek prevalansına ve ilişkili morbidite ve mortalitesine rağmen, tedavisi için özel olarak onaylanmış hiçbir ilacın olmaması büyük bir paradoks olarak belirtilmektedir. Spesifik farmakolojik müdahalelerin bu eksikliği göz önüne alındığında, yaşam tarzı değişikliği yoluyla bariatrik cerrahi ile obezitenin önlenmesi ve NAFLD yönetiminin sağlanması amaçlanmaktadır (Polyzos ve ark., 2019: 83).

Giderek artan hareketsiz yaşam tarzlarından ve yüksek yağlı diyetlerden kaynaklanan kilo alımı ve obezite, insülin direnci ve NAFLD'nin gelişiminde kilit bir faktör gibi görünmektedir. Bu nedenle, uygun kilo kontrolünün sağlanması ve sürdürülmesinin, glikoz ve lipid anormalliklerinin tedavisi gibi NAFLD gelişimini de engellemesi beklenir. Bu, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki diyabet önleme programından elde edilen verilerle daha da desteklenmektedir (Angulo, 2007: S62).

NAFLD hastalarında ağırlık yönetimi için kademeli bir yaklaşım uygun görülür. Tedavide ilk olarak diyet ve egzersiz önerilmektedir. BKİ ≥ 30 kg/m² olan bireylerde

ilk adım hedeflere ulaşamadığında veya BKİ ≥ 27 kg/m² ve obezite ile ilişkili komorbiditeleri olanlarda ilaç tedavisi eklenmektedir. Yaşam tarzı değişikliği ve farmakoterapi kombinasyonu da başarısız olursa, BKİ ≥ 40 kg / m² olan veya BKİ ≥ 35 kg/m² olan ve obezite ile ilişkili komorbiditeleri olan seçilmiş bireylerde bariatrik cerrahi düşünülmelidir. NAFLD, obezite ile ilişkili bir komorbidite olduğundan, farmakoterapi ve bariatrik cerrahi için sırasıyla 27 kg/m² ve 35 kg/m² eşik değerleri düşünülebilir (Acosta ve ark., 2017; Yumuk ve ark., 2015: 414).

2.3.6. Bariatrik Cerrahi Öncesi Beslenme

Pre-op dönemde hızlı ağırlık kaybı, karaciğer boyutunu küçültürken glikojen ve lipid depolarını azaltmaktadır. Ağırlık kaybıyla azalan viseral yağ dokusu depoları sayesinde üst mide ve yemek borusuna erişim olanağı artmış olur. Sonuç olarak karaciğer esnekliği sağlanarak laparoskopik yaklaşım daha kolay hale getirilmektedir. Bu sebeple pratikte kısa süreli “enerji kısıtlayıcı diyet” veya “karaciğer küçültücü diyet” adlarıyla ameliyat öncesi diyetler önerilmektedir (Edholm ve ark., 2011: 346).

Ameliyat öncesi kullanılacak en iyi diyet protokolü ile bu diyetin ne kadar süre uygulanacağı konusunda net bir bilgi bulunmamaktadır. Intragastrik balon uygulaması, çok düşük kalorili diyet (VLCD), düşük kalorili diyet (LCD), çok düşük kalorili ketojenik diyet (VLCKD), yaşam tarzı değişikliği vb. gibi çeşitli protokoller önerilmektedir (Sarno ve ark., 2022: 2).

İngiliz Obezite ve Metabolik Cerrahi Derneği (BOMSS) diyetisyenleri tarafından üç tip prebariatrik cerrahi diyeti ve beslenme ilkeleri içeren bir konsensüs hazırlanmıştır. Bu belgede yer alan diyet tipleri; 1000 kcal diyet, VLCD ve süt/yoğurt diyeti olarak belirtilmiştir. Ancak mevcut uygulamalarda kısıtlayıcı diyetlerin etkileri konusunda net bir bilgi verilmemiştir (Baldry ve ark., 2014: 417).

Çok düşük kalorili diyetler 450 ile 800 kcal/gün arasında enerji içermektedir. İmmünolojik fonksiyonları bozmadan hızlı bir kilo ve viseral yağ kaybı ile karaciğer hacminde düşüşler sağlanmaktadır (Faria ve ark., 2015: 231). LCD’ler ise 800- 1500 kcal/gün arasında enerjiye sahiptir. Orta derecede kilo kaybı sağlamaktadır. Genellikle karaciğer hacminde azalma ve viseral yağ ile ilişkili bulunmuştur. VLCKD ise <50 g/gün karbonhidrat içeriği, ideal kg başına 1-1,5 g protein ve 15-30 g yağ ile 500-800 kcal/gün şeklindedir. Bu düşük karbonhidrat alımı, merkezi sinir sistemi, iskelet kası

ve kalp gibi çeşitli ekstrahepatik dokular tarafından yakıt olarak kullanılan ketonların sentezine yol açmaktadır (Muscogiuri ve ark., 2021: 223). Avrupa Obezite Çalışması Derneği (EASO), VLCKD' nin ameliyattan önce uygun bir yaklaşım olduğunu öne sürmektedir. VLCKD' nin bariatrik cerrahiden sonra daha az kan kaybıyla sonuçlandığı, daha iyi yara iyileşmesine ve daha düşük postoperatif komplikasyon riskine katkıda bulunduğunu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada kısa süreli VLCKD'nin böbrek ve karaciğer fonksiyonu üzerinde olumsuz bir etkisi olmaksızın güvenli ve etkili olduğuna dikkat çekmiştir. Bununla birlikte, hayvan modellerinde yüksek miktarda protein sağlayan ketojenik bir diyetin, önemli miktarda azotlu bileşiklerin atılımı ile ilişkili olduğunu ve böbrek hasarına katkıda bulunabileceğini belirtmesi dikkat çekicidir (Sarno ve ark., 2022: 3).

Kısıtlayıcı diyetlerde potansiyel risklerin olması dikkate alınması gereken bir husustur. Bunlardan biri, vücudu katabolik bir duruma çevirerek, yağsız vücut kütlesi kaybına yol açarak bariatrik cerrahi sonrası iyileşmeyi engelleyebilmektedir. Diğerleri ise hastanın diyetlere uyumunu tehlikeye atabilecek yorgunluk, baş ağrısı ve mide bulantısı gibi semptomlar yaşayabilmesidir (Romejin ve ark., 2021: 351).

Ameliyattan önce ılımlı bir kilo kaybının yararı konusunda genel bir fikir birliği olmasına rağmen, seçilecek diyet her durumda uygun bir profesyonel tarafından analiz edilerek tedaviye uyumu, olası yan etkileri ve hasta için olumlu yönleri değerlendirilmelidir.

2.4. Epigenetik ve Obezite

Obezitenin patogenezi incelenirken aynı çevresel faktörler altındaki tüm bireylerde hastalık gerçekleşmediği için genetiğin önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür (Singh ve ark., 2017: 91). Obeziteye yatkınlıkta çevresel faktörlerle birlikte genetik değiştiricilerin önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir. Bu nedenle multifaktöriyel genetik özellikler gösteren obezite fenotipleri, bireyin yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları ve genetik geçmişine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Hangi bireyin obezite geliştirme riski altında olduğunu ve hangisinin tedavi müdahalelerine veya diyete dirençli olduğunu anlamak için fenotip-obezite ilişkisi iyi belirlenmelidir (Becer ve Ergören, 2021: 28). Bununla birlikte, genom çapında ilişkilendirme çalışmaları ile tanımlanan genetik risk lokusları, hastalık riskindeki genetik varyansın

sadece bir kısmını açıklamaktadır, bu da obezitenin çok faktörlü patolojisini anlamak için daha fazla faktörün dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir (Champion ve ark., 2009: 385). Bu nedenle epigenetik, hem genetik hem de çevresel değişenlerden etkilendiği için obezite gelişiminde rol oynayan bir faktör olarak belirtilmiştir. Son zamanlarda epigenetik, çevresel faktörlerin obezite ve komorbiditeleri ile ilgili genlerin ekspresyonunu değiştirdiği mekanizmalar hakkında yeni açıklamalar sunmuştur. Örneğin obez bireylerin yağ dokusunda meydana gelen inflamasyon, oksidatif stres ve hipoksi sonrasında deoksiribonükleik asit (DNA) metilasyonunun arttığı gözlemlenmiştir (Huang ve ark., 2018: 370).

Epigenetik, nükleotid dizi modifikasyonu olmaksızın gen aktivitesini değiştiren, ancak doğrudan bir sonuç olarak kromatin yapısı değişikliklerini içeren süreçler olarak tanımlanmaktadır. Gen aktivitesinin düzenlenmesinde yer alan en önemli epigenetik mekanizmalar, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlamayan ribonükleik asit (RNA)'lerdir (Samblas ve ark., 2019: 422).

2.4.1. DNA Metilasyonu

Hayatın devamlılığını sağlamak için genetik bilgilerin korunması ve taşınması esastır. Hayati pek çok görev dışında genetik bilgilerin korunması ve taşınmasını gerçekleştiren bu sırada da hücrelerin büyümesi ve çoğalmasını sağlayan molekül DNA olarak adlandırılmaktadır (Samblas ve ark., 2019: 421).

İnsan vücudunun hemen her hücresinde bulunan DNA kişinin genetik bilgilerinin tamamını barındırmaktadır. Yaklaşık üç milyar baz çiftinden oluşur ve bir metre uzunluğundadır. Baz grubu (adenin, guanin, sitozin), 5 karbonlu şeker grubu ve fosfat grubundan oluşan DNA her zaman aynı şekilde kalmamaktadır. Bazı durumlarda gerekli olan bölgeleri enzimler ile açılmakta ve kopyalanabilmektedir (Güçlü Geyik ve Erginel Unaltuna, 2014: 8). DNA zincirindeki bazlar belirli bir düzene göre sıralanmaktadır. Eğer hücreler sağlıklıysa o zaman bu düzen hep aynı şekilde kopyalanıp tekrarlanarak yenilenmektedir. Ancak kişi farklı etkenlere maruz kalırsa bu düzen değişebilmektedir. Bu gibi durumlarda yenilenme süreçleri istenilen şekilde gerçekleştirilemediğinde dejeneratif hastalık geliştirme riski artmaktadır (Merdol, 2018: 104).

Epigenetik modifikasyonlar arasında dokuların yenilenmesi sürecinde memelilerde

yaygın olarak DNA metilasyonu görülmektedir. S- adenzil metiyonindeki (SAM) metil grubunun, guanine komşu sitozin (C) bazının 5. karbonuna geçmesiyle karakterizedir (Güler ve Peynircioğlu, 2016: 62).

2.4.1.1. DNA Metilasyonu ve Beslenme

DNA metilasyon paterni karşılaşılan kimyasallar, beslenmedeki farklılıklar ve genetik durumlara göre farklılık gösterebilir. DNA'daki hasarların giderilmesi sürecinde beslenmenin, özellikle de vitamin ve mineralden zengin sebze ve meyve tüketiminin oldukça önemli olduğu bildirilmektedir (Merdol, 2018: 106). Genlerimiz ve hastalıklara duyarlılığımız arasında bağlantı olduğunu kanıtlayan epigenetik işaretlerin beslenme gibi dış faktörlerden etkilendiği bildirilmiştir. Bu dış faktörler, DNA metilasyonu gibi epigenetik mekanizmalarla gen ekspresyonunu değiştirerek epigenomu modüle edebilmektedir.

Hayvan deneylerinde mikro besin öğelerinin metilasyonu değiştirmedeki gene özgü rolü incelenmiştir. Bu çalışmalarda folat, metionin, kolin, betain ve B vitaminleri gibi mikro besinlerin tüketimindeki değişikliğin metilasyonla ilgili bir mekanizmadaki fenotipleri değiştirebileceği gösterilmiştir. Örneğin embriyogenez sırasında nöral tüpün kapanmasının başarısız olduğu bilinen nöral tüp defektlerinin, folik asit seviyelerindeki bir eksiklik ve düşüşle bağlantılı olduğu rapor edilmiştir. Folik asit takviye kullanımı sonrasında ise nöral tüp defektlerinin prevalansı azalmıştır (Imbard ve ark., 2013: 4372; Sambas ve ark., 2019: 432).

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalardan biri 1944-1945 kışında Hollanda'nın kıtlık zamanlarında gerçekleştirilmiştir. Ülkede dağıtılan yiyeceklerin 1000 kcal'nin de altında olduğu bildirilmiştir. Bu dönemde gebe kalan kadınların bebeklerinde yetişkinlik döneminde hiperkolesterolemi, kardiyovasküler hastalıklar ve obezitenin daha sık görüldüğü ortaya çıkmıştır. Bu bebeklerden meydana gelen sağlık sorunlarının ikinci kuşakta da görüldüğü rapor edilmiştir. Deneklerden izole edilen DNA, altmış yıl sonra bile insülin büyüme faktörü 2 (IGF2)'nin ortalamasının altında metilasyonu ve hormonun daha yüksek ekspresyonunu göstermiştir (Heijmans ve ark., 2008). Çeşitli çevresel faktörlerin nesiller arası epigenetik kalıtım üzerindeki fizyolojik etkileri üzerine yürütülen Överkalix çalışmasında büyükanne ve büyükbabanın gıdaya erişiminin, torunlarda diyabet riskini ve herhangi bir nedene bağlı olarak gerçekleşen ölümleri değiştirebileceği ortaya çıkmıştır (Pembrey ve ark.,

2014).

Bu çalışmalar, anne ve babanın yetersiz beslenmesinin, yavrularda bir obezite fenotipi ile sonuçlanabileceğini ve beslenme faktörlerinin insanlarda DNA metilasyonunu etkilediğini öne sürmektedir. Aşırı beslenmenin neden olduğu yetersiz beslenmenin, aynı zamanda, gen ekspresyonunu etkileyerek metabolik değişikliklere yatkınlık yaratabilecek temel metabolik genlerin promotörlerinde epigenetik değişiklikleri indükleyebildiği bildirilmiştir (Sambles ve ark., 2018: 425).

Yüksek yağlı diyetlerin etkileriyle ilgili araştırmalar, doymuş ve trans yağ asitleri açısından zengin diyetleri, bağırsak geçirgenliği, obezite ve inflamasyonun yanı sıra kardiyovasküler anormalliklerdeki hasarlarla ilişkilendirmiştir. Örneğin, palmitik asit, insan pankreas adacıklarında global hipermetilasyonu indükleyerek insülin sekresyonunu bozup tip 2 diyabet riskini artırmaktadır (Sambles ve ark., 2018: 425)

2.4.2. Ghrelin

Ghrelin geni (*GHRL*), 3p26-25 kromozomunda bulunur. Dört ekzon ve üç intron içerir (Wajnrajch ve ark., 2000: 232). Ghrelin, 117 amino asit içeren bir öncü protein (*GHRL*) olarak midenin fundus bölgesindeki endokrin X(A) hücreleri tarafından sentezlenir. Aynı zamanda insan vücudunda iştah ve enerji dengesini düzenleyen protein olarak tanımlanmaktadır. İnsan ghrelin hormonu, 117 amino asitlik preproghrelin'den üretilen 28 amino asit peptidinden oluşur (Korbonits ve ark., 2004: 28). Çalışmalar, peptitleri veya reseptörleri kodlayan genlerdeki genetik değişikliklerin vücut ağırlığı ve metabolik anormallikler ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ghrelin, güçlü bir büyüme hormonu uyarıcısı olarak iştahı ve beslenmeyi uyarıp oreksijenik etki ortaya çıkarır. İştah kontrolü, vücut ağırlığı, insülin ve glukoz metabolizmasında önemli rol oynar. Ghrelin uygulaması, normal kişilerde ve kanser kaşeksisi çekenler gibi iştahı azalmış hastalarda iştahı ve besin alımını artırır (Wren ve ark., 2001: 2540). İnsülin salgısını azaltır ve enerji alımını ~%30 artırır (Broglia ve ark., 2001: 5084). Ghrelin'in uzun süreli enerji dengesini düzenlenmesinde rol oynayabileceği yönünde bazı önerilerde bulunulmuştur. Bu önerilere göre, ghrelin konsantrasyonlarının BKİ, bel çevresi ve vücut yağ yüzdesi gibi obezite ile ilgili belirli parametrelerle ters orantılı olduğunu gösteren bulgular mevcuttur (Shiia ve ark., 2002: 243; Tschöp ve ark., 2001). Yemekten önce mide boş iken yüksek olan *GHRL*

seviyesi, besin alımı ile besin içeriğine bağlı olarak düşer (Öztürk ve Arpacı, 2018). Ayrıca, obez deneklerde plazma ghrelin düzeylerinin daha düşük olduğunun gösterildiği göz önüne alındığında, son kanıtlar obezitenin tüm ghrelin sisteminde bir bozulma ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Baessler ve ark., 2005: 260). GHRL genindeki varyasyonlar ghrelin protein kusurlarını artırabilir ve işlevini etkileyebilir (Becer ve Ergören, 2021: 28).



ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

MATERYAL METOT

3.1. Araştırmanın Süresi ve Genel Planı

Bu çalışma Eylül 2021- Mayıs 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı'na başvuran morbid obez hastalar üzerinde yapılmıştır. Morbid obezite tedavisi için cerrahi işlem uygulanacak olan 50 hasta gönüllü olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Dahil edilen hastalar bilgisayar ortamında randomize olarak kontrol ve çalışma olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Her iki hasta grubundan da yazılı olarak gönüllü olur onayı alınmıştır. Bu form Ek 2'de verilmiştir. Çalışmaya başlamadan önce hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, boy ve kilo) alınmıştır. Hasta takip için kullanılan form Ek 3'te verilmiştir. Çalışma grubuna dahil edilen 25 hastaya ameliyattan önce iki hafta süre ile çok düşük kalorili yüksek proteinli bir diyet programı uygulanmıştır. Çalışma grubunda yer alan hastalara uygulamaları gereken liste detaylı olarak anlatılmış protein tozları liste ile teslim edilmiştir. Kontrol grubunda yer alan 25 hastaya ise pre-op herhangi bir beslenme programı uygulanmamıştır. Pre-op ve post-op birinci ve üçüncü ayda biyokimyasal parametrelerine bakılmıştır. Hastaların karaciğer boyutları ultrason ile pre-op dönemde ve post-op 3. ayda değerlendirilmiştir. Karaciğer boyutları, kan parametreleri ve kilo verme durumları arasında bağlantı olup olmadığı tespit edilmiştir.

Pre-op ve post-op 3. ayda çalışma ve kontrollerden EDTA'lı ve kuru tüplere 10 ml kan örneği alınmıştır. Tüm örnekler toplandıktan sonra grupların DNA metilasyonu aracılığıyla ghrelin düzeyleri analiz edilmiştir. Bu kitlerin üretici talimatlarına uyularak tüm laboratuvar analizleri Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İleri Analiz Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Analiz sonrasında metilasyon durumu her iki grupta, kalitatif ve kantitatif olarak istatistiksel yöntemlerle karşılaştırılmıştır.

3.2. Hasta Seçimi

Çalışmaya 18-65 yaş arasında BKİ'si en az 40 kg/m² olan veya BKİ'si 35 kg/m² üstü olup obeziteye bağlı komorbidite (diyabet, hipertansiyon, uyku apnesi vb) olan

hastalar dahil edilmiştir. Hastaların bariatrik cerrahi onayı almaları için en az 2 yıl süre ile obezitenin konservatif tedavisinde başarısız olması gerekmektedir. Kronik karaciğer (KC) hastalığı olmayanlar ve KC enzimlerinden; Aspartat transaminaz (AST, diğer adıyla serum glutamik oksaloasetik transaminaz, SGOT), veya alanin aminotransferaz (ALT, diğer adıyla serum glutamat-piruvat transaminaz, SGPT) en az 3 kez normal seviyelerde seyredenler ve serum kreatinin <1,8 mg/dl olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3. Uygulanan Beslenme Planı

Çalışma grubuna uygulanan çok düşük kalorili yüksek proteinli diyet için Barifit[®] protein takviyeleri kullanılmıştır. Kullanılan protein takviyesinin enerji ve besin öğeleri içeriği Tablo 3.1.'de, vitamin ve mineral içeriği ise Tablo 3.2'de verilmiştir.

Hastaların uyguladığı diyetin enerjisinin %30'u karbonhidratlardan, %30'u yağlardan, %40'ı ise proteinlerden gelecek şekilde planlanmıştır. Maksimum kalori alımı 700 kcal/gün olacak şekilde liste düzenlenmiştir.

Tablo 3.1: Barifit Protein Takviyesi İçeriği

Enerji ve Besin Öğeleri	Miktar / 1 saşe
Enerji	156 kcal
Protein	27 g
Total Yağ	2 g
Karbonhidrat	8 g
Total Lif	5 g

Tablo 3.2: Barifit Protein Takviyesi Vitamin- Mineral İçeriği

Vitamin – Mineraller	Miktar / 1 sağe
A vitamini	750 mcg (RE)
B1 vitamini	1.2 mg
B2 vitamini	0.85 mg
B3 vitamini	10 mg (NE)
B5 vitamini	10 mg
B6 vitamini	1 mg
B12 vitamini	10 mcg
C vitamini	50 mg
D3 vitamini	15 mcg
E vitamini	13.5 mg
K vitamini	40 mcg
Folik asit	400 mcg
Biotin	150 mcg
Magnezyum	61 mg
Demir	9 mg
Çinko	7.5 mg
İyot	75 mcg
Bakır	1 mg
Krom	60 mcg
Selenyum	55 mcg
Molibden	37.5 mcg

3.4. Hastaların Takibi

Hastaların demografik bilgileri anket formu kullanılarak araştırmacı tarafından yüz yüze görüşme tekniği ile alınmıştır. Ameliyat sonrası kontrol zamanı gelen hastalar telefon ile bilgilendirilmiş ve randevu verilmiştir. Kontrolleri gerçekleştirilen hastaların biyokimyasal bulguları ile karaciğer ultrason sonuçları hastane sistemi üzerinden takip edilmiştir.

Çalışma grubuna dahil edilen hastaların ameliyattan önce uygulanacak diyetle ilgili bilgilendirmesi yüz yüze gerçekleştirilmiştir. Ameliyat günü planlanan hastalar 2 hafta öncesinde çağırılıp diyet sürecinde kullanacakları protein tozları teslim edilmiştir. Pre-op diyet sürecinde sorun yaşayanlar ile telefon aracılığıyla iletişimde kalınmıştır. Ameliyat sonrasında kontrol zamanı gelen hastalar telefon ile bilgilendirilmiş ve randevu verilmiştir. Kontrolleri gerçekleştirilen hastaların biyokimyasal bulguları ile karaciğer ultrason sonuçları hastane sistemi üzerinden takip edilmiştir.

3.4.1. Antropometrik Ölçümler

Hastaların vücut ağırlığı ve boy uzunluğu yüz yüze görüşme sırasında öğrenilmiştir. Tartımlarının hafif kıyafetlerle ayakkabısız olarak yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Sonrasında ağırlık takipleri birinci ve üçüncü ayda kontrol randevuları esnasında öğrenilmiştir.

3.4.1.1. Beden Kütle İndeksi (BKİ)

Obezitenin değerlendirilmesinde basit ve düşük maliyetli bir ölçü olan BKİ, vücut ağırlığının (kg) boyun karesine (m²) bölümü ile hesaplanmaktadır (Pekcan, 1992: 3). Hastaların ameliyat öncesi kabul edilme kriterleri kontrol edilirken BKİ için bu formül kullanılmıştır. Ardından ağırlık kayıpları dikkate alınarak BKİ değişimleri takip edilmiştir.

3.4.1.2. Ağırlık kaybı oranı (EWL) (%)

$$\frac{\text{Pre-op ağırlık} - \text{güncel ağırlık}}{\text{Pre-op ağırlık} - \text{ideal ağırlık}} \times 100$$

Formülü ile hesaplanmıştır. İdeal kilonun hesaplanması için BKİ 25 kg/m² kabul

edilmiştir (Deitel ve ark., 2007: 565).

3.4.2. Biyokimyasal Ölçümler

Biyokimyasal ölçümler Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve İleri Analiz Laboratuvarlarında yapılmıştır. Ölçümler pre-op ve post- op 1. ve 3. ayda bir gecelik açlık sonrasında tekrarlanmıştır. Ölçümlerden ALT ve AST değerleri Cobas 5800 cihazı, hemogram ve diğer kan bulguları ise Mindray 6000 cihazı kullanılarak elde edilmiştir.

Yapılan ölçümler ve referans değerleri Tablo 3.3.'te verilmiştir.

Tablo 3.3.: Ölçümler ve Referans Değer Aralıkları

Ölçümler	Referans Aralıkları
Glukoz	74-100 mg/dL
HDL- Kolesterol	40-60 mg/dL
LDL- Lolesterol	<100 mg/dL
Kolesterol	90-200 mg/dL
Üre	17-43 mg/dL
Kreatinin	0.5-0.9 mg/dL
eGFR	>60 mL/min/1.73 m2
Trigliserid	<150 mg/dL
AST	0-32 U/L
ALT	0-33 IU/L
GGT	0-36 U/L
Total protein	64-83 g/L
Albumin	39-49 g/L
Kalsiyum	8.6-10 mg/dL
Fosfor	2.6-4.5 mg/dL
Mg	1.6-2.6 mg/dL
Sodyum	136-146 mmol/L
Potasyum	3.5-5.1 mmol/L
Ferritin	13-150 mcg/L
CRP	0-5 mg/L
HBA1C	4-6 %
Demir	37-145 mcg/dL
Demir bağlama kapasitesi	110-370 mcg/dL
TSH	0.48-4.8 mIU/L
Serbest T3	2.04-4.4 ng/L
Serbest T4	0.79-1.59 ng/L
Folat	4.6-18.7 mcg/L

Tablo 3.3.: Ölçümler ve Referans Değer Aralıkları (Devamı)

Ölçümler	Referans Aralıkları
B ₁₂	197-771 ng/L
25 Hidroksi vit D	20-80 mcg/L
Kortizol	6.2-19.4 mcg/dL
Çinko	72.6-127 mcg/dL
İnsülin	2.6-24.9 mU/L

3.4.3. Karaciğer Ultrasonu

Karaciğer ultrasonları Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji bölümünde yapılmıştır.

3.4.4. Ghrelin Geni ve DNA Metilasyonu

Hastalardan pre-op, post-op 3. aylarda toplanan kanlar mor kapaklı EDTA K2 3 mL tüplere alınmıştır. Mor kapaklı tüpler birlikte çalışılmak üzere -80°C’de saklanmıştır.

Metot esnasında kullanılan kimyasallar ile araç-gereçler Tablo 3.4.’te verilmiştir.

Tablo 3.4.: Kullanılan Kimyasallar ile Araç- Gereçler

Kullanılan Kimyasallar	Araç ve gereçler
DNA Ladder Solüsyonu	FRONTIER 5513 – Santrifüj, Çökertme Cihazı
Metillenmiş GHRL primeri	N-BIOTEK Shaking Incubator NB-T205 - İnkübatör Cihazı
DNA Saflaştırma Kiti	BIO-RAD Elektroforez Tankı - Endpoint jel yürütme cihazı
DNA Metilasyon Kiti	BIO-RAD T100 Thermal Cycler - PZR cihazı
Bağlandırma Solüsyonu (Binding Buffer)	BIO-RAD GelDoc Go Imaging System – Jelin Görüntülenmesi

Tablo 3.4.: Kullanılan Kimyasallar ile Araç- Gereçler (Devamı)

Kullanılan Kimyasallar	Araç ve gereçler
Biyolojik Sıvı Veya Hücre Solüsyonu (Biofluid Or Cell Buffer)	ALLSHENG Nano400A Micro-Spectrophotometer – Nanodrop Cihazı
Yıkama Solüsyonu (Wash Buffer)	1-10µl otomatik mikropipet
Elüsyon Tamponu (Elution Buffer)	100µl-1000µl otomatik mikropipet
Proteinase K	Vorteks cihazı
M-Seyreltme Solüsyonu (M-Dilution Buffer)	Spin cihazı
M- Desulfonasyon Solüsyonu (M-Desulphonation Buffer)	Hassas terazi
Meridian Agarose BIO-41026	Filtreli kolonlar
	1.5 ml eppendorflar

3.4.4.1. DNA İzolasyonu

EDTA'lı tüplerde saklanan periferik kan örnekleri, -80'den çıkarılarak oda ısısında çözülmeye bırakıldı. DNA izolasyonu, ticari bir kit kullanılarak, üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda yapıldı (Zymo Research Quick-DNA Miniprep Plus Kit-D4068). Bu izolasyon metodu spin-kolon yöntemine dayanmaktadır.

Tam kandan yapılan DNA izolasyonu aşamaları aşağıdaki gibidir.

1. Kullanılacak eppendorflar üzerine hastalar kodlanarak hazırlandı.
2. 200 µl EDTA'lı tam kan örneği üzerine, 20 µl Proteinase K eklenerek 15 sn vortekslendi. Numuneler 55°C'de 10 dk inkübasyonda bekletildi.
3. 1:1 oranında genomik bağlanma solüsyonu eklenilip vortekslendi.
4. Filtreli kolonlar, toplama tüplerine yerleştirildi ve hazırlanan karışımın aktarımı yapıldı. 12000xg'de 1 dk santrifüj işlemi yapıldı. İzole edilen DNA filtreli kolonda tutunmuş oldu. Toplama tüpünde kalan sıvı boşaltıldı.
5. Filtreli kolon üzerine, 400 µl DNA ön yıkama solüsyonu konuldu ve 12000xg'de 1 dk santrifüj işlemi yapıldı. Toplama tüpünde kalan sıvı tekrar boşaltıldı.

6. 700 µl g-DNA ön yıkama solüsyonu konuldu ve 12000xg'de 1 dk santrifüj işlemi yapıldı. Toplama tüpünde kalan sıvı tekrar boşaltıldı.
7. 200 µl DNA ön yıkama solüsyonu konuldu ve 12000xg'de 1 dk santrifüj işlemi yapıldı. Toplama tüpleri atıldı
8. Filtreli kolonlar, kapaklı elüsyon tüplerine konarak hazır hale getirildi ve üstüne 75 µl elüsyon tamponu eklendi. Tüplerin ağızları kapalı olacak biçimde 5 dk inkübe edildi.
9. 5 dk sonrasında 17320 x g'de 1 dk santrifüjü yapılarak kolondaki DNA'nın elüe olması sağlandı. En son filtreli kolon atıldı ve izole edilen DNA'lar kalite tayini için -20'de saklandı.
10. Elde edilen total DNA kalite tayini Nanodrop Spektrofotometre (Şekil 3.1) ile ölçüldü. DNA 260/280 absorbans oranı 1,8'e eşit veya bu değerden büyükse bu durum, DNA numunesinin saf olduğunu ifade etmektedir. Kalitesi düşük olan DNA'lar için saflaştırma işlemi yapıldı.
11. Numuneler diğer işlemler için -20°C 'ye kaldırıldı.



Şekil 3.1: Nanodrop Spektrofotometresi

3.4.4.2. DNA'nın Bisülfite Modifikasyon Aşaması

Bir genin nükleotid dizi bölgesindeki veya herhangi bir bölgesindeki metilasyon durumunu ölçmek için "Sodium Bisulfite Treatment" yöntemi kullanılmaktadır (Pajares ve ark., 2021: 6). Bu yöntemle DNA'daki metillenmemiş tüm sitozinler (C) kimyasal reaksiyonla urasile (U) çevrilir. DNA'daki metillenmiş olan C'ler reaksiyon süresince değişmeden kalmaktadırlar. Dönüşüm işlemi bittikten sonra DNA,

polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile çoğaltılma işlemi yapılarak DNA'nın metilasyon statüsü belirlenir. Tablo 3.5'te verildiği üzere sekanslama esnasında U'e çevrilen metillenmemiş C'ler timin (T) olarak, metillenmiş sitozinler ise sitozin olarak ölçülmektedir.

Tablo 3.5: *GHRL* genine ait normal primer dizileri ve metilasyon sonrası tasarlanan dizileri

	Normal primer	Metilasyon sonrası primer
Forward dizi	5'-GTG GTC TGG GAC CAA AGC TGT AAT GC -3'	5'-GTG GTT TGG GAT TAA AGT TGT AAT GT-3'
Reverse dizi	5'-CCG AAT GAC CAC CTA CCC T-3'	5'-CCA AAT AAC CAC CTA CCC T-3'

Genomik DNA'ların saflaştırılma aşamasından sonra *GHRL* geni metilasyon analizi için bisülfid dönüşümü yapılmıştır. Bu dönüşüm EZ-96 DNA Methylation-Gold Kit'ine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

1. Her DNA'dan 20 µl PZR tüplerine konuldu.
2. Üzerlerine CT dönüştürücü karışım eklendi. Karıştırdıktan sonra termal döngüye yerleştirildi.
3. Termal döngünün adımları: (Şekil 3.2)
 - a. 98°C'de 10 dk
 - b. 64°C'de 2,5 saat
 - c. 4°C'de 1 saat
4. Filtreli kolonların altına toplama tüpleri yerleştirildikten sonra, 600 µl M-bağlama solüsyonu eklendi.
5. Termal döngüden çıkan PZR tüpleri M-yıkama solüsyonu eklenen filtreleri kolonların üzerine eklendi. Birkaç kez aşağı yukarı karıştırıldıktan sonra 10000x g'de 30 sn santrifüj edildi. Toplama kabındaki sıvı boşaltıldı.
6. 100 µl M-yıkama solüsyonu eklendi ve 17320 x g' da 30 sn santrifüj edildi. Toplama kabındaki sıvı boşaltıldı.
7. 200 µl M-Desulfonasyon solüsyonu eklendi ve 30°C'de 20 dk bekletildi. 17320 x g'de 30 sn santrifüj edildi. Toplama kabındaki sıvı boşaltıldı.
8. 200 µl M-yıkama solüsyonu eklendi ve 17320 x g'de 30 sn santrifüj edildi.

- Toplama kabındaki sıvı boşaltıldı. Bu basamak iki kez tekrarlandı.
9. Toplama tüpleri atılarak filtreli kolonlar kalacak bir biçimde hazır hale getirildi. 10 µl elüsyon tamponu eklendi. 17320 x g'de 30 sn santrifüjü yapıldı.
 10. Diğer işlemler için -20°C'ye kaldırıldı.



Şekil 3.2. Bisülfid Modifikasyonunda Termal Döngü Cihazı ve Adımları

3.4.4.3. Primer Tasarımı

Primer tasarımı yapılırken Tablo 3.5'te verilen Ensemble'dan elde edilen GHRL (3p25.3, ghrelin and obestatin prepropeptide, NM_016362.5, NP_057446.1) referans dizisi kullanıldı. Daha sonra UCSC'den *GHRL* geni metilasyon bölgeleri belirlendi (Hg19/human ENC DNA Methyl HAIB Methyl450 TrackSettings).

En az bir CpG bölgesi içeren ve bu CpG bölgelerinin primerlerin 3' ucuna yakın olmasına dikkat edildi. Her bir ampikon için 2 çift primer kullanıldı. CpG bölgelerinde, sitozin içeren forward (ileri) ve reverse (geri) olarak metile primer seti ve CpG bölgelerinde sitozin yerine timin içeren ileri ve geri olarak unmetile primer seti dizayn edildi. *GHRL* geni modifiye edilen ve unmodifiye DNA kullanılarak çoğaltıldı.

3.4.4.4. Jel PZR Hazırlık Aşaması

Primerler tasarlandıktan sonra PZR işlemine alınması için karışım hazırlandı. 1,5 ml eppendorf içerisine 50 µl karışım hazırlandı. En son sülfatlanmış DNA örnekleri

dağıtılarak örnekler hazır hale getirildi. Örneklerin sayısı, 1 tane negatif kontrol olacak biçimde hesap edilerek karışım Tablo 3.6'daki gibi hazırlandı. Negatif kontrol olarak saf su eklendi.

Örneğin:

84 hasta+1 negatif kontrol= 85 hasta

5 µl (Saf su hacmi) * 85 =425 µl

Tablo 3.6: PZR İşlemi İçin Hazırlanan Karışım İçeriği

Karışım İçeriği	Miktar
Premix karışımı	25 µl
Forward dizi	5 µl
Reverse dizi	5 µl
Saf su	10 µl
Sülfatlanmış DNA örnekleri	5 µl

3.4.4.5. Agaroz Jelde Görüntüleme

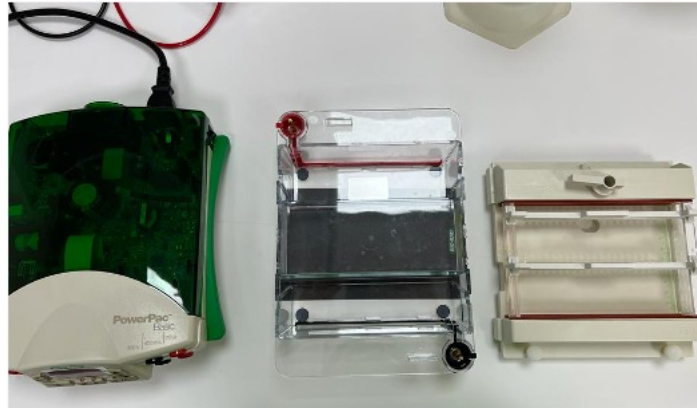
Öncelikle çoğaltılma işlemi qPZR cihazında gerçekleştirildi. Tablo 3.7'de gösterilen aşamalardan geçtikten sonra jele yüklenmesi yapıldı.

Tablo 3.7: GHRL geninin modifiye (metile) edilen ve modifiye edilmeyen DNA kullanılarak çoğaltılma aşamaları

Aşamalar	Sıcaklık	Süre
1.İlk Denatürasyon	94°C	10 dk.
2.Denatürasyon	94°C	30 sn.
3.Annealing değişkeni	62°C	30 sn.
4.Uzatma	72°C	30 sn.
Döngü - *10 Kez Tekrar - 2.aşamadan itibaren tekrar		
5.Uzatma-2	94°C	30 sn.
6.Son Uzatma	60°C	30 sn.
Döngü - *25 Kez Tekrar - 5.aşamadan itibaren tekrar		
Bekletme	4°C	∞

Sadece metillenmiş CpG dizilerine özgü olarak tasarlanan metil-spesifik primerler kullanılarak GHRL geni bölgesi çoğaltıldı ve oluşan fragmentler jel elektroforezinde yürütülerek metile olmuş ve olmamış bölgelerin ayırt edilmesi kalitatif olarak gözlemlendi.

Şekil 3.3'te yer alan agaroz jel hazırlanırken %2'lik jel (100 ml için 2 gr agaroz) ile 100 bp (base pair) marker kullanıldı. Jel elektroforezi sonrasında BioRad, GelDoc-Go görüntüleme sistem cihazı ile jelin ekran görüntüsü alınıp yorumlaması yapıldı.



Şekil 3.3. Agaroz Jel Dökme ve Tankı Kurma Aşaması

3.4.4.6. Kantitatif Metilasyon Spesifik PZR (qMSP)

GHRL geninin metilasyon seviyesini ölçmek için bisülfid dönüşümü yapılmış DNA örnekleri Gerçek Zamanlı Kantitatif Metilasyon Spesifik PZR yöntemi kullanılarak analiz edildi.

Tablo 3.8: GHRL Geni İçin Primer Dizileri ve Kontrol Geni Primer Dizileri

	GHRL geni için primer dizileri	Kontrol geni β-actin primer dizileri
İleri dizi	5'-GTT TTG TAA TTG ATA GGG T-3'	5'-TGG TGA TGG AGG AGG TTT AGT AAG T-3'
Geri dizi	5'-CCT AAC CAC ATA CCA CA-3'	5'-AAC CAA TAA AAC CTA CTC CTC CCT TAA-3'

Tablo 3.8’de, *GHRL* geni primer dizileri için ileri dizi m-GHLR-F2- ve geri dizi için m-GHLR-R2- seçilmiştir. Kontrol geni olan β -actin (ACTB) için primer dizileri seçilmiştir (Li ve ark., 2017: 16).

ZymoTaq qPCR Premix (Zymo Research) kiti kullanılarak tüm örnekler *GHRL* metilasyonu ve ACTB Tablo 3.9 ve Tablo 3.10’un koşullarında çalışılmıştır.

Tablo 3.9: qMSP İçin *GHRL* Metilasyonu

Aşamalar	Sıcaklık	Süre
1.	95°C	10dak
2.	95°C	30 sn.
3.	64°C	30 sn.
4.	72°C	40 sn.
Döngü - *35 Kez Tekrar - 2.aşamadan itibaren tekrar		
5.	4 °C	∞

Tablo 3.10: qMSP İçin ACTB Metilasyonu

Aşamalar	Sıcaklık	Süre
1.	95°C	10 sn.
2.	95°C	30 sn.
3.	60 °C	30 sn
4.	72 °C	40sn
Döngü - *35 Kez Tekrar - 2.aşamadan itibaren tekrar		
5.	4 °C	∞

Her örnekte *GHRL*’in Metillenmiş Referans Yüzdesi (PMR) $2^{-\Delta\Delta Cq}$ yöntemi kullanılarak $\Delta\Delta Cq$ formüldeki gibi hesaplandı:

Numune DNA (Cq hedef gen-Cq ACTB kontrol) – tamamen metillenmiş DNA (Cq hedef gen-Cq ACTB kontrol) (Ma ve ark., 2018: 9019).

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı (SPSS) Statistics 22 programı kullanılmıştır. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilks testleri ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact Ki-Kare testi, Fisher Freeman Halton Exact Ki-kare testi, Continuity (Yates) Düzeltmesi ve Mc Nemar testi kullanılmıştır. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışma yaşları 20 ile 66 arasında değişmekte olan, 50 olgu dahil edilmiştir. Ancak 5'i iletişim kurulamadığı için, 2'si diyeti bıraktığı için, 1'i ise ameliyat sonrası anastomoz kaçağı ile sepsisten ex olduğu için çalışma dışı bırakılmıştır. Otuz sekizi (%90,5) kadın ve 4'ü (%9,5) erkek olmak üzere toplam 42 olgu ile çalışma gerçekleştirilmiştir. Yaş ortalaması 37.12 ± 14 yıldır. Olgular "Çalışma" (n=18) ve "Kontrol" (n=24) olmak üzere iki grup altında değerlendirilmiştir

Kontrol ve çalışma grubunun yaş ortalaması sırasıyla $39,5 \pm 13,6$ ve $33,8 \pm 14,2$ olarak belirlenmiştir. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1.'de verilmiştir. Gruplar arasında yaş ortalaması, ameliyat türü, cinsiyet ve ek hastalık dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

Tablo 4.1: Hastaların Demografik Özellikleri

	Çalışma	Kontrol	p
Yaş Ort±SS	33.89±14.20	39.54±13.64	¹ 0.199
Cinsiyet n (%)			
Kadın	17 (%94.4)	21 (%87.5)	² 0.623
Erkek	1 (%5.6)	3 (%12.5)	
Ameliyat türü n (%)			
GB	2 (%11.1)	8 (%33.3)	² 0.147
SG	16 (%88.9)	16 (%66.7)	
Ek hastalık n (%)	7 (%38.9)	10 (%41.7)	³ 1.000

¹Student t test

²Fisher's Exact Test

³Continuity (yates) test

4.2. Antropometrik Ölçümler

Kontrol ve çalışma grubunun pre-op ağırlığı sırasıyla $120,4 \pm 19,9$ ve $115,2 \pm 18,9$

kg'dır. Birinci ayda kontrol grubunun ağırlık kaybı $14,2 \pm 5,9$ kg üçüncü ayda ise $24,8 \pm 7,4$ kg'dır. Çalışma grubunun post-op ağırlık kaybı ise birinci ayda $12,4 \pm 5,4$ kg iken üçüncü ayda $26 \pm 7,2$ kg bulunmuştur.

Çalışma grubunda pre-op dönemde iki hafta süre ile uyguladıkları diyet sonucunda ortalama olarak $4,9 \pm 1,6$ kg kayıp gerçekleşmiştir. Diyet öncesi BKİ değerleri $46,9 \pm 4,4$ kg/m² iken diyet sonrasında ameliyata girmeden hemen önce BKİ düzeyleri $45 \pm 4,1$ kg/m²'e düşmüştür.

Aşırı kilo kaybı yüzdelere bakıldığında ise çalışma grubunun 3.ay EWL (%) ortalaması, Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0.028$; $p<0.05$).

Kontrol ve çalışma gruplarının antropometrik ölçümlerine ait değişim Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2: Antropometrik Ölçümler

		Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	P
		Ort ± S.S.	Ort ± S.S.	
BKİ	Diyet Öncesi	-	46.9 ± 4.4	
	Pre-op	45.5 ± 5.3	45 ± 4.1	0.747
	Post-op 3. ay	36.2 ± 4.9	34.8 ± 3.8	0.313
EWL (%)		47.1 ± 12.6	51.5 ± 12	0.028*

Student t test

* $p<0.05$

4.3. Biyokimyasal Ölçümler

Kontrol ve çalışma grubunda yer alan hastalara pre-op ve post-op süreçlerde biyokimyasal tahliller yapılmıştır. Bu tahlillerin sonuçlarına göre kontrol grubunda pre-op diyabeti regüle olmayan 12 hastanın kilo kaybı ile post-op 3. ayda 7'sinin diyabetinin regüle olduğu sonucuna varılmıştır. LDL- kolesterol seviyesi yüksek olan 18 hastanın 6'sının normale döndüğü görülmüştür. Trigliserit düzeyi yüksek olan 13 hastanın 4'ünde düzelme olduğu tespit edilmiştir. Biyokimyasal değerlendirmeler Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3: Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi

		Çalışma	Kontrol	p
		Ort. ± SS	Ort. ± SS	
⁺ Glikoz (medyan)	Pre-op	111.07±43.94 (98.1)	101.9±28.18 (93.3)	0.422
	3.ay	97.09±14.96 (93.7)	96.72±19.94 (90.5)	0.947
	P	0.372	0.627	
Kolesterol	Pre-op	202.03±22.03	194.52±41.66	0.531
	3.ay	194.3±26.19	190.02±42.81	0.794
	P	0.532	0.628	
HDL	Pre-op	46.45±5.10	43.75±9.43	0.452
	3.ay	41.74±7.04	47.97±10.24	0.125
	P	0.044*	0.007*	
LDL	Pre-op	117.5±9.86	118±38.46	0.956
	3.ay	114.65±25.12	115.44±36.33	0.955
	P	0.734	0.749	
Trigliserid	Pre-op	171.78±58.62	177.86±62.88	0.813
	3.ay	141.33±32.79	139.54±29.22	0.887
	P	0.199	0.014*	
Üre	Pre-op	23.99±6.27	27.83±8.68	0.122
	3.ay	18.76±6.21	20.15±6.74	0.503
	P	0.006*	0.001*	
Kreatinin	Pre-op	0.63±0.11	0.70±0.13	0,079
	3.ay	0.71±0.08	0.71±0.11	0.999
	P	0.005*	0.452	
eGFR	Pre-op	116.94±15.51	108.91±18.3	0.144
	3.ay	110.11±13.47	107.09±14.94	0.506
	P	0.039*	0.476	
⁺ AST (medyan)	Pre-op	17.67±4.66 (16.4)	19.68±9.12 (16.1)	0.365
	3.ay	18.45±7.79 (17.5)	19.05±6.03 (17.1)	0.782
	P	0.695	0.927	
⁺ ALT (medyan)	Pre-op	19.78±6.55 (19.4)	23.03±11.54 (19.4)	0.294
	3.ay	21.57±16.44 (18.1)	19.62±8.15 (18)	0.621
	P	0.981	0.287	
⁺ GGT (medyan)	Pre-op	19.89±5.96 (20.2)	27.68±13.2 (23.3)	0.022*
	3.ay	17.23±9.55 (15.5)	15.68±6.98 (13.6)	0.577
	P	0.102	0.001*	
Total Protein	Pre-op	75.76±5.58	72.8±3.15	0.047*
	3.ay	71.84±3.58	72.2±5.38	0.822
	P	0.029*	0.430	
Albumin	Pre-op	46.23±1.42	45.15±2.25	0.106
	3.ay	46.59±3.29	45.60±3.62	0.401
	P	0.640	0.537	

Tablo 4.3: Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi (Devamı)

		Çalışma	Kontrol	p
		Ort. ± SS	Ort. ± SS	
Kalsiyum	Pre-op	9.46±0.26	9.40±0.44	0.645
	3.ay	9.63±0.33	9.63±0.30	0.992
	P	0.046*	0.061	
Magnezyum	Pre-op	2.05±0.17	1.99±0.14	0.351
	3.ay	2.14±0.18	2.03±0.16	0.151
	P	0.092	0.344	
+Ferritin (medyan)	Pre-op	34.78±14.49 (35.4)	54.97±37.5 (45.9)	0.039*
	3.ay	41.74±17.19 (42.5)	69.12±53.57 (48.5)	0.040*
	P	0.161	0.059	

Gruplar arasında Student t test; grup içlerinde Paired Samples t test kullanıldı.

+ Gruplar arasında Mann Whitney test; grup içlerinde Wilcoxon sign test kullanıldı.

*p<0.05

4.4. Karaciğer Değerlendirmesi

Hastaların pre-op dönemde ve post-op 3. ayda yapılan ultrasonlarına göre karaciğer değerlendirmeleri gerçekleştirilmiştir. Kontrol grubunda hepatosteatoz seviyelerinde azalma görülen 17 (%70,8) kişi mevcutken çalışma grubunda ise 15 (%83) kişinin hepatosteatoz düzeylerinde düşüş gözlemlenmiştir. Ameliyat sonrası karaciğer ekojenitelerinin normal ve konturlerinin tabii olduğu hasta sayısı ise kontrol grubunda 6 iken çalışma grubunda 7 olarak tespit edilmiştir.

Çalışma grubunda; pre-op döneme göre post-op 3.ay sonuçlarında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.003; p<0.05). Pre-op dönemde hepatosteatoz görülme oranı %11,1 iken, post-op 3.ayda %50'ye yükselmiştir. Grade 1 olma oranı %44,4'ten %33,3'e, Grade 2 olma oranı %27,8'den %11,1'e ve Grade 3 olma oranı %16,7'den %5,6'ya gerilemiştir.

Kontrol grubunda; pre-op döneme göre post-op 3.ay sonuçlarında görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.001; p<0.05). Pre-op dönemde hepatosteatoz görülme oranı %8,3 iken, post-op 3.ayda %33,3'e yükselmiştir. Grade 1 olma oranı %41,7'den %58,3'e, Grade 2 olma oranı %45,8'den %8,3'e ve Grade 3 olma oranı %4,2'den %0'a gerilemiştir. Sonuçlar Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4: Karaciğer Sonuçlarının Değerlendirilmesi

	Çalışma	Kontrol
--	----------------	----------------

Karaciğer Hepatosteatoz		n (%)	n (%)	p
Pre-op	Yok	2 (%11.1)	2 (%8.3)	0.465
	Grade 1	8 (%44.4)	10 (%41.7)	
	Grade 2	5 (%27.8)	11 (%45.8)	
	Grade 3	3 (%16.7)	1 (%4.2)	
Post-op 3.ay	Yok	9 (%50)	8 (%33.3)	0.288
	Grade 1	6 (%33.3)	14 (%58.3)	
	Grade 2	2 (%11.1)	2 (%8.3)	
	Grade 3	1 (%5.6)	0 (%0)	
Pre-op-Post-op p		0.003*	0.001*	

Gruplar arasında Fisher Freeman Halton Exact test; grup içinde Mc Nemar Test kullanıldı

* $p < 0.05$

4.5. Moleküler Analizler

4.5.1. Jel PZR Görüntüleri

Periferik kandan izole edilen normal DNA ve bi-sülfid modifikasyonu ile metile edilen DNA'da, biyokimyasal değeri bilinmeyen rastgele çalışma grubunun 3.ayından 3 hasta, kontrol grubunun 3.ayından 3 hasta alınarak ilk amplifikasyon deneme çalışması yapılmıştır. Bu çalışma normal genom (metile edilmemiş) özgü primer çiftleri ile gerçekleştirilmiştir. Tüm DNA için *GHRL* geninden primer dizaynı Tablo 4.5'te verilmiştir.

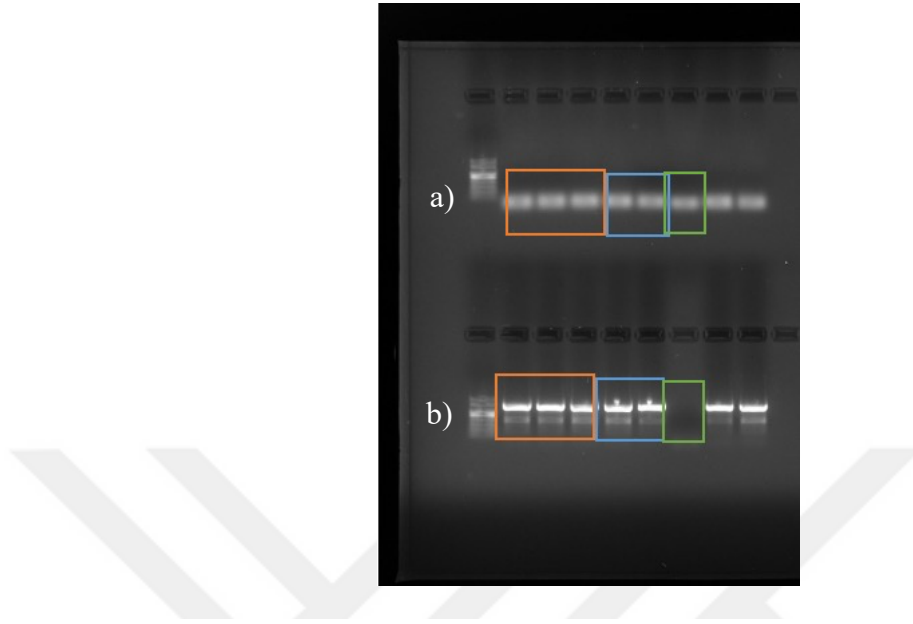
Tablo 4.5: *GHRL* Geninden Primer Dizaynı (Tüm DNA İçin)

Forward dizi	5'-TCCAGCCTGCCACTTAGC -'3
Reverse dizi	5'-GGACCCTGTTCACTGCCAC -'3
Reverse complement dizi	3'-GTGGCAGTGAACAGGGTCC -'5
TCCAGCCTGCCACTTAGCGTGGCAGTGAACAGGGTCC	

(Becer ve Ergören, 2021: 29)

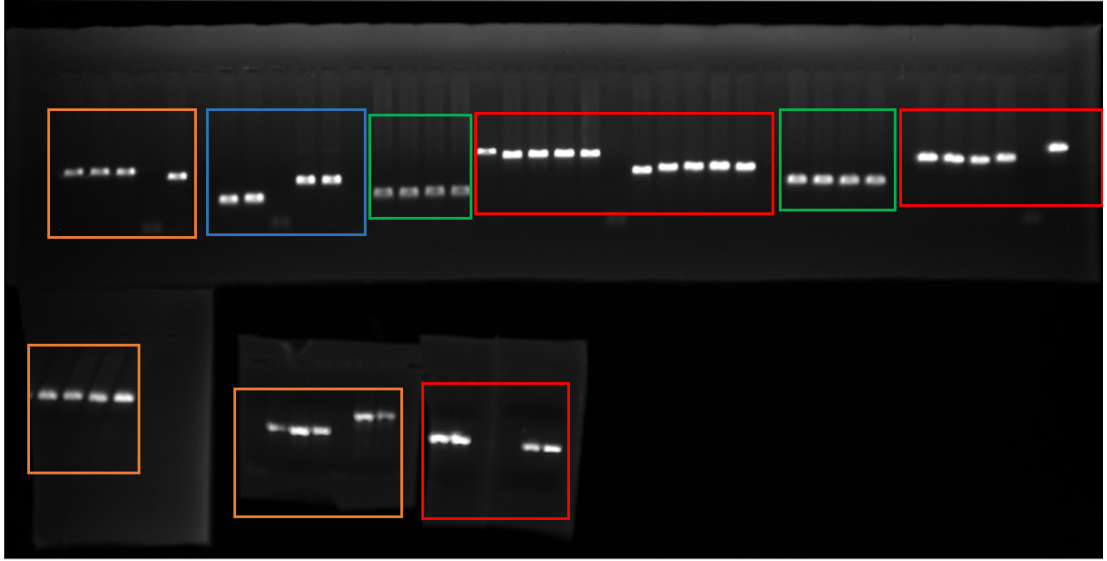
Metillenmemiş genomla özgü dizayn edilen primer çifti, Şekil 4.1.a'da görüldüğü üzere metile olan genomda ilgili geni amplifiye etmediğinden, bant görülmemiştir. Aynı

primer çifti ile metile olmayan genomda *GHRL* geninin çoğalmış olduğu jel görüntüsü Şekil 4.1.b’de görülmektedir.



Şekil 4.1: Jel PZR Görüntüleri (Turuncu: Çalışma grubu post-op 3. ay hastaları, Mavi: Kontrol grubu post-op 3. ay, Yeşil: Negatif kontrol)

Tablo 3.5’e göre tasarlanan primerlerin jel görüntülerinde anlamlı sonuçlar çıkmıştır. Şekil 4.2’de anlamlı sonuçlar verilmiştir.



Şekil 4.2: Post-Op 3. Ay Hasta Grubu Örneklerinin *GHRL* Geni Metilasyon Spesifik PCR Sonrası Metile, Kısmimetile ve Unmetile Ürünlerin Farklı Bant Yoğunluğundaki Agaroz Jel Görüntüsü

Şekil 4.2’de yer alan kırmızı çerçeve içindekiler çalışma grubuna ait örneklerin metile görüntüsünü ifade ederken, yeşil çerçeve kontrol grubundan unmetile (metile olmayan) örneklerin uygun bant izlenmeyen görüntüsüdür. Turuncu çerçevede bant yoğunluğu kırmızıya göre az olup çalışma grubundaki kısmi metilasyonu ifade etmektedir. Mavi çerçeveli bantlar nonspesifik ürün olma ihtimali olan ve kalitatif değerlendirilmeye alınmayan örnekleri temsil etmektedir.

4.5.2. Ghrelin’in Metilasyon Referans Yüzde (PMR) Değerlendirmesi

Çalışma grubunun pre-op ve post-op 3.ay *GHRL* metilasyon PMR düzeyleri, Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.001$; $p:0.008$; $p<0.05$).

Çalışma grubunda; pre-op *GHRL* metilasyon PMR düzeyine göre post-op 3.ayda görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.001$; $p<0.05$).

Kontrol grubunda; pre-op *GHRL* metilasyon PMR düzeyine göre post-op 3.ayda görülen artış da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.001$; $p<0.05$). Tablo 4.6’ da detaylı olarak verilmiştir.

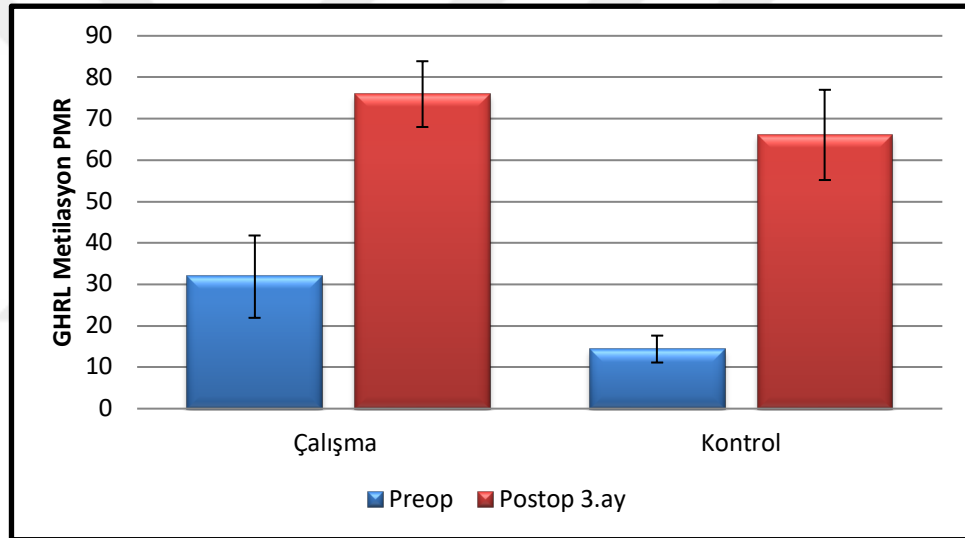
Tablo 4.6: Ghrelin Metilasyon PMR Değerlendirmesi

GHRL Metilasyon PMR	Çalışma	Kontrol	p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Pre-op	31.86±9.94 (31.6)	14.38±3.25 (14.5)	0.001*
Post-op 3.ay	75.93±7.94 (76.8)	66.08±10.89 (67.3)	0.008*
P	0.001*	0.001*	
Pre-op-Post-op 3.ay değişim	44.08±11.12 (44.4)	51.70±11.46 (55.2)	0.053

Gruplar arasında Mann Whitney test; grup içlerinde Wilcoxon sign test kullanıldı.

* $p < 0.05$

Çalışma grubunun ghrelin metilasyonu kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunması Şekil 4.3'te verilmiştir.



Şekil 4.3: GHRL Metilasyon PMR Düzeyleri

BEŞİNCİ BÖLÜM

TARTIŞMA VE DEĞERLENDİRME

Bu bölümde araştırmaya ilişkin sonuçlara ve tartışmalara yer verilmiştir.

5.1. Genel Değerlendirme ve Tartışma

Bariatrik cerrahi öncesinde tüm hastalarda tanımlanabilir bir tıbbi tedavi döneminin gerekli olduğu ve ayrıca hastanın takip programlarına uyma konusundaki motivasyonunun değerlendirilmesinin gerekli olduğu konusunda kılavuzlar hemfikirdir. Ancak kilo verimi noktasında soru işaretleri mevcuttur. Ameliyat öncesinde kilo kaybı ile ilgili endikasyon bulunmaması bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmasından ötürüdür. Bu nedenle çalışmamızda iki hafta süreyle uygulanan pre-op diyetin post-op etkilerini incelemeye karar verdik.

Bu çalışmada, morbid obez hastalar iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba pre-op dönemde çok düşük kalorili yüksek proteinli diyet iki hafta süre ile uygulanmıştır. Diğer gruba ise pre-op herhangi bir program verilmemiştir.

Preoperatif kilo kaybının gerekliliğini sorgulayan bir çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde bir grup hastaya ameliyat öncesi düşük kalorili diyet uygulanırken diğer gruba uygulanmamıştır. Sonuç olarak diyet yapan grubun ameliyat süresinin çok daha kısa olduğu, kilo verimlerinin de olumlu yönde etkilendiği belirtilmiştir. Diyet yapan grubun EWL (%) değeri post-op 3. ayda $44,1 \pm 21,8$ iken diyet yapmayan grubun EWL değeri $33,1 \pm 7,7$ olarak belirtilmiştir (Alami ve ark., 2007: 144). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde diyet uygulayan grubun EWL değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). VLCD'nin kilo kaybı üzerine etkilerini konu alan sistematik derlemeye dahil edilen bütün çalışmalarda, VLCD'nin kilo kaybı için etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak daha düşük kalori değerlerine sahip diyetlerin daha yüksek kalori değerlerine sahip diyetlere göre daha fazla kilo kaybına neden olmadığı belirtilmiştir (Holderbaum ve ark., 2018: 239). Stefura ve ark. yaptığı çalışmada ameliyat öncesi iyi kilo kaybı sağlayan hastaların, takip muayenelerine katılmak için motive olduklarını tespit etmiş, ameliyat öncesi $\geq 5\%$ kilo kaybı elde

edenlerin ameliyat sonrası kilo kaybının daha üstün olduğu sonucuna varmışlardır (2019: 1137).

Çalışmamızda kilo verimiyle birlikte grupların karaciğer yağlanma düzeylerinde de anlamlı derecede azalma meydana gelmiştir ($p<0.05$). Avustralya’da pre-op diyetin etkin süresi üzerine yapılan bir çalışmada 37 morbid obez çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara 12 hafta süresince VLCD uygulanmıştır. Diyete başladıktan sonra ikinci, dördüncü ve sekizinci haftada manyetik rezonans görüntüleme (MRG) taramaları yapılmıştır. Özellikle karaciğerde gözükten %80 azalmanın ilk iki haftada gerçekleştiği sonucuna varılmıştır. VLCD’nin çoğu hastada ameliyat öncesi ağırlık kaybı için kabul edilebilir bir araç olduğu ve minimum sürenin 2 hafta olması önerilmiştir (Colles ve ark., 2006: 306).

Holderbaum ve ark. (2018: 240) yaptığı bir çalışmada sonuçlarımızla benzer şekilde VLCD uygulayan hastaların post-op süreçte diyet yapmayan gruba göre karaciğer boyutları ve konturlerinin tabii olduğu sonucuna varmıştır. Amerika Gastroenteroloji Derneği’nin hepatosteatoz ile ilgili bir yayınında vücut ağırlığının %10’u kaybedildiğinde karaciğer yağlanma düzeyinin azaldığı vurgulanmıştır (Chalasanı ve ark., 2012: 2011). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde %47,1 ± 12,6 ve %51,5 ± 12 EWL kayıp gerçekleşen kontrol ve çalışma gruplarının sırayla %70 ile %83’ünün karaciğer yağlanma düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir. Scragg ve ark. (2020: 11) yaptıkları bir çalışmada VLCD’nin non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına (NAFLD) sahip bazı hastalar için, karaciğer sağlığını, kardiyovasküler riski ve yaşam kalitesini iyileştirebilen sürdürülebilir bir şekilde %10’dan daha fazla kilo kaybı sağlamak için uygun bir tedavi seçeneği olduğunu belirtmişlerdir. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada da diyetin yağ oranının fazla olması ile deneklerde yüksek hepatik konsantrasyonların gözlemlendiği belirtilmiştir (Lieber ve ark., 2004: 505).

Cerrahi Sonrası Hızlandırılmış İyileştirme (ERAS) protokollerinin 2021 yılı güncellenmesinde 2-4 haftalık bir VLCD ve LCD’nin karaciğer hacmini azalttığına dair yüksek düzeyde kanıt, postoperatif komplikasyonların azaldığına dair orta düzeyde kanıt ve postoperatif kilo kaybına ilişkin düşük kaliteli kanıt olduğunu bildirmiştir (Stenberg ve ark., 2021: 16). Tüm bunlarla birlikte Amerikan Diyabet Birliği’nin (ADA) glisemik kontrolü iyileştirmek için VLCD’lerin kısa süreli kullanımına yönelik yakın tarihli onayı ise dikkate değerdir (ADA, 2020)

Obezite ve ilgili bozuklukların patofizyolojik mekanizmalarına, çevresel faktörler tarafından modifiye olan DNA metilasyon modellerinin dahil olduğu öne sürülmüştür (Houde ve ark., 2015: 3). Bununla birlikte hem çevresel maruziyetler hem de yaşam tarzları potansiyel olarak DNA metilasyonunu değiştirebilir ve maruz kalan bireylerde ve gelecek nesillerde genomun yeniden programlanmasına yol açabilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, diyet ve DNA metilasyonu arasındaki ilişkinin incelenmesi, obezite özellikleri ve metabolik bozukluklar üzerindeki etkiye odaklanılmıştır. Ramos Lopez ve ark. folat alımının genomik metilasyon profili ile ilişkisini değerlendirmiştir. Metabolik süreçlerin (adipozite, glikoz homeostazi vb.) düzenlenmesinde görev alan CAMKK2 geninde folat alımıyla ilişkili 51 CpG bulmuşlardır. Bu genin metilasyon seviyesinin ise folat alımı ile pozitif ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (Ramos Lopez ve ark., 2018: 56). Yapılan bir başka çalışmada meyve alımının ve sağlıklı beslenme indeksine bağlılığın TNF- α metilasyon düzeyi ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yazarlar, TNF- α 'daki DNA metilasyon değişikliklerinin, sağlıklı beslenme modelinin ve meyve tüketiminin glikoz toleransı üzerindeki faydalarını destekleyen moleküler bir mekanizmayı temsil edebileceğini öne sürmüşlerdir (Carrora ve ark., 2016:101).

Çalışmalar arasındaki farklılıklar, DNA metilasyon analizi için kullanılan yöntemlerdir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi çoğu çalışma bisülfitle işlenmiş DNA'nın metilasyona özgü PZR ve pyrosequencing'ini (sırasıyla %37,2 ve %34,9) uygularken, %16,3'ü alternatif yöntemler (örn., enzime bağlı immünosorbent testi, Methylight testi ve kütle spektrometrisi yöntemleri) kullanmıştır (Maugeri ve Barchitta, 2020).

Tez çalışmamdaki ana odak GHRL seviyesinin metillenme ile ölçülmesi olduğundan sınırlı sayıda çalışma yöntemleri mevcuttur. Metillenmemiş sitozinlerin ve PZR'nin kimyasal modifikasyonuna dayanan bir bisülfid dizileme yönteminin kullanılması, bu konuda yapılmış olan nadir çalışma örnekleri arasında yer almaktadır.

GHRL promotör metilasyonunun insanlarda ghrelin ekspresyonu üzerindeki etkisi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Bazı çalışmalar, bu epigenetik mekanizmanın ghrelin ekspresyonunu düzenlemek için bir araç olabileceği hakkında sonuca varmıştır. DNA metilasyonunun gen ekspresyonu üzerinde baskılayıcı bir etkisi olduğu düşünülüp bunun üzerinden çalışmalar yapılmıştır.

ALTINCI BÖLÜM

SONUÇ VE ÖNERİLER

Önlenebilir ölüm sebepleri arasında obezite ikinci sırada yer almaktadır. Aşırı kalori tüketimi ya da yetersiz enerji harcanımına bağlı olarak enerji dengesizliği ile karakterizedir. Aynı zamanda obezitenin patogenezi incelendiğinde genetiğin de önemli bir rolü olduğu sonucuna varılmıştır. Obez bireylerin yağ dokusunda meydana gelen inflamasyon, oksidatif stres ve hipoksi sonrasında DNA metilasyonunun arttığı bilinmektedir.

Biz de çalışmamızda bariatrik cerrahi operasyonu geçiren bireylerin pre-op dönemde diyet tedavisi uygulamasının *Ghrelın* DNA metilasyonu düzeylerine etkisi üzerine odaklandık. İştah ve enerji dengesinde büyük bir rolü olan ghrelin, 117 amino asit içeren bir öncü protein (GHRL) olarak midenin fundus bölgesindeki endokrin X(A) hücreleri tarafından sentezlenir. Bariatrik cerrahi ile bu hormonun salgılandığı bölge olan fundus eksize edilerek operasyon tamamlanmış olur. Ancak fundus bölgesinin çıkarılması ghrelin hormonunun salınımını tamamen ortadan kaldırmamaktadır. Mide dışında ince bağırsak, hipofiz bezi, pankreas, hipotalamus, akciğer vb. bölgelerden de salınımı mevcuttur. Diğer bölgelerden salgılanan ghrelin hormonunu azaltmak amacıyla *Ghrelın* genini susturmak ideal bir sonuç olacaktır.

Bu bağlamda yaptığımız çalışmada pre-op dönemde diyet uygulayan grupta diyet uygulamayan kontrol grubuna göre *Ghrelın* gen metilasyonunun post-op dönemde anlamlı derecede yüksek olduğu kanısına vardık. *Ghrelın* geninin metilasyon sonrasında susturulduğu bu sayede de iştah düzenlemesinin gerçekleştiği ortaya çıkmıştır. DNA metilasyonu geçiren *Ghrelın* gen oranı daha yüksek olan çalışma grubunun (diyet yapan grup) aşırı kilo kaybı yüzdesinin anlamlı derecede ($p<0.05$) yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Aynı zamanda kilo verimlerinin etkin olması sebebiyle karaciğer yağlanma düzeylerinde de anlamlı derecede azalma meydana gelmiştir ($p<0.05$).

Bu düşüncelere dayanarak diyet ile DNA metilasyonu arasındaki ilişkiyi anlamak ve diyetin sağlık üzerine etkisi altında yatan moleküler mekanizmaların aydınlatılması

adına daha uzun süreli ve daha geniş moleküler değişiklikler içeren ileri düzey prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKÇA

- Acosta, A., Streett, S., Kroh, M. D., Cheskin, L. J., Saunders, K. H., Kurian, M., ... & Aronne, L. (2017). White paper AGA: POWER—practice guide on obesity and weight management, education, and resources. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 15(5): 631-649.
- Adab, P., Pallan, M., & Whincup, P. H. (2018). Is BMI the best measure of obesity?. *British Medical Journal*, 360: k2293.
- Alami, R. S., Morton, J. M., Schuster, R., Lie, J., Sanchez, B. R., Peters, A., & Curet, M. J. (2007). Is there a benefit to preoperative weight loss in gastric bypass patients? A prospective randomized trial. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 3(2): 141-145.
- Albanese, A., Prevedello, L., Markovich, M., Busetto, L., Vettor, R., & Foletto, M. (2019). Pre-operative very low calorie ketogenic diet (VLCKD) vs. very low calorie diet (VLCD): surgical impact. *Obesity surgery*, 29(1): 292-296.
- American Diabetes Association. (2020). Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*, 43(Supplement_1), S89-S97.
- An, R., Shen, J., Yang, Q., & Yang, Y. (2019). Impact of built environment on physical activity and obesity among children and adolescents in China: a narrative systematic review. *Journal of Sport and Health Science*, 8(2): 153-169.
- Anderson, P. M., Butcher, K. F., & Schanzenbach, D. W. (2019). Understanding recent trends in childhood obesity in the United States. *Economics & Human Biology*, 34: 16-25.
- Angrisani, L., Santonicola, A., Iovino, P., Formisano, G., Buchwald, H., & Scopinaro, N. (2015). Bariatric surgery worldwide 2013. *Obesity Surgery*, 25(10): 1822-1832.
- Angulo, Paul. (2007). Obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrition reviews*, 65(1): S57-S63.

- Apovian, C. M. (2016). Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *The American Journal of Managed Care*, 22(7): 176-85.
- Avgerinos, K. I., Spyrou, N., Mantzoros, C. S., & Dalamaga, M. (2019). Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 92: 121–135.
- Baessler, A., Hasinoff, M. J., Fischer, M., Reinhard, W., Sonnenberg, G. E., Olivier, M., ... & Kwitek, A. E. (2005). Genetic linkage and association of the growth hormone secretagogue receptor (ghrelin receptor) gene in human obesity. *Diabetes*, 54(1): 259-267
- Bakanlığı, T. S., & Üniversitesi, H. (2019). Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA). *Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu*. Sağlık Bakanlığı Yayın, 931.
- Balart, L. A. (2005). Diet options of obesity: fad or famous?. *Gastroenterology Clinics*, 34(1): 83-90.
- Baldry, E. L., Leeder, P. C., & Idris, I. R. (2014). Pre-operative dietary restriction for patients undergoing bariatric surgery in the UK: observational study of current practice and dietary effects. *Obesity Surgery*, 24(3): 416-421.
- Becer, E. ve Ergoren, M. C. (2021). Dual effect of the gene variant in the molecular pathogenesis of obesity. *Balkan Journal of Medical Genetics*, 24(1): 27-34.
- Bettini, S., Belligoli, A., Fabris, R., & Busetto, L. (2020). Diet approach before and after bariatric surgery. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 21(3): 297-306.
- Branca, F., Nikogosian, H., & Lobstein, T. (Eds.). (2007). *The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response: summary*. World Health Organization.
- Broglio, F., Arvat, E., Benso, A., Gottero, C., Muccioli, G., Papotti, M., ... & Ghigo, E. (2001). Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(10): 5083-5083.
- Buchwald, H. ve Oien, D. M. (2013). Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obesity Surgery*, 23(4): 427-436.

- Campion, J., Milagro, F. I., & Martinez, J. A. (2009). Individuality and epigenetics in obesity. *Obesity Reviews*, *10*(4): 383-392.
- Carraro, J. C. C., Hermsdorff, H. H. M., Mansego, M. L., Zulet, M. Á., Milagro, F. I., Bressan, J., & Martínez, J. A. (2016). Higher fruit intake is related to TNF- α hypomethylation and better glucose tolerance in healthy subjects. *Lifestyle Genomics*, *9*(2-4): 95-105.
- Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Diehl, A. M., Brunt, E. M., Cusi, K., ... & Sanyal, A. J. (2012). The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, *55*(6): 2005-2023.
- Chang, Y., Jung, H. S., Cho, J., Zhang, Y., Yun, K. E., Lazo, M., ... & Ryu, S. (2016). Metabolically healthy obesity and the development of nonalcoholic fatty liver disease. *Official Journal of the American College of Gastroenterology ACG*, *111*(8): 1133-1140.
- Chooi, Y. C., Ding, C., & Magkos, F. (2019). The epidemiology of obesity. *Metabolism*, *92*: 6-10.
- Colles, S. L., Dixon, J. B., Marks, P., Strauss, B. J., & O'Brien, P. E. (2006). Preoperative weight loss with a very-low-energy diet: quantitation of changes in liver and abdominal fat by serial imaging. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *84*(2): 304-311.
- Deitel, M., Gawdat, K., & Melissas, J. (2007). Reporting weight loss 2007. *Obesity Surgery*, *17*(5): 565.
- Edholm, D., Kullberg, J., Haenni, A., Anders Karlsson, F., Ahlström, A., Hedberg, J., ... & Sundbom, M. (2011). Preoperative 4-week low-calorie diet reduces liver volume and intrahepatic fat, and facilitates laparoscopic gastric bypass in morbidly obese. *Obesity Surgery*, *21*(3): 345-350.
- Eisenberg, D., Shikora, S. A., Aarts, E., Aminian, A., Angrisani, L., Cohen, R. V., ... & Kothari, S. N. (2022). 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): Indications for Metabolic and Bariatric

- Surgery. Surgery for Obesity and Related Diseases. *Obesity Surgery*, 18: 1345-1356.
- Faria, S. L., Faria, O. P., de Almeida Cardeal, M., & Ito, M. K. (2015). Effects of a very low calorie diet in the preoperative stage of bariatric surgery: a randomized trial. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 11(1): 230-237.
- García, A. S. E., Moreno, A. G. M., & Castillo, Z. R. (2021). The role of ghrelin and leptin in feeding behavior: Genetic and molecular evidence. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.)*, 68(9): 654-663.
- Gravina, G., Palla, M., Piccione, C., & Nebbiai, G. (2015). Therapeutic education and psychotherapy. In *Multidisciplinary Approach to Obesity* (pp. 219-232). Springer, Cham.
- Güçlü- Geyik, F., ve Erginal - Unaltuna, N. (2014). Obezitede Epigenetik Mekanizmalar. *Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 3(6): 7-16.
- Güler, C., ve Peynircioğlu, B. B. (2016). DNA metilasyonu ve hastalıklarla ilişkisi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, (2): 61-68.
- Güngör, Ş. (2019). Obezitenin Tedavisinde Geçmiş ve Güncel Bariatrik Cerrahi Uygulamaları. *Muş Alparslan Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 7(2): 697-705.
- Hasan, B., Nayfeh, T., Alzuabi, M., Wang, Z., Kuchkuntla, A. R., Prokop, L. J., ... & Rajjo, T. I. (2020). Weight loss and serum lipids in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(12), 3695-3703.
- Hales, C. M., Carroll, M. D., Fryar, C. D., & Ogden, C. L. (2017). Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2015–2016.
- Harnischfeger, F., & Dando, R. (2021). Obesity-induced taste dysfunction, and its implications for dietary intake. *International Journal of Obesity*, 45(8): 1644-1655.
- Haththotuwa, R. N., Wijeyaratne, C. N., & Senarath, U. (2020). Worldwide epidemic of obesity. In *Obesity and Obstetrics* (pp. 3-8). Elsevier.

- Heijmans, B. T., Tobi, E. W., Stein, A. D., Putter, H., Blauw, G. J., Susser, E. S., ... & Lumey, L. H. (2008). Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *105*(44): 17046-17049.
- Holderbaum, M., Casagrande, D. S., Sussenbach, S., & Buss, C. (2018). Effects of very low calorie diets on liver size and weight loss in the preoperative period of bariatric surgery: a systematic review. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, *14*(2): 237-244.
- Houde, A. A., Légaré, C., Biron, S., Lescelleur, O., Biertho, L., Marceau, S., ... & Bouchard, L. (2015). Leptin and adiponectin DNA methylation levels in adipose tissues and blood cells are associated with BMI, waist girth and LDL-cholesterol levels in severely obese men and women. *BMC Medical Genetics*, *16*(1): 1-10.
- Huang, Q., Ma, C., Chen, L., Luo, D., Chen, R., & Liang, F. (2018). Mechanistic insights into the interaction between transcription factors and epigenetic modifications and the contribution to the development of obesity. *Frontiers in Endocrinology*, *9*: 370.
- Imbard, A., Benoist, J. F., & Blom, H. J. (2013). Neural tube defects, folic acid and methylation. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *10*(9): 4352-4389.
- Jacob, J. J., & Isaac, R. (2012). Behavioral therapy for management of obesity. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, *16*(1): 28.
- Karasu, S. R. (2013). Psychotherapy-lite: obesity and the role of the mental health practitioner. *American Journal of Psychotherapy*, *67*(1): 3-22.
- khan Afridi, A., ve Khan, A. (2004). Prevalence and etiology of obesity-An overview. *Pakistan Journal of Nutrition*, *3*(1): 14-25.
- Kirchner, H., Heppner, K. M., & Tschöp, M. H. (2012). The role of ghrelin in the control of energy balance. *Appetite Control*, 161-184.
- Kojima, S. I., Watanabe, N., Numata, M., Ogawa, T., & Matsuzaki, S. (2003). Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. *Journal of Gastroenterology*, *38*(10): 954-961.

- Korbonits, M., Goldstone, A. P., Gueorguiev, M., & Grossman, A. B. (2004). Ghrelin—a hormone with multiple functions. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 25(1): 27-68.
- Kurt, A. K. (2019). Birinci basamakta obezite yönetimi. *Klinik Tıp Aile Hekimliği*, 11(2): 55-60.
- Kushner, R. F., & Still, C. D. (Eds.). (2014). *Nutrition and Bariatric Surgery*. CRC Press.
- Leitner, D. R., Frühbeck, G., Yumuk, V., Schindler, K., Micic, D., Woodward, E., & Toplak, H. (2017). Obesity and Type 2 Diabetes: Two Diseases with a Need for Combined Treatment Strategies - EASO Can Lead the Way. *Obesity Facts*, 10(5): 483–492.
- Li, B., Chen, X., Jiang, Y., Yang, Y., Zhong, J., Zhou, C., ... & Duan, S. (2017). CCL2 promoter hypomethylation is associated with gout risk in Chinese Han male population. *Immunology Letters*, 190: 15-19.
- Li, L., Liu, D. W., Yan, H. Y., Wang, Z. Y., Zhao, S. H., & Wang, B. (2016). Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obesity Reviews*, 17(6): 510-519.
- Lieber, C. S., Leo, M. A., Mak, K. M., Xu, Y., Cao, Q., Ren, C., ... & DeCarli, L. M. (2004). Model of nonalcoholic steatohepatitis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(3): 502-509.
- Lobstein, T., Brinsden, H. & Neveux, M., 2022. World Obesity Atlas 2022, World Obesity Federation. Retrieved from https://policycommons.net/artifacts/2266990/world_obesity_atlas_2022_web/3026660/ on 05 Apr 2022. CID: 20.500.12592/74dsjp.
- Low, A. K., Bouldin, M. J., Sumrall, C. D., Loustalot, F. V., & Land, K. K. (2006). A clinician's approach to medical management of obesity. *The American Journal Of The Medical Sciences*, 331(4): 175-182.
- Ma, H., Chen, X., Hu, H., Li, B., Ying, X., Zhou, C., ... & Duan, S. (2018). Hypermethylation of MDFI promoter with NSCLC is specific for females, non smokers and people younger than 65. *Oncology Letters*, 15(6): 9017-9024.

- Malnick, S. D. ve Knobler, H. (2006). The medical complications of obesity. *Journal of the Association of Physicians*, 99(9): 565-579.
- Maugeri, A. ve Barchitta, M. (2020). How dietary factors affect DNA methylation: lesson from epidemiological studies. *Medicina*, 56(8): 374.
- Merdol, T. K. (2018). DNA Metilasyonu ve Beslenme. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 46(2): 103-106.
- Muscogiuri, G., El Ghoch, M., Colao, A., Hassapidou, M., Yumuk, V., & Busetto, L. (2021). European guidelines for obesity management in adults with a very low-calorie ketogenic diet: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Facts*, 14(2): 222-245.
- Neter, J. E., Stam, B. E., Kok, F. J., Grobbee, D. E., & Geleijnse, J. M. (2003). Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*, 42(5): 878-884.
- Nguyen, N. T., & Varela, J. E. (2017). Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14(3): 160-169.
- Nguyen, N., Brethauer, S. A., Morton, J. M., Ponce, J., & Rosenthal, R. J. (Eds.). (2020). *The ASMBS Textbook Of Bariatric Surgery*. Switzerland: Springer.
- Öcal, H. ve Aygen, E. (2018). Obezitenin cerrahi tedavisi. *Fırat Tıp Dergisi*, 23: 78-87.
- Öztürk, A. S. ve ARPACI, A. (2018). Obezite ve Ghrelin/Leptin İlişkisi. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, 9(35): 136-151.
- Pajares, M. J., Palanca-Ballester, C., Urtasun, R., Alemany-Cosme, E., Lahoz, A., & Sandoval, J. (2021). Methods for analysis of specific DNA methylation status. *Methods*, 187: 3-12.
- Paulus, G. F., de Vaan, L. E., Verdam, F. J., Bouvy, N. D., Ambergen, T. A., & van Heurn, L. W. (2015). Bariatric surgery in morbidly obese adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Surgery*, 25(5): 860-878.

- Pekcan, G. (1992). Şişmanlık ve saptama yöntemleri. *Şişmanlık Çeşitli Hastalıklarla Etkileşimi ve Diyet Tedavisinde Bilimsel Uygulamalar Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayını*, 4.
- Pembrey, M., Saffery, R., & Bygren, L. O. (2014). Human transgenerational responses to early-life experience: potential impact on development, health and biomedical research. *Journal Of Medical Genetics*, 51(9): 563-572.
- Polyzos, S. A., Kountouras, J., & Mantzoros, C. S. (2019). Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*, 92: 82-97.
- Provost, D. A. (2015). Indications and contraindications for bariatric surgery. In *The ASMBS Textbook Of Bariatric Surgery* (pp. 73-76). Springer, New York, NY.
- Quirante, F. P., Montorfano, L., Rammohan, R., Dhanabalsamy, N., Lee, A., Szomstein, S., ... & Rosenthal, R. J. (2017). Is bariatric surgery safe in the elderly population?. *Surgical Endoscopy*, 31(4): 1538-1543.
- Ramos-Lopez, O., Samblas, M., Milagro, F. I., Zulet, M. A., Mansego, M. L., Riezu-Boj, J. I., & Martinez, J. A. (2018). Association of low dietary folate intake with lower CAMKK2 gene methylation, adiposity, and insulin resistance in obese subjects. *Nutrition Research*, 50: 53-62.
- Roemmich, J. N., Epstein, L. H., Raja, S., Yin, L., Robinson, J., & Winiewicz, D. (2006). Association of access to parks and recreational facilities with the physical activity of young children. *Preventive Medicine*, 43(6): 437-441.
- Romeijn, M. M., Kolen, A. M., Holthuijsen, D. D., Janssen, L., Schep, G., Leclercq, W. K., & van Dielen, F. M. (2021). Effectiveness of a low-calorie diet for liver volume reduction prior to bariatric surgery: a systematic review. *Obesity Surgery*, 31(1): 350-356.
- Salvo, G., Lashewicz, B. M., Doyle-Baker, P. K., & McCormack, G. R. (2018). Neighbourhood built environment influences on physical activity among adults: A systematized review of qualitative evidence. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, 15(5): 897.
- Samblas, M., Milagro, F. I., & Martínez, A. (2019). DNA methylation markers in obesity, metabolic syndrome, and weight loss. *Epigenetics*, 14(5): 421-444.

- Samblas, M., Milagro, F. I., & Martínez, A. (2019). DNA methylation markers in obesity, metabolic syndrome, and weight loss. *Epigenetics, 14*(5): 421–444.
- Sarno, G., Calabrese, P., Frias-Toral, E., Ceriani, F., Fuchs-Tarlovsky, V., Spagnuolo, M., ... & Pilone, V. (2022). The relationship between preoperative weight loss and intra and post-bariatric surgery complications: an appraisal of the current preoperative nutritional strategies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 1-9*.
- Saunders, K. H., Shukla, A. P., Igel, L. I., Kumar, R. B., & Aronne, L. J. (2016). Pharmacotherapy for obesity. *Endocrinology and Metabolism Clinics, 45*(3): 521-538.
- Schillaci, G., Pasqualini, L., Vaudo, G., Lupattelli, G., Pirro, M., Gemelli, F., ... & Mannarino, E. (2003). Effect of body weight changes on 24-hour blood pressure and left ventricular mass in hypertension: a 4-year follow-up. *American Journal Of Hypertension, 16*(8): 634-639.
- Scragg, J., Avery, L., Cassidy, S., Taylor, G., Haigh, L., Boyle, M., ... & Hallsworth, K. (2020). Feasibility of a very low calorie diet to achieve a sustainable 10% weight loss in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical and Translational Gastroenterology, 11*(9).
- Segula, D. (2014). Complications of obesity in adults: a short review of the literature. *Malawi Medical Journal, 26*(1): 20-24.
- Shiia, T., Nakazato, M., Mizuta, M., Date, Y., Mondal, M. S., Tanaka, M., ... & Matsukura, S. (2002). Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 87*(1): 240-244
- Singh, R. K., Kumar, P., & Mahalingam, K. (2017). Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *Comptes Rendus Biologies, 340*(2): 87-108.
- Srivastava, G., & Apovian, C. M. (2018). Current pharmacotherapy for obesity. *Nature Reviews Endocrinology, 14*(1): 12-24.
- Stefura, T., Droś, J., Kacprzyk, A., Wierdak, M., Proczko-Stepaniak, M., Szymański, M., ... & Major, P. (2019). Influence of preoperative weight loss on outcomes

- of bariatric surgery for patients under the enhanced recovery after surgery protocol. *Obesity Surgery*, 29(4): 1134-1141.
- Stenard, F., & Iannelli, A. (2015). Laparoscopic sleeve gastrectomy and gastroesophageal reflux. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 21(36): 10348.
- Stenberg, E., dos Reis Falcão, L. F., O’Kane, M., Liem, R., Pournaras, D. J., Salminen, P., ... & Thorell, A. (2022). Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations: A 2021 Update. *World Journal Of Surgery*, 1-23.
- Tam, A.A. ve Çakır, B. (2012). Birinci basamakta obeziteye yaklaşım. *Ankara Medical Journal*, 12(1): 37-41.
- Tan, S. Y. T., Loi, P. L., Lim, C. H., Ganguly, S., Syn, N., Tham, K. W., ... & Lee, P. C. (2020). Preoperative weight loss via very low caloric diet (VLCD) and its effect on outcomes after bariatric surgery. *Obesity Surgery*, 30(6): 2099-2107.
- Thaker, V. V. (2017). Genetic and epigenetic causes of obesity. *Adolescent Medicine: State of the Art Reviews*, 28(2): 379.
- Thompson, W. G., Cook, D. A., Clark, M. M., Bardia, A., & Levine, J. A. (2007, January). Treatment of obesity. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 82, No. 1, pp. 93-102). Elsevier.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED). (2019). Bariyatrik Cerrahi Kılavuzu. Ankara, Miki Matbaacılık, p.98.
- Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). (2019). Sağlık Araştırması, Ankara.
- Thorell, A., MacCormick, A. D., Awad, S., Reynolds, N., Roulin, D., Demartines, N., ... & Lobo, D. N. (2016). Guidelines for perioperative care in bariatric surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS) society recommendations. *World Journal Of Surgery*, 40(9): 2065-2083.
- Tschöp, M., Wawarta, R., Riepl, R. L., Friedrich, S., Bidlingmaier, M., Landgraf, R., & Folwaczny, C. (2001). Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *Journal of Endocrinological Investigation*, 24(6): RC19-RC21.

- Tunstall-Pedoe, H. ve World Health Organization. (2003). MONICA Project. *World Health Organization, 1979-2002*.
- Volek, J. S., VanHeest, J. L., & Forsythe, C. E. (2005). Diet and exercise for weight loss. *Sports Medicine, 35*(1): 1-9.
- Wajnrajch, M. P., Ten, I. S., Gertner, J. M., & Leibel, R. L. (2000). Genomic organization of the human ghrelin gene. *International Journal on Disability and Human Development, 1*(4): 231-234.
- World Health Organization. (2015). World health statistics 2015. *World Health Organization*.
- World Health Organization. (2020). Overweight and obesity.
- Wren, A. M., Small, C. J., Abbott, C. R., Dhillo, W. S., Seal, L. J., Cohen, M. A., ... & Bloom, S. R. (2001). Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes, 50*(11): 2540-2547.
- Wright, S. M., & Aronne, L. J. (2012). Causes of obesity. *Abdominal Radiology, 37*(5): 730-732.
- Yumuk, V., Tsigos, C., Fried, M., Schindler, K., Busetto, L., Micic, D., & Toplak, H. (2015). European guidelines for obesity management in adults. *Obesity Facts, 8*(6): 402-424.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bariatrik Cerrahi Öncesi Uygulanan Diyetin DNA Metilasyonu Aracılığıyla Ghrelin Düzeyine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	15.09.2021	00	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	15.09.2021	00	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	15.09.2021	00	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No.	Tarih: 20.09.2021		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uz.Dr.Gülsüm Oya Hergünel

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Uz.Dr.Gülsüm Oya HERGÜNEL	Anestezi ve Reanimasyon	BEAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Sadık Sami HATİPOĞLU	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	BEAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Meltem Vural	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	BEAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Asuman GEDİKBAŞI	Biyokimya	I.Ü.Ist. Tıp Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ufuk EMEKLİ	Plastik, Rek. Ve Estetik Cerrahi	I.Ü.Ist. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uz.Dr.Gülşay ÖZGÖN	Farmakolog	Nesiller Genetik	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uz.Dr.Kaya Sami NİZAMOĞLU	Halk Sağlığı	İst. Sağ. Müd.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Murat EKİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum	BEAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mehmet HURŞİTOĞLU	İç Hastalıkları	BEAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Emre Şahin	Biyomedikal Mühendisliği	İst. Sağ. Müd.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Özkan TÜM	Hukuk	İst. Sağ. Müd.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Cengiz KIZILABDULLAH	Sivil Vatandaş	Diatest Sağlık Hizmetleri San. Tic. Ltd. Şti.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

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

BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bariatrik Cerrahi Öncesi Uygulanan Diyetin DNA Metilasyonu Aracılığıyla Ghrelin Düzeyine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr. Nilgün IŞIKSAÇAN Yardımcı Araştırmacı; Duygu GÜÇLÜ, Doç.Dr.Hakan SEYİT, Uz.Dr.Mustafa YAMAN, Uz.Dr.İrem ERDİL, Doç.Dr.Mehmet KARABULUT			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ	19.098.80 TL Araştırma Bütçesi İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi BAP'a Başvurulacaktır.			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz: Prospektif Klinik Çalışma				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

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

EK-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Sayın Katılımcı,

Obezite cerrahisi uygulanan kişilerin operasyon öncesinde 2 hafta süre ile uyguladığı diyetin operasyon sonrasında DNA metilasyonu aracılığıyla ghrelin düzeyine etkisi konulu bir çalışma yürütmekteyiz. İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü'nün katılımı ile gerçekleştireceğimiz bu çalışmaya katılımınız çalışmanın başarısı adına büyük bir önem teşkil etmektedir.

Çalışma tamamen gönüllülük esasına bağlı olarak ilerlemektedir. Çalışmaya katılmama, katıldıktan sonra sorumlu araştırmacıyı bilgilendirme koşuluyla istediğiniz zaman çalışmadan ayrılma hakkına sahipsiniz. Araştırmacı, çalışma programını aksatmanız ya da çalışmayı olumsuz etkileyecek durumlar oluşturmanız sonucunda isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi çalışma dışında bırakabilir.

Eğer katılmayı kabul ederseniz operasyon öncesinde size Dyt. Duygu Güçlü tarafından hazırlanan bilgilendirme metni ve diyet programı verilecektir. Bunlarla birlikte biyokimyasal bulgularınız ve bazı kişisel bilgileriniz (yaş, boy, kilo vb.) alınacaktır.

Çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecek ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Bilgileriniz gizli tutulacak, ancak çalışmayı denetleyen etik kurul gibi resmi makamlar tarafından incelenebilecektir. Araştırmamızın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacak olup bilimsel platformlarda yayınlansa bile kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır.

Katılımcının Beyanı:

YUKARIDA YAZAN BİLGİLERİ OKUDUM. TARAFIMA YAZILI VE SÖZLÜ OLARAK AÇIKLAMA YAPILDI. BANA YAPILAN TÜM AÇIKLAMALARI AYRINTILARIYLA ANLAMIŞ BULUNMAKTAYIM. ÇALIŞMAYA HİÇBİR BASKI VE ZORLAMA OLMADAN TAMAMEN KENDİ RIZAMLA KATILMAYI KABUL EDİYORUM.

Katılımcı:

Ad-Soyad:

Telefon:

İmza:

Araştırmacı:

Ad-Soyad: Duygu GÜÇLÜ

Telefon:

İmza:

Ek- 3. Hasta Takip Formu

HASTA TAKİP FORMU

AD- SOYAD:

İLETİŞİM (Telefon Numarası):

DOĞUM TARİHİ:

CİNSİYET:

KİLO:

PRE-OP	POST-OP 1. AY	POST-OP 3. AY

BOY:

AMELİYAT TÜRÜ:

AMELİYAT TARİHİ:

BİYOKİMYA:

DNA METİLASYON:

ÖZGEÇMİŞ

Duygu GÜÇLÜ

A. EĞİTİM

Yüksek Lisans: İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 2022, İstanbul

Lisans: Bezmialem Vakıf Üniversitesi, 2019, İstanbul

B. MESLEKİ DENEYİM

2019-2020 Özel Sante Plus Hastanesi

2020-2020 Özel Genel Cerrahi Merkezi

2020- Bezmialem Vakıf Üniversitesi

C. PROJELERİ

1- Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Kurulu destekli “Tarçın, Karanfil ve Propolis Katkılı Probiyotik Yoğurdun Kimyasal, Mikrobiyolojik ve Duyusal Olarak Özelliklerinin İncelenmesi” konulu in vitro çalışma.

D. YAYINLARI

1. Gunes-Bayir, A., Bilgin, M. G., Guclu, D., Pogda, S., & Dadak, A. (2022). Preparation and evaluation of novel functional fermented dairy products containing propolis and cinnamon. *Journal of Food Science and Technology*, 59(6), 2392-2401.
2. Batar, N., Kermen, S., Sevdin, S., Coşkun, H., & Güçlü, D. (2021). Assessment of the correlation between weight status and the frequency of dietician interviews in sleeve gastrectomy patients. *Obesity Surgery*, 31(1), 185-193.

3. Batar, N., Kermen, S., Sevdin, S., Yıldız, N., & Güçlü, D. (2020). Assessment of the Quality and Reliability of Information on Nutrition After Bariatric Surgery on YouTube. *Obesity Surgery*, 30(12), 4905-4910.
4. Batar, N., Kermen, S., Sevdin, S., Ersin, A., San, S., Erdem, M. G., ... & Güçlü, D. (2020). Effect of Pilates on body composition and some biochemical parameters of women with type 2 diabetes on a low-carbohydrate or high-complex-carbohydrate diabetic diet.
5. Batar, N., Kermen, S., Sevdin, S., Ersin, A., & Güçlü, D. (2022). Effect of Pilates Exercises on the Body Composition of Fasting Females.
6. Güneş Bayır, A., Güçlü, D., Güney, M., & Alban, Z. H. (2021). Impact of Nutrition Course on Lifestyle Behaviors of Students from Different Departments of the Faculty of Health Sciences in Turkey. *Eurasian Journal of Medical and Biological Sciences*, 1(1), 25-33.
7. Güneş Bayır, A., & Güçlü, D. (2019). Nutritional Assessment and Physical Activity of the Departments for Nutrition&Dietetics and Nursing Students at a Foundation University. *Bezmialem Science*, 7(2), 132.
8. Mendes, B., Gunes-Bayir, A., & Guclu, D. (2021). Current Approaches to Crohn's Disease Including COVID-19. *Ann Clin Nutr*, 4(2), 1021.
9. Batar, N., Yıldız, N., Kermen, S., Güçlü, D., Özçalkap, R. (2021). Bariatric Surgery and Vegan: A First Case Report. *Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi*, 3(2),145-150.