

**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**SİLDENAFİL SİTRAT TAKVİYESİNİN SIÇANLARDA**  
**SLEEVE GASTREKTOMİ SONRASI OKSİDATİF**  
**STRES ÜZERİNE ETKİSİ VE MİKROVASKÜLER**  
**DANSİTENİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. İsmihan Gülden KARATAŞ**

**Genel Cerrahi Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR**  
**2020**



**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**SİLDENAFİL SİTRAT TAKVİYESİNİN SIÇANLARDA  
SLEEVE GASTREKTOMİ SONRASI OKSİDATİF  
STRES ÜZERİNE ETKİSİ VE MİKROVASKÜLER  
DANSİTENİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. İsmihan Gülden KARATAŞ**

**Genel Cerrahi Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI  
Dr. Öğr. Üyesi Bartu BADAŐ**

**ESKİŞEHİR  
2020**

**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**

T. C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. İsmihan Gülden KARATAŞ'a ait, "Sildenafil sitrat takviyesinin sıçanlarda sleeve gastrektomi sonrası oksidatif stres üzerine etkisi ve mikrovasküler dansitenin karşılaştırılması" adlı çalışma jürimiz tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Adnan ŞAHİN

İmza

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Mustafa Cem ALGIN

İmza

T.C. Kütahya Sağlık Bilimleri Tıp Fak.

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Bartu BADAĞ

İmza

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun .../ .../ .....  
Tarih ve ...../ .....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ

Dekan Vekili

## TEŞEKKÜR

Genel cerrahi uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, sabır ve hoşgörülerini ile beni daima daha iyi bir cerrah olmaya teşvik eden, hekimliğimi tüm yönleri ile geliştirmem ve cerrahi sanatının prensiplerini öğrenmemde bana destek olup yetişmemde emeği geçen Prof. Dr. Adnan ŞAHİN ve tezimin hazırlanmasının her aşamasında büyük desteğini gördüğüm Dr. Öğr. Üyesi Bartu BADAĞ'a, kliniğe adım attığım ilk günden bu güne kadar servis ve ameliyathanedeki çalışmalarımın her zaman yakın desteklerini gördüğüm, bu meslekte olgunlaşmamda emeği geçen, bana yön veren ve aydınlatan Prof. Dr. Adnan ŞAHİN'e, Doç. Dr. Necdet Fatih YAŞAR'a; asistanlık dönemimde yardımlarını devamlı hissettiğim servis, yoğun bakım, poliklinik, ameliyathane hemşirelerine ve personeline; bu çalışmanın her saniyesini benimle yaşayan ve tüm stresimi paylaşan ve haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim anne ve babama sevgi ve saygılarımı sunarım.

## ÖZET

**KARATAŞ, İ. G. Sildenafil Sitrat takviyesinin sıçanlarda sleeve gastrektomi sonrası oksidatif stres üzerine etkisi ve mikrovasküler dansitenin karşılaştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2020.** Sleeve gastrektomi, morbid obezite tedavisinde etkili bir cerrahi prosedürdür. Anastomoz kaçağı en ölümcül komplikasyonlarından biridir. Sildenafil sitrat, siklik guanozin monofast (cGMP) için spesifik olan fosfodiesteraz tip 5'in (PDE-5) kompetitif ve güçlü bir inhibitörüdür. Bu çalışma, sildenafil takviyesinin anastomoz yapılan dokuda oksidatif stres parametreleri üzerine etkilerini belirlemek ve mikrovasküler yoğunluğu karşılaştırmayı amaçlamaktadır. Erkek Wistar sıçanlar kontrol (s=10) ve deney (s=10) gruplarına randomize edildi. Deneysel gruba 5 gün boyunca oral 10 mg/kg/gün sildenafil verildi. Sleeve gastrektomi uygulanan sıçanlar 5. gün sakrifiye edildikten sonra mide dokularına kama rezeksiyon uygulandı. Oksidatif stres için ELISA ile nitrik oksit, malondialdehit, katalaz, süperoksit dismutaz, total antioksidan durum, total oksidan durum, glutasyon düzeyi ölçüldü. Oksidatif stres indeksi değerleri hesaplandı. Hematoksilin-Eozin ve Anti-CD34 ile boyanan dokuların mikrovasküler yoğunlukları ve histopatolojik yapıları değerlendirildi. Sildenafil tedavisi ile doku TAS düzeyleri değişmese de TOS düzeyleri anlamlı olarak azaldı. Deney grubunda doku NO düzeyleri anlamlı olarak azalırken; katalaz ve glutasyon seviyelerinde ise anlamlı artış izlendi. Yine deney grubunda OSI ve MDA düzeyleri azalırken; SOD düzeylerinde artış olduğu saptandı. Histopatolojik değerlendirmelerde iki grupta normal epitel yapısı izlendi. Ancak deneysel grupta vasküler dilatasyon, ödem, iltihap daha azdı ama mikrovasküler yoğunluk daha yüksek görüldü. Bu çalışma sonucunda, sildenafilin anastomotik mide dokusunda mikrosirkülatuar hemodinamikleri iyileştirerek yapılan cerrahi işlemin başarısına katkıda bulunabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Sleeve Gastrektomi, Sildenafil Sitrat, Oksidatif Stres,  
Mikrovasküler Dansite

## ABSTRACT

**KARATAŞ, İ. G. Effects of sildenafil citrate supplementation on oxidative stress after sleeve gastrectomy in rats and to compare microvessel density (Experimental Study). Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in the Department of General Surgery, Eskişehir, 2020.**

Sleeve gastrectomy is an effective surgical procedure for treating of morbid obesity. Cut surface leakage is one of the fatal complications. Sildenafil citrate is a competitive and potent inhibitor of cyclic guanosine monophosphate (cGMP)-specific phosphodiesterase type 5 (PDE-5). This study aims to determine the effects of sildenafil supplementation on oxidative stress parameters and to compare microvessel density in anastomotic tissue. Male Wistar rats were randomized into control (n=10) and experiment (n=10) groups. The experimental group had oral sildenafil (10 mg/kg/day) for 5 days. Rats were sacrificed 5 days after Sleeve gastrectomy and then wedge-resection was performed. Catalase, superoxide dismutase, glutathione, total oxidant status, total antioxidant status, nitric oxide, and malondialdehyde levels were measured by ELISA to assess oxidative stress. Oxidative stress index values were calculated. The microvessel densities and histopathological structures were evaluated with Hematoxylin-Eosin and Anti-CD34 staining. Although tissue TAS levels did not change with sildenafil treatment, TOS levels significantly decreased. In the experiment group, NO levels resulted in a significant decrease, whereas the tissue CAT and GSH levels increased. In the experiment group, OSI and MDA levels decreased, while an increase in the SOD levels was detected. In histopathological evaluation; normal epithelial structure was observed in both groups. Vascular dilatation, edema, and inflammation were lower in the experimental group but microvessel densities were higher. This study showed that sildenafil supplement increased microvessel density in tissue and it can improve wound healing by improving microcirculatory hemodynamics and may contribute to the success of the surgical procedure.

Key Words: Sleeve Gastrectomy; Sildenafil Citrate; Oxidative Stress; Microvessel Density

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mide Anatomisi	3
2.2. Mide Histolojisi	6
2.3. Midenin Fonksiyonel Anatomisi ve Fizyolojisi	6
2.4. Obezitenin Tanımı ve Sınıflandırılması	9
2.5. Bariatrik Cerrahi	10
2.6. Obezite ve Oksidatif Stres	20
2.7. Sildenafil Sitrat	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Gruplar	25
3.2. Cerrahi İşlem	25
3.3. Sakrifikasyon	26
3.4. Biyokimyasal İncelemeler	26
3.5. Histopatolojik İncelemeler	28
3.6. İstatistiksel Değerlendirmeler	29
4. BULGULAR	30
4.1. Biyokimyasal Bulgular	30
4.2. Histopatolojik Bulgular	30
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	40
KAYNAKLAR	41



## SİMGELER VE KISALTMALAR

ABTS	2,2'-Azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)
ADMA	Asimetrik Dimetilarginin
BPD	Biliopankreatik Diversiyon
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
cGMP	Siklik Guanozin Monofosfat
CYP 2E	Sitokrom P450 2E
CGRP	Calcitonin Gene Related Peptid
DS	Duodenal Switch
ECL	Enterokromaffin hücre
EGF	Epidermal Growth Factor
EGJ	Özofagogastrik bileşke
GPx	Glutasyon peroksidaz
GSH	Glutasyon
GST	Glutasyon S-Transferaz
IL-8	İnterlökin-8
LAGB	Laparoskopik Ayarlanabilir Gastrik Bant
LMA	Large Magnification Areas
LSG	Laparoskopik Sleeve Gastrektomi
MGB	Mini Gastrik Bypass
MDA	Malondialdehit
MVD	Microvessel Density
NFkB	Nükleer Faktör Kappa Beta
NIH	Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü
NO	Nitrik Oksit
PBS	Phosphate-buffered saline
PDE	Fosfodiesteraz
PDE5i	Fosfodiesteraz 5 inhibitörü
PGI	Prostaglandin I
PGE	Prostaglandin E
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
RYGB	Roux-en-Y Gastrik Bypass

SG	Sleeve Gastrektomi
SOD	Süperoksit Dismutaz
TAS	Total Antioksidan Durum
TGF $\alpha$	Transforming Growth Factor alpha
TNF- $\alpha$	Tümör Nekroz Faktör Alfa
TOS	Total Oksidan Durum
OSI	Oksidatif Stres İndeksi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
2.1. Midenin arteriyel kanlanması	5
2.2. Jejunioileal bypass	13
2.3. Biliyopankreatik diversiyon	14
2.4. Duodenal switch	15
2.5. Roux-N-Y gastrik bypass	16
2.6. Vertikal bant gastroplasti	17
2.7. Ayarlanabilir gastrik bant	18
2.8. Sleeve gastrektomi	19
2.9. Sildenafil sitratın kimyasal yapısı	24
4.1. Kontrol grubunda EGJ'nın farklı büyütmelelerdeki ışık mikroskopik görüntüsü	32
4.2. Deney (sildenafil sitrat) grubunda EGJ'nın farklı büyütmelelerdeki ışık mikroskopik görüntüsü	33
4.3. Anti-CD34 boyama resimleri	35

**TABLÖLAR**

	Sayfa
2.1. Bariatrik cerrahi endikasyonları	19
2.2. Bariatrik cerrahi kontrendikasyonları	20
4.1. Biyokimyasal ölçümler 1	30
4.2. Biyokimyasal ölçümler 2	31
4.3. Histopatolojik inceleme bulguları	34
4.4. EGJ bölgesinde kontrol ve deney grubundaki MVD'ler	36
4.5. EGJ bölgesinde kontrol ve deney grubunda anti-CD34 boyama özelliği	36

## 1. GİRİŞ

Son yıllarda dünyada obez insanların sayısı artış eğilimine devam etmektedir (1). Obezite dünya ekonomisi için ciddi yük oluşturan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Gelişmiş ülkelerde olduğu gibi fakir toplumlarda da prevalansı artmaktadır (2). Dünya nüfusunun yaklaşık % 30'unun aşırı kilolu ya da obez olduğu bildirilmektedir (3).

Obezitenin birçok kronik hastalıkla ilişkisi kanıtlanmış olup, morbidite ve mortaliteyi artırıcı etkisi tespit edilmiştir. Obezite başta kardiyovasküler sistem ve endokrin sistem olmak üzere solunum sistemi, genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem, deri, kas-iskelet sistemi yanında psikososyal durumu değişik oranlarda etkilemektedir (4).

Obezite hastalarının cerrahi olmayan yöntemlerle kilo kaybı süreci sonunda sadece orta düzeyde kilo kaybettikleri ve kaybettikleri kiloları da çoğu zaman kolayca geri kazandıkları görülmüştür. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH), obezitenin tedavisinde kullanılan farmakolojik tedavi, çeşitli davranış düzenlemeleri ve tıbbi beslenme tedavisi gibi konservatif tedavi yöntemlerindeki başarının düşük oranlarda olmasını göz önüne alarak, Vücut kitle indeksi (VKİ) 35-40 kg/m<sup>2</sup> arasında olup da ağırlıkla ilişkili ameliyata engel olmayacak morbiditesi bulunan veya VKİ'si 40 kg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde olan hastalara, çok iyi bilgilendirilmeleri koşuluyla obezite cerrahisinin uygulanabileceğine karar vermiştir (5).

Bariatrik cerrahi teknikleri, morbid obezite için vücut ağırlığının %30-70 kaybı ile sonuçlanabildiği ve uzun süre bu kaybedilen ağırlık korunabildiği için en etkin yöntemlerdir (6). Yapılan çalışmalar bariatrik cerrahi operasyonu geçiren hastaların ameliyattan sonraki 2 yıl içinde fazla kilolarının %60-80'ini kaybettiklerini göstermektedir (7-11). Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB) ve laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG), en çok kullanılan cerrahi prosedürlerdir (12).

Obez hastalarda aşırı miktarda proinflamatuvar sitokinlerin üretimi sebebiyle yağ doku disfonksiyonu olur, çünkü sistemik inflamasyon ile oksidatif stres arasında pozitif korelasyon görülür. Birçok klinik çalışmada F2-izoprostanez, malondialdehid ve lipid hidroksiperoksidaz gibi serbest radikallerin son ürünleri ve diğer biyomarker ölçümleriyle oksidatif stres ve obezite arasında pozitif korelasyon olduğu söylenmiştir. Bazı çalışmalarda ise VKİ ile oksidatif stres sonucu meydana gelen serbest radikaller

arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (13, 14).

Morbid obezite, birçok klinik komplikasyon ile birlikte inflamatuvar değişikliklerin ve oksidatif stresin iyi bilinen bir nedenidir (15, 16). Sleeve gastrektomi (SG), uygun kilo kaybına ulaşmak ve şişmanlıktaki inflamatuvar profili iyileştirmek için kullanılan cerrahi bir seçenektir (17, 18). LSG, 3 yıllık takiplerinde fazla kiloların %60'dan fazlasını verilmesi ile anlamlı kilo kaybı sağlaması ve teknik olarak diğer cerrahi yöntemlere göre basit olması nedeni ile son yıllarda oldukça popüler olmuştur (19).

İnternal herniasyon riskinin olmaması, intestinal bypass içermemesi, ameliyat süresinin kısa olması ve yabancı cisim implantasyonun yapılmaması, metabolik bozukluktan koruması; LSG'nin diğer bariatrik cerrahi yöntemlere göre öncelikli avantajlarıdır (20).

Ancak, SG'nin en korkulan ve ölümcül komplikasyonların biri olan anastomoz kaçağı hastaların %0-7'sinde görülür (21).

Sildenafil sitrat, 1985 yılında alternatif bir hipertansiyon tedavisi amacıyla geliştirilmiştir. Siklik guanozin monofosfatın (cGMP) bozulmasını önleyen, nitrik oksidin (NO) etkilerini arttıran ve kan damarlarının gevşemesine neden olan bir fosfodiesteraz tip 5 inhibitörüdür (PDE5i) (22). Bu ilaç 1998'de erektil disfonksiyon tedavisi için onay almış olup, ayrıca 2005'te pulmoner hipertansiyon tedavisi için başka bir onay daha almıştır (23). Sildenafilin bazı hayvan çalışmalarında, vaka raporlarında ve klinik çalışmalarda anastomoz, kemik, cilt, fasyal iyileşme üzerindeki olumlu etkileri bildirilmiştir (23). Sildenafil; vazodilatasyon, trombosit agregasyonu ve adezyonunun inhibisyonu yoluyla mikrosirkülatuar hemodinamiğin artması, anjiyogenezin uyarılması, adezyon fibroblastlarının apoptozisinin indüklenmesi ve inflamatuvar yanıtların azaltılmasını içeren farklı mekanizmalarla yara iyileşmesi sürecinde faydalı etkilerini göstermektedir (22-26).

Bu çalışmanın amacı; sildenafil sitrat takviyesinin mide anastomotik doku seviyesinde oksidatif stres parametreleri üzerine etkilerini belirlemek ve mikrovasküler dansiteyi karşılaştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Mide Anatomisi

Mide anatomik olarak kardial, fundus, korpus, antrum ve pilor isimli beş kısımdan oluşan bir sindirim organıdır.

#### 2.1.1. Midenin Bölümleri

Mide, karnın orta üst kadranında bulunur. Posterior yüzden pankreas, superior ve sağ lateral yüzden karaciğer, sol lateral yüzden dalak, inferior yüzden transvers kolon ile sınırlıdır.

Mide 5 bölgeden oluşur. Midenin en büyük parçası olan korpus, proksimalde kardial olarak devam ederek özefagusla bağlanır. Distalde insisura düzeyinden itibaren antrum olarak devam eder ve pilor ile duodenuma bağlanır. Diafragmanın altında gastroözefageal bileşkenin solunda genişleyebilen rezervuar vazifesi yapan bölümüne de fundus adı verilir (27).

Fundus ve korpus asit salgılayan bezleri içerirken; antrum endokrin hücreleri, gastrin salgılayan G hücreleri, alkali salgı yapan bezlerini barındırır. Pilonun gözle görülen dış görüntüsü olmamakla birlikte elle palpe edilen kaslı bir çember olarak hissedilir. Dışarıdan asit salan mide kısmı ile diğer bölümler '*incisura angularis*' ile ayırt edilir.

Endoskopik görüntüde özefagogastrik bileşke (EGJ), özefagusun düzgün ve açık pembe epiteli ile midenin pembe pilor epiteli arasındaki geçiş alanı olarak izlenir. Antral rugalar organın uzun aksına paralel iken korpusdaki rugalar oblik seyir gösterir. Korpus ile antrum kısmı arasındaki sınır rahatlıkla ayırt edilebilir. Yaşla birlikte asit olmayan salgı yapan antrum sınırı yukarıya doğru kayabilir. Böylece midenin asit salgı yapan kısmı %30'lara kadar gerileyebilir ve midenin asit salgılama yeteneği azalır. Pilon ise bir kaslı çember olarak görülür (28, 29).

#### 2.1.2. Midenin arterleri ve venleri

Sindirim kanalının en zengin vaskülarizasyona sahip organı olan midenin dört ana arteri vardır ve kanlanmasının büyük çoğunluğu çölyak trunkustan kaynaklanır. Sol ve sağ gastroepiploik arterler büyük kurvatur, sağ ve sol gastrik arterler birbiri ile küçük kurvatur boyunca uzanan anastomotik arklar oluşturarak midenin beslenmesini

sağlamaktadır. Ayrıca mide proksimalinin kanlanması inferior frenik arter ve kısa gastrik arterler yer almaktadır.

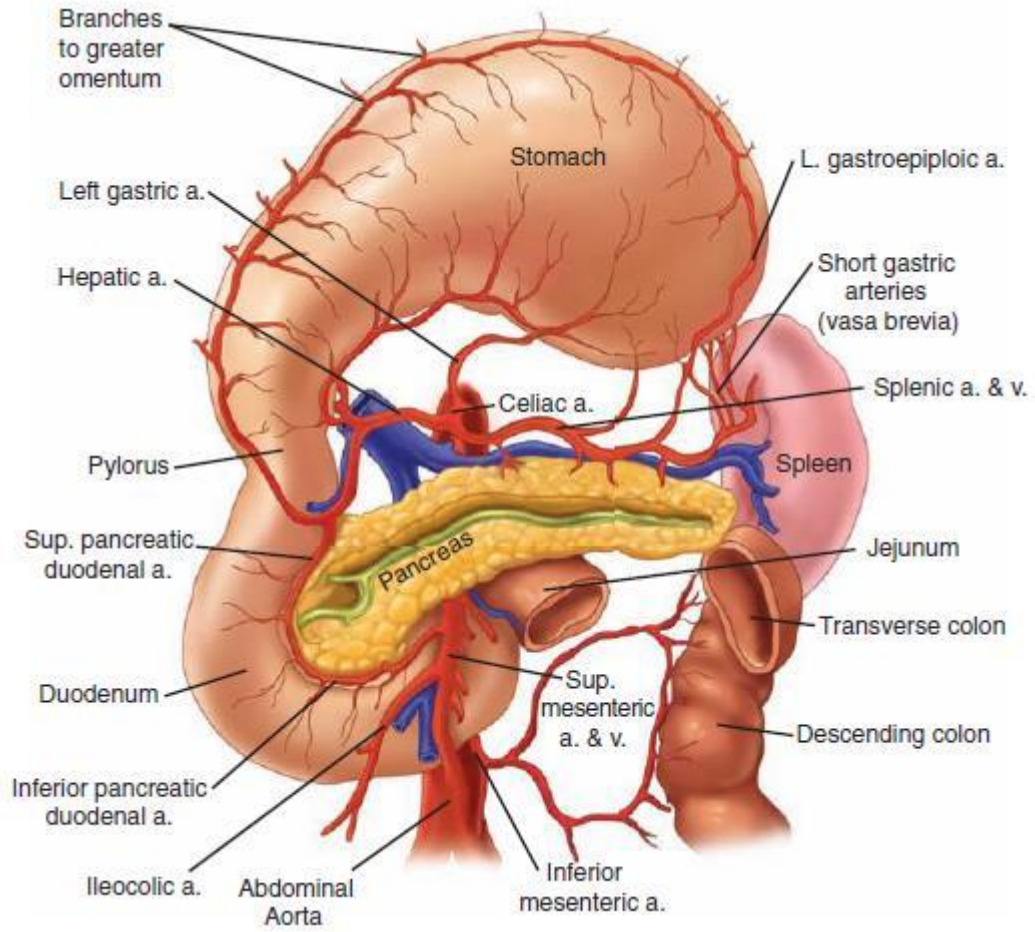
Midenin en büyük arteri çölyak akstan kaynaklanan, küçük kurvatur boyunca seyreden sol gastrik arterdir. İkinci büyük arter gastroduodenal arterden köken alan sağ gastroepiploik arterdir. Sol hepatik arter, %15 oranında aberran olarak sol gastrik arterden çıkar ve karaciğer sol lobu besleyen tek arter olabilir. Bağlanması durumunda hepatik iskemiye neden olabilir. Sağ gastroepiploik arterle, splenik arterden çıkan sol gastroepiploik arter büyük kurvatur boyunca zengin bir gastroepiploik ark oluşturur. Hepatoduodenal ligaman ve pilor yakınında ana hepatik arterden sağ gastrik arter köken alır ve mide distalinden proksimale doğru ilerleyerek küçük kurvaturun beslenmesinin sağlar. Splenik arterin dalları olan kısa gastrik arterler büyük kurvatur boyunca proksimale uzanır ve inferior frenik arter ile birlikte fundusun beslenmesine katkı sağlar.

Midenin venleri sıklıkla arterlerine paralel seyrederler. Sağ gastrik ven ve sol gastrik (koroner ven) sıklıkla portal vene drene olur. Koroner ven nadiren splenik vene de dökülebilir. Sol gastroepiploik ven ise splenik vene, sağ gastroepiploik ven pankreas başının alt sınırı yakınında superior mezenterik vene dökülür (30, 31).

### **2.1.3. Midenin lenfatik dolaşımı**

Midenin lenfatik sistemi arter akımına paralel bir drenaj gösterir. Sağ gastrik lenf nodlarına distal antrumun küçük kurvatur bölümü ve pilor; sol gastrik lenf nodlarına kardial ve korpusun medial yarısı drene olur. Mide distalinin %60'lık büyük kurvatur bölümü ise sağ gastroepiploik zincire drene olmaktadır. Postmortem ve intraoperatif çalışmalar lenf akımı yönüne uymayan her dört grupta lenf nodu metastazının görülebildiğini göstermişlerdir. Bu durumun nedeni zengin submukozal lenfatik ağ olarak düşünülmektedir (32, 33).





**Şekil 2.1.** Midenin arteriyel kanlanması- Schwartz's Principles of Surgery, 10. baskısından alınmıştır.

#### 2.1.4. Midenin sinirleri

Midenin intrinsek ve ekstrinsek innervasyonu gastrik sekretuar ve motor fonksiyonlarda önemli role sahiptir. Midenin ekstrinsek parasempatik innervasyonu vagus siniri ile gerçekleşmektedir. 4. serebral ventriküldeki vagal nükleustan çıkıp boyun kısmında karotis kılıfı içinde gelen vagus, özefageal hiatus seviyesinde anterior (sol) ve posterior (sağ) vagal trunkusları yapar. Anterior vagus gastroözefageal bileşke yakınında gastrohepatik ligaman içerisinde hepatic dal verir. Sonrasında küçük kurvatur kenarı boyunca 'Laterjet siniri' olarak seyreder. Posterior vagus çölyak pleksusa dallar vererek büyük kurvatur boyunca devam eder. Laterjet sinirleri antropiloric bölgede incisura angularis seviyesinde mide korpusuna kaz ayağı şekline benzer segmental dallar vermektedir. Posterior (sağ) vagus, 'Grassi'nin siniri' (*Grassi*

*criminal nerve*) olarak adlandırılan mide fundusu posterioruna bir dal verir. Özefageal hiyatusun üzerinden çıkan bu sinir, vagotomi sırasında gözden kaçabilir. Vagus lifleri, Meissner submukozal pleksus ve Auerbach myenterik pleksuslarında nöronlar ile sinaps yaparak sonlanır.

Midenin ekstrensek sempatik sinirleri T5-T10 spinal kord seviyesinden köken alır.

Midenin intrinsek sinir sistemini ise submukozal ve myenterik pleksuslardaki nöronlar oluşturmaktadır (31).

## 2.2. Mide Histolojisi

Mide duvarının mukoza, submukoza, muskularis propria ve serozadan oluşmak üzere 4 farklı katmanı vardır. En iç tabakayı oluşturan mukoza kolumnar epitel hücreleri ile döşelidir. Epitel hücrelerin bazal membranının altındaki katman lamina propria olarak isimlendirilir ve sinir lifleri, kan damarları ve inflamatuvar hücreler bu katmanda yer alır. Lamina proprianın altındaki ince kas tabakası ise muskularis mukoza olarak isimlendirilir. Epitel, lamina propria ve muskularis mukoza, mukoza katmanını oluşturan bileşenlerdir.

Mukozanın altında submukoza katmanı bulunur ve lenfatikler, kan damarları, Meissner otonomik submukozal pleksusu ganglionu hücrelerinden ve kollajenden zengindir. Submukozanın kollajenden zengin yapısı, gastrointestinal anastomozlara güç veren tabaka olması nedeni ile oldukça önemlidir (31).

Submukozanın altında kas tabakasından oluşan muskularis propria bulunur. Tüm gastrointestinal sistemden farklı olarak midede üç adet kas tabakası bulunur. En içte inkomplet oblik kas lifleri, orta tabakada komplet sirküler kas lifleri ve en dışta gastroözefageal bileşkeden pilora kadar uzanan inkomplet longitudinal kas lifleri bulunur (27).

Muskularis propria içerisinde Auerbach myenterik pleksusunu oluşturan sinirler ve zengin otonomik ganglion ağları bulunur. Visseral periton olarak da adlandırılan seroza midenin en dış tabakasını oluşturur (31).

## 2.3. Midenin Fonksiyonel Anatomisi ve Fizyolojisi

**a) Gastrik Mukoza:** Gastrik mukoza asit üreten ve üretmeyen iki fonksiyonel bölgeye ayrılır. Pepsinojen ve asit üreten mukoza fundus ve korpusta yer alır.

Mukozanın asit üreten birimi mide bezleri olup, gastrik bezin bazal kısmında pepsinojen üreten şef hücreler, orta kısmında HCl üreten paryetal hücreler bulunur. Yüzeyde bu hücreler yerlerini tamamen mukus salgılayan epitele bırakırlar. Paryetal hücreler arasında yerleşen enterokromaffin hücreler (ECL), histidin dekarboksilaz yoluyla histamin üretiminde rol oynar (34, 35).

**b) Asit Salınımının Nöroendokrin Kontrolü:** Gastrik asit salınımı 3 yoldan ilerler: 1) Vagal uyarı yoluyla salınan asetilkolin, 2) Antrumdan salınan gastrin, 3) ECL hücrelerince salınan histamin (36). Antral mukoza gastrin salgılayan G hücreleri ve somatostatin salgılayan D hücrelerini içerir. Gastrik asiditenin artışı ile somatostatin salgısı artar ve somatostatin G hücrelerinde gastrin salgısını azaltır. Gastrinin salgı gücü ECL hücrelerinden salınan histaminin stimülasyonu ile doğru orantılıdır (37, 38). 3 adet endojen inhibitör nörohumoral etken vardır: 1) Somatostatin, 2) PGI, PGE, 3) EGF, TGF $\alpha$ . Somatostatin parietal hücrelerde asit salınımını, G hücrelerinden gastrin salınımını, ECL hücrelerinden histamin salınımını inhibe eder. PGE2 ise histamin salınımını inhibe ederek etkisini gösterir (39, 40). TGF $\alpha$  ve EGF parietal hücrelerdeki tirozin kinaz enzimi aracılığı ile inhibisyon etkilerini gösterirler (34).

**c) Alkali Salgının Kontrolü:** Fundus ve korpus düzeyinde bulunan bezlerin salgıladığı mukus salgısı ve HCO<sub>3</sub> 'mukozal bariyer' olarak isimlendirilir. H<sup>+</sup> iyonlarının hücreler arası alan girmesine engel olan '*tight junctionlar*', yüzeydeki hasar gören epitel hücrelerinin hızlıca değiştirilmesi, zengin kan dolaşımı ile dokuya kaçan H<sup>+</sup> iyonunun hızlıca uzaklaştırılmasını sağlar ve mukozal bariyeri destekler.

**d) Gastrik Sindirim ve Emilim:** Lümen içindeki HCl inaktif pepsinojeni, aktive pepsine dönüştürür (pH 2,5'de en aktiftir). Pepsin katı ve sıvı gıdaların kimüs halini almasını, proteinlerin daha basit yapı taşları olan peptidlere ayrışmasını sağlar. Paryetal hücrelerinden salgılanan 'İntrensek Faktör' esansiyel bir kofaktör olup Vitamin B<sub>12</sub> emiliminde rol alır. Mide asidi Ca<sup>+2</sup> ve Fe<sup>+3</sup> elementlerinin de emilimini inhibe eder.

**e) Mide Motilitesi:** Midenin musküler tabakası 3 katmana ayrılır; 1) Dış oblik tabaka, 2) Orta longitudinal tabaka, 3) İç sirküler tabaka. Katı ve sıvı gıdaların özefagusa geçişi ile fundus genişler ki bu olaya 'reseptif relaksasyon' denir. Gıdalar fundusa girdikten sonra mide gövdesi genişler ki buna da 'adaptif relaksasyon' denir (41, 42). Bu durum pilorda katı gıdalar sindirilirken sıvıların bekletilmesine sebep olur.

Büyük kurvaturun üst bölgesinde elektriksel uyarı potansiyeline sahip mide motilitesini sağladığı düşünülen 'pacemaker' görevi alan hücreler yer alır. 'Pacemaker' hücrelerin aktivitesi ile fundus ve korpus gıdayı antruma doğru iter. Hareket dalgaları arttıkça pilordan gıdaların geçişi başlar.

**f) Doygunluk:** Özellikle mide antrum ile fundusundan sentezlenen ghrelin, çalışmalarda en önemli iştah arttırıcı hormon olarak tespit edilmiştir (43, 44). Normal kilolu bireyler ile obezlerin postprandiyal dönemlerdeki ghrelin seviyeleri karşılaştırıldığında, alınan besin ne olursa olsun obezlerdeki ghrelinin baskılanmasının yetersiz olduğu tespit edilmiştir. Obezlerdeki ghrelinin bazal seviyeleri normal bireylere göre düşük olmasına rağmen postprandiyal cevabın yetersiz olması besin alınmasına devam edilmesinde ve obezite gelişiminde temel patofizyolojik olay olarak görülmüştür (45-48). Bariatrik cerrahiler arasında olan ve daha sık kullanılmaya başlanan LSG sonrası uzun vadede ghrelin düşüklüğü saptanmıştır. Saptanan bu değişiklik operasyonla birlikte gastrik yüzey alanının ciddi düzeyde azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle LSG'nin diğer cerrahi seçeneklere göre ghrelin düzeyinde daha belirgin düşüş sağlaması beklenen bir durumdur (49, 50).

**g) Yemeğin Gastrik Fonksiyon Üzerine Etkileri:** Sıvı ve katı gıdaların mideye geçişi ile sindirim başlar. Yemek aralarında gastrik asit salınımı 4 mEq/saat olup minimal düzeyde tutulur. Yemeğin görüntüsü ve kokusu algılanınca 'Pavlovian yanıtı' denen sefalik yanıt ile mide asit salgısı artar (51). İlave olarak *Gastrin Releasing Peptid* salınımı ile gastrin salınımı artar ve mide sindirime hazır hale gelir. Sefalik fazda salınan asit miktarı %15'lik kısmı oluşturur (36). Asit sekresyonuna ek olarak sefalik fazda devreye giren vagal uyarı gastrik fundusun gevşemesine neden olarak mideyi sindirime hazır hale getirir (41). Yemek öncesi asit salınımı kolinerjik uyarı altında iken, reseptif relaksasyon sürecinde kolinerjik olmayan NO ve '*Kalsitonin Gene Related Peptid*' (CGRP) etkisi altındadır (42). Yemek esnasında artan mide içi basıncı dolayısıyla somatostatin salınımı baskılanır ve böylece gastrin salınımı artar. Asit salınımının %75'lik kısmı gastrik fazda gerçekleşir. Normal kişilerin yemeğe salgı yanıtı 90-100 mEq/saat'tir. Vagotomi esnasında oluşturulan hasar pilorun bariyer fonksiyonunu ortadan kaldırır. Böylece; reseptif ve adaptif relaksasyonun ortadan kalkması sonucu sıvıların hızlı geçişi gerçekleşir. Sonuçta midede gereğinden fazla gaz birikir (52, 53). Hiperosmolar şimik gıdanın hızlı biçimde barsağa geçmesi ile

erken ve geç dumping cevapları ortaya çıkar (52, 54). Bakteriyel aşırı çoğalma ve safra geri kaçıışı sonucu gastrik lümen asidik özelliğini yitirir ve muhtemel malign dönüşüm başlar (55, 56).

#### **2.4. Obezitenin Tanımı ve Sınıflandırılması**

Obezite; besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ekonomik, sosyal ve fiziksel sorunlara neden olabilen kronik bir durumdur (57). Sağlıklı erişkinlerde vücuttaki ideal yağ oranı erkeklerde %12-18, kadınlarda %12-24'tür (58). Vücutta aşırı yağ birikiminin derecesi genellikle vücut ağırlığı ve boy ile ilişkili olan vücut kitle indeksi (VKİ: kilogram cinsinden vücut ağırlığı/metre cinsinden boyun karesi) kullanılarak hesaplanır. Amerikan Bariatrik Cerrahlar Derneği'nin (American Society for Bariatric Surgery) standartlarına göre;

VKİ<25 ise normal kilolu

VKİ: 25-27 olanlar fazla kilolu

VKİ: 27-30 olanlar hafif derecede obez

VKİ: 30-35 olanlar orta derecede obez

VKİ: 35-40 olanlar ciddi derecede obez

VKİ>40 ise morbid obez

VKİ>50 ise kişi süper obez olarak sınıflanır (59).

##### **2.4.1. Obezitenin Komplikasyonları**

Kardiyovasküler: Hiperlipidemi, koroner iskemik hastalıklar, hipertansiyon, hiperkolesterolemi.

Pulmoner: Primer alveolar hipoventilasyon, pulmoner fonksiyon bozuklukları, obstrüktif uyku apnesi.

Dermatolojik: Fragilis kutis inguinalis, akantozis nigrikans.

Kas iskelet sistemi: Osteoartrit, gut.

Endokrinolojik: Tip II Diabetes mellitus, insülin direnci ve hiperinsülinemi.

Erkeklerde: Testosteron seviyesinde azalma, artmış östrojen düzeyi, oligospermi.

Kadınlarda: Erken menarş, fertilitede azalma, polikistik over sendromu, menstrüel siklusta bozukluklar, erken menopoz.

İmmünolojik: İmmün yanıtta gecikme ve zayıflama.

Gastrointestinal sistem: Safra kesesi ve safra yolu hastalıkları, karaciğer yağlanması.

Erkeklerde Neoplastik: Kolon kanseri, prostat kanseri, rektum kanseri.

Kadınlarda Neoplastik: Endometrium kanseri, over kanseri, serviks kanseri, meme kanseri.

Nörolojik: Psödotümör serebri.

Mortalite: Koroner kalp hastalığı, neoplazmlar, serebrovasküler hastalık, Diabetes mellitus ve sindirim sistemi hastalıkları nedenleriyle mortalite riski artmıştır (60).

#### **2.4.2. Obezitede Tedavi**

Obezite tedavisinde amaç, psikolojik ve sosyal fonksiyonlarda iyileşme sağlanırken mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır. Obezitenin gelişmesindeki temel problemler aşırı yemek ve azalmış fiziksel aktivite olduğundan dolayı hangi tedavi yöntemi olursa olsun diyet ve fiziksel aktivite komponenti mutlaka olmalıdır (61).

Avrupa Endokrinoloji Derneği'nin 2015 yılında yayınlanan obezitenin ilaç tedavileri kılavuzunda,  $VKİ \geq 25$  kg/m<sup>2</sup> olan her fazla kilolu ve obez bireye davranışsal değişiklik, diyet ve egzersiz önerilmektedir.  $VKİ > 30$  kg/m<sup>2</sup> olan veya  $VKİ \geq 27$  kg/m<sup>2</sup> olup komorbidite eşlik eden fazla kilolu ve obez bireylere ayrıca ilaç tedavisi de önerilmektedir. Başarılı kilo veremeyen tam tersine almaya devam eden hastalar ilaç tedavisi için adaydır (62).

Cerrahi tedavi, diyetin, davranış ve yaşam tarzı değişikliklerinin, fiziksel aktivitenin artırılmasının, medikal tedavinin yetersiz olması durumunda düşünülür (63).

### **2.5 Bariatrik Cerrahi**

Bariatrik cerrahi, obez hastalara uygulanan, daha az yemek ve daha erken doyma hissini uyarmak yoluyla hastanın kilo vermesi sağlayan ameliyatlardır.

#### **2.5.1. Bariatrik Cerrahi Gelişimi**

Bariatrik cerrahi prosedürlerine ilk olarak 1950'li yıllarda obeziteye bağlı hiperlipidemiye tedavi etmek amacı ile başlanmıştır. Absorbsiyonu sınırlamak için yapılan jejunokolik bypass yöntemi ağır nutrisyonel komplikasyonlar, inatçı diyare ve

karaciğer yetmezliği yan etkileri nedeniyle terkedilmiştir. Daha sonra geliştirilen jejunioileal bypass 1970'lerin ortalarında popüler olmuştur (31).

1969 yılında Mason ve Ito, jejunum lupunu transvers olarak mide proksimal poşuna bağlayarak, ilk kez gastrik bypass operasyonunu uygulamışlardır. Safra reflü özefajitleri sebebi ile 1977 yılında Griffin ve arkadaşları gastrik bypass operasyonunu modifiye ederek Roux-en-Y gastrik bypass operasyonunu tanımlamışlardır (31) .

1980 yılında Mason ilk kez vertikal bant gastroplastiyi uygulamıştır. Bu ameliyat düşük morbidite ve mortalite ile %50'lere varan ağırlık kaybını sağlayan restriktif bir yöntem olup, Amerika'da 1980'lerde çok popüler olmuştur. Uzun dönem kilo kaybı sonuçlarının kötü olması sebebi ile 1990'ların başlarında ABD'de tercih edilen bariatrik cerrahi yöntemi Roux-en-Y gastrik bypass prosedürü olmuştur (31).

1980'lerin başlarında İtalya'da Scopinaro biliyopankreatik diversiyonu (BPD) geliştirmiştir. 1990'larda Kuzmak ayarlanabilir gastrik bant ameliyatını tanımlamıştır (31).

1994 yılında ise Belachew tarafından laparoskopik ayarlanabilir gastrik bant ve Wittgrove–Clark tarafından laparoskopik RYGB operasyonları ilk kez gerçekleştirilerek, bariatrik cerrahiyi laparoskopi ile birleştirerek, bariatrik cerrahi gelişiminin öncüleri olmuşlardır. ABD'de 2000'li yıllarda LAGB oldukça popüler olmuş, önceleri BPD–DS ameliyatının bir parçası olan sleeve gastrektominin 2009 yılında popülerite kazanması ile LAGB önemini yitirmiştir (31).

1990'ların sonuna doğru ise laparoskopinin bariatrik cerrahi ile birleştirilmesi ve minimal invazif cerrahinin gelişimi ile ABD'de laparoskopik RYGB oldukça popüler olmuş ve en çok uygulanan bariatrik cerrahi yöntem halini almıştır (31).

Sleeve Gastrektomi, Regan ve Gagner tarafından BPD-DS ameliyatının çok morbid ve mortal olması sebebi ile iki basamaklı cerrahi yöntem olarak geliştirilmiştir. İlk kez 1999'da uygulanmış, 2003 yılında ise ilk kez tek cerrahi prosedür olarak uygulanmaya başlanmıştır. Popülaritesinin artması ile beraber günümüzde ABD'de en çok uygulanan bariatrik cerrahi yöntem olmuştur (64).

### **2.5.2. Bariatrik cerrahi yöntemleri**

Bariatrik cerrahi teknikleri üç temele dayanmaktadır. Bunlar;  
Malabsorbif yöntemler: Biliopankreatik diversiyon  $\pm$  *duodenal switch* (BPD $\pm$ DS),  
Jejunioileal bypass.

Restriktif yöntemler: SG, Ayarlanabilir gastrik bant (AGB), Gastrik balon, Vertikal bant gastroplastisi.

Kombine yöntemler: Mini gastrik bypass (MGB), Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB).

Cerrahi dışı bütün tedaviler günümüzde uygulanmakta ve önemli oranda yarar alınmakla birlikte, özellikle morbid obez kişilerde çoğunlukla yeterli olmamaktadır. Morbid obezlerde bu tip konservatif tedaviler ile tekrar kilo alma insidansı yaklaşık olarak %95'tir (65).

### **2.5.2.1. Jejunioleal Bypass**

Malabsorbtif cerrahi yöntemler besinlerle temas eden bağırsak yüzey alanını azaltmayı hedefler. Morbid obezite tedavisinde kullanılan ilk cerrahi yöntem jejunioleal bypass sadece malabsorbtif mekanizmadır. Proksimal jejunum, ileoçekal valve yakın yerden ileuma anastomoz yapılır (Şekil 2.2). ABD'de 25.000 hastaya bu operasyon uygulanmıştır.

Protein malnutrisyonu, kolondan emilen oksalata bağlı gelişen nefrolitiazis sonucu böbrek yetmezliği, kolelitiazis, bypass edilen barsak segmentinde bakteriyel aşırı çoğalma sonucu endotoksine bağlı karaciğer hasarı sonrası akut karaciğer yetmezliği, bypass enteriti, vitamin K eksikliği, vitamin B<sub>12</sub> eksikliği, immün kompleks artriti, osteoporoz, diyare gibi birçok postoperatif komplikasyon gelişmesi nedeniyle bu uygulama terk edilmiştir. Bu operasyonun uygulandığı hastalar için düzenli karaciğer biyopsisi önerilmektedir (66).





Şekil 2.2. Jejunioileal bypass

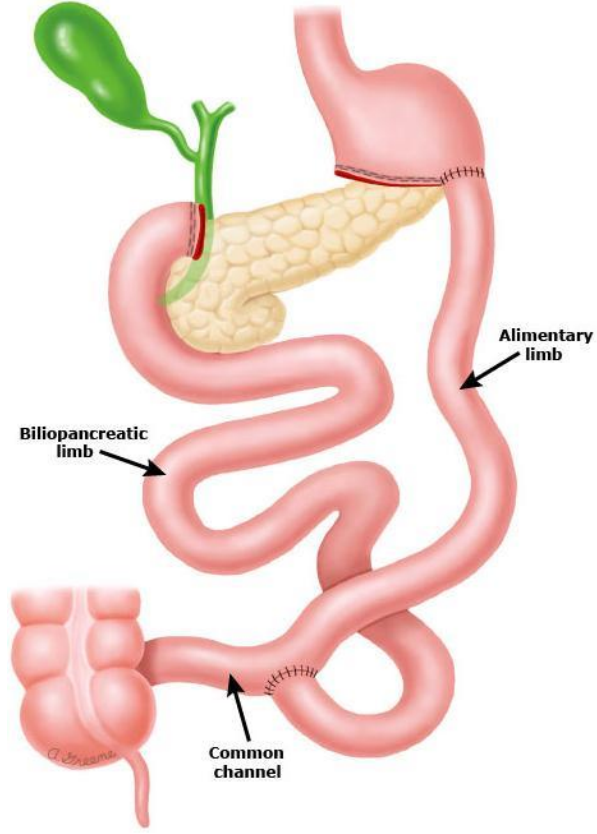
#### 2.5.2.2. Biliopankreatik diversiyon ± duodenal switch (BPD ± DS)

Mide proksimalinde geniş bir poş bırakılarak, distal kısım rezeke edilir. Önce bağırsak ileoçekal valvden yaklaşık 200-250 cm (hastanın total ince bağırsak uzunluğuna göre değişir) proksimalden transeksiyon yapılır. Önce bağırsak distal anüsü ile mide anastomoz edilir. Ayrılan ince bağırsağın proksimal kısmı ise ileoçekal valvden ortalama olarak 75 cm proksimaline anastomoz edilir (Şekil 2.3). Bu ameliyatta pilor kası da rezeke edildiği için anastomoz ülseri gelişimi ve şiddetli dumping sendromu olabilmektedir (67).

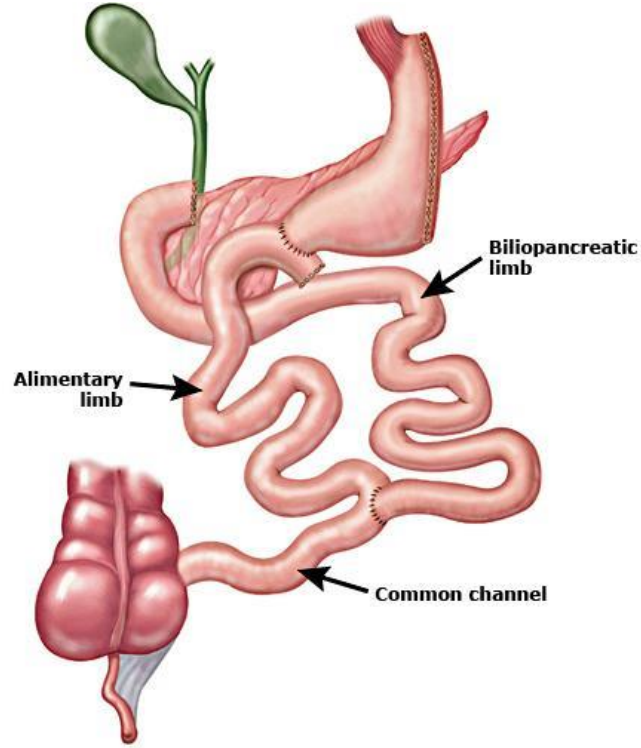
*Duodenal Switch* (DS) ameliyatında, BPD'den farklı olarak distal subtotal gastrektomi yapılmaz. Küçük kurvatur tarafında 32-40 French çaplarında tüp şeklinde mide oluşturulup, kalan mide rezeke edilir. Duodenum birinci bölümünden pilorun yaklaşık 2 cm distalinden ayrılır ve ileoçekal valvden 250 cm proksimale anastomoz edilir (Şekil 2.4). Kalan işlem BPD gibi uygulanır (31).

BPD±DS, kilo verme ve komorbiditelerin iyileşmesindeki oranların yüksekliği düşünüldüğünde en etkili cerrahi seçeneklerden biridir (68). Genellikle, VKİ>50

kg/m<sup>2</sup> olan hastalara önerilmektedir (69). Ancak sık sık intravenöz ciddi destek tedavileri ve yaşam boyu takip gerektirmesi, ciddi kalsiyum, protein, A ve D vitamin, demir eksiklikleri ile malnutrisyona neden olmasından dolayı rutin tercih edilmemektedir (70).



Şekil 2.3. Biliyopankreatik diversiyon

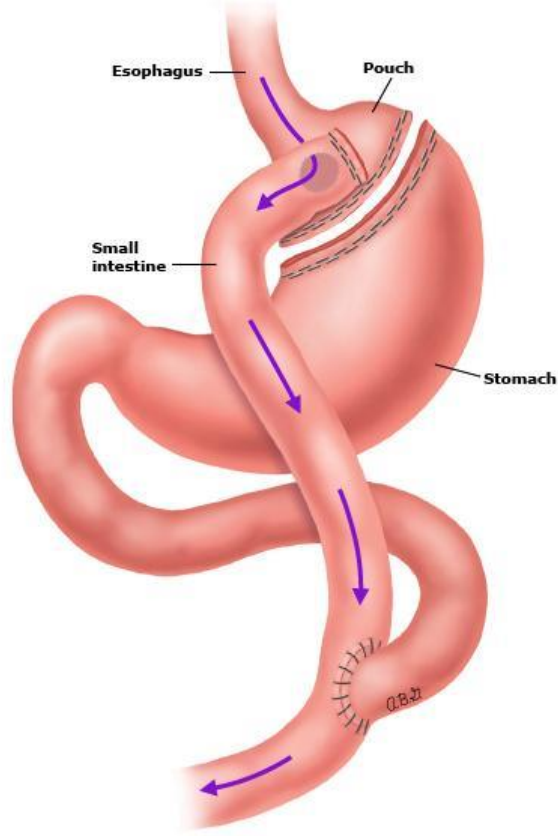


Şekil 2.4. Duodenal switch

### 2.5.2.3. Roux-N-Y Gastrik Bypass (RYGB)

Mide proksimalinde küçük bir (<30 mL) gastrik poş oluşturulur. Treitz ligamanının 30 – 50 cm distalinden ince bağırsak transekte edilerek distaldeki açık uç ile gastrik poş arasında gastrojejunostomi yapılır. Gastrojejunostomi anastomozunun 75 – 150 cm distalindeki jejunuma biliopancreatik bacak bağlanarak biliopancreatik ve Roux bacakları birleştirilir (Şekil 2.5). Morbid obezite tedavisinde altın standart tedavi yöntemidir (71).

Bu ameliyatın obezite tedavisindeki kısa–orta dönem sonuçlarına baktığımızda; malabsorbsiyon sonucu vitamin B<sub>12</sub>, demir, kalsiyum gibi vitamin ve mineral eksiklikleri görülebilmesi nedeniyle sıkı takip ve tedavi gerektirir (72).



Şekil 2.5. Roux-N-Y gastrik bypass

#### 2.5.2.4. Mini Gastrik Bypass (MGB)

RYGB'den farkı gastrik poşa loop şeklinde tek anastomoz yapılmasıdır.

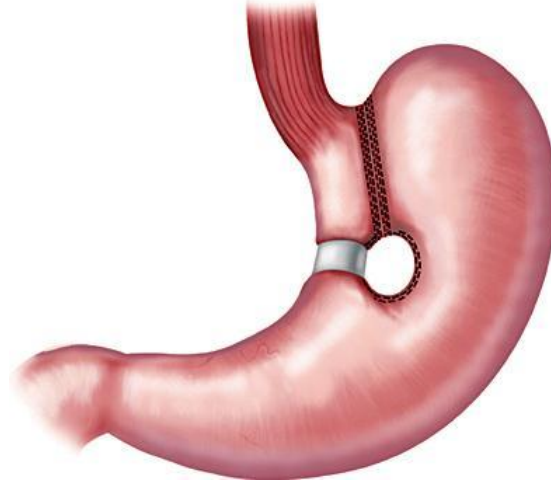
#### 2.5.2.5. Gastrik Balon

Silikon yapıda balon endoskopik olarak mideye yerleştirilir ve yaklaşık 500 ml şişirilir. VKİ'si 35-40 arasında olup komorbiditesi olmadığı için cerrahi yapılamayan ve anestezi riski veya eşlik eden hastalıkları nedeniyle cerrahi yapılamayan hastalarda tedavi seçeneği olabilmektedir. VKİ'si 45 ve üzerinde olan hastaların kilo kaybetmesiyle optimal koşullarda ameliyat hedeflenir. En fazla 6 ay boyunca midede duran balon, yine endoskop yardımıyla çıkartılır (73). Günümüzde bant intoleransı, erozyon, yetersiz kilo kaybı, bant obstrüksiyonu, poş dilatasyonu, özefageal dismotilite gibi komplikasyonlarından dolayı pek tercih edilmemektedir (74).

### 2.5.2.6. Vertikal Bant Gastroplasti

Stapler yardımıyla 40-50 ml hacimli bir mide poşu hazırlanır. Mide arka ve ön duvarını içine alacak şekilde 1,5–2 cm ebatlarında bant şeklinde yama hazırlanır. Hepatogastrik ligamandan bandın geçebileceği bir pencere oluşturulur ve yama pencereden küçük kurvatura doğru çepeçevre yerleştirilir (Şekil 2.6). Bant yerleştirilmesindeki esas amaç poş ağzının genişlemesini engellemeye yöneliktir. Daha az diseksiyon gerektirir (75).

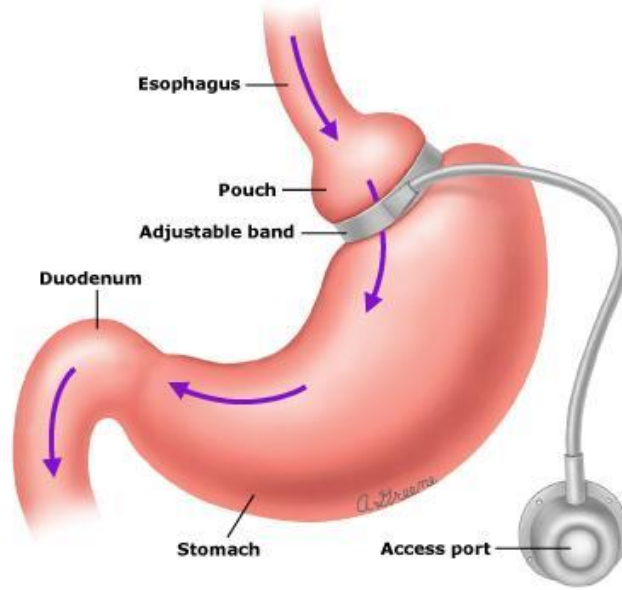
Vertikal bant gastroplasti yöntemi günümüzde sık kullanılmamaktadır. Uzun dönem sonuçları değerlendirildiğinde, hastaların çoğunluğunun yeniden kilo aldığı ve kilo kaybının yetersiz olduğu bildirilmiştir (76).



Şekil 2.6. Vertikal bant gastroplasti

### 2.5.2.7. Ayarlanabilir Mide Bandı

Midenin üst kısmında yaklaşık 20-30 ml'lik bir poş oluşturularak bant ile mide hacminin küçültülmesi hedeflenir. Cilt altına yerleştirilen port ve serum enjeksiyonu ile mide çevresindeki balon şişirilir (Şekil 2.7). Bandın şişirilmesi ile mide poşunda daralma olur ve böylece midedeki besinlerin boşalması geciktirilerek tokluk hissi oluşturulur. Bu yöntem günümüzde artık çok tercih edilmemektedir. Uzun dönem sonuçları değerlendirildiğine, perforasyon, erozyon ve özellikle bandın mide içine migrasyonu gibi önemli komplikasyonlar ile sık karşılaşıldığı için terk edilmeye yüz tutmuştur (77).

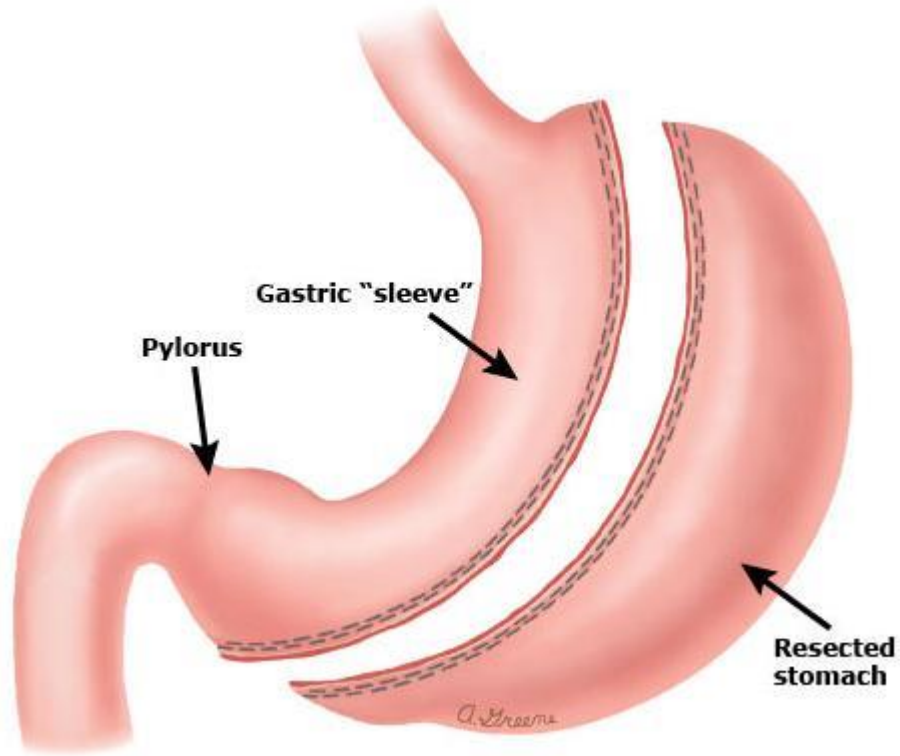


Şekil 2.7. Ayarlanabilir gastrik bant

#### 2.5.2.8. Laparoskopik Sleeve Gastrektomi

Optik trokarın yerleştirilip pneumoperitoneumun oluşturulmasından sonra, 3 adet çalışma trokarı ve 'Nathanson karaciğer ekartörü' yerleştirilir. Diseksiyona pilorun 3-5 cm proksimalinden mide büyük kurvaturundan gastroepiploik damar arkı mideden ayrılarak başlanır. Distalde pilor altı mesafeye, proksimalde ise diafragmatik krusa kadar diseksiyon ilerletilir. Fundusun tam mobilizasyonu ve antrumun posterior fibröz bağları kesilerek kalan midenin mobilizasyonu sağlanmış olur. Küçük kurvatur boyunca 32-36 French buji yerleştirilir. Büyük kurvatur tarafından insisura angularisi daraltmayacak şekilde ilk stapler antrumdan yerleştirilir ve mide buji kenarından kesilmeye başlanır. Antrum, korpus laterali ve tüm fundus rezeke edilecek mide spesmeninde kalacak şekilde kesici-dikici stapler kullanılarak mide laterali kesilerek ayrılır. Buji çekilir ve stapler hattı bütünlük ve hemoraji açısından değerlendirilir. Metilen mavisi veya hava, ameliyat sırasında nazogastrik tüp ile verilerek stapler hattına kaçak testi uygulanabilir. Peroperatif gastroskopi yapılması olası kaçaqları tespit etmede yararlıdır. Spesmen sol üst kadrandaki 15 mm'lik trokarlardan gerekirse delik yeri büyütülerek çıkarılır. LSG bariatrik cerrahide ilk basamak tedavi kabul edilebilir. Komplikasyon oranları %0,2-4 arasındadır (78).

LSG'nin; kısıtlayıcı olması, gıdanın distale hızlı geçmesi ile peptid YY (PYY) ve glukagon like peptid-1 (GLP-1) hormonlarının artması ve ghrelin azalması ile zayıflatma etkisi oluşturduğu düşünülmektedir (79).



Şekil 2.8. Sleeve gastrektomi

### 2.5.3. Cerrahi tedavi endikasyonları

Bariatrik cerrahi uygulanacak hastaların seçilmesi için kullanılan endikasyonlar Tablo 2.1’de sunulmuştur.

**Tablo 2.1.** Bariatrik Cerrahi Endikasyonları- Schwartz’s Principles of Surgery, 10. baskıdan alınmıştır.

---

#### **Hastada olması gerekenler;**

1. VKİ>40 kg/m<sup>2</sup> ve/veya obezite ile ilişkili komorbid hastalıklar
2. VKİ: 35-40 kg/m<sup>2</sup> ve obezite ile ilişkili komorbid hastalıklar

---

#### **Hastanın ek olarak şunlara sahip olması gerekir;**

1. Tıbbi gözetimli diyetle başarısız olma
  2. Psikolojik olarak stabil olma
-

#### 2.5.4. Cerrahi tedavi kontrendikasyonları

Bariatrik cerrahi için kontrendikasyonlar Tablo 2.2’de sıralanmıştır.

**Tablo 2.2.** Bariatrik Cerrahi Kontrendikasyonları- Schwartz’s Principles of Surgery, 10. baskıdan alınmıştır.

- 
1. Anestezi veya cerrahiye engelleyici derecede riskli hale getiren ciddi medikal hastalıklar (*American Society of Anesthesiologist class 4*)
  2. Prosedürü anlamak için mental olarak yetersizlik
  3. Postoperatif yaşam tarzı değişiklikleri yapmak için isteksiz veya yetersiz
  4. İlaç, alkol ve diğer bağımlılıklar
  5. Aktif blumia problemi veya diğer yeme bozuklukları
  6. Psikolojik olarak unstabilite
  7. Nonambulator durum
  8. Desteksiz ev ortamı
- 

#### 2.5.5. Obezite Cerrahisi Komplikasyonları

**Morbid obezite cerrahisinin erken dönem komplikasyonları:** Derin ven trombozu, gastrik fistül, omentum ve mezenter dokuda kanama, stapler hattında kanama (intraluminal, ekstraluminal), pulmoner emboli, peritonit, port yeri kanaması, perforasyon, sepsis ve çoklu organ yetmezliği, yara yeri enfeksiyonu, akut gastrik poş genişlemesi erken dönem komplikasyonlarıdır (80, 81).

**Morbid obezite cerrahisinin geç dönem komplikasyonları:** Ülser ve perforasyon, safra taşı, port yeri herniasyonu, karaciğer yetmezliği, dalak infarktı, brid oluşumu, dumping sendromu, intestinal obstrüksiyon, mide poşu büyümesi, anemi, ülser ve perforasyon hipoproteinemi, anastomoz darlığı, vitamin ve mineral eksikliği, elektrolit bozukluğu, hemobilia geç dönemde görülebilen komplikasyonlardır (82).

#### 2.6. Obezite ve Oksidatif Stres

Obezite ve oksidatif stres ile ilgili birçok çalışmada obezitenin; vücut kitle indeksi ve vücut yağ oranı ile bağlantılı olarak oksidatif stresi arttırdığı bildirilmiştir. Yemek sonrası anormal serbest oksijen radikali oluşumu, glukoz ve lipid metabolizmasındaki değişiklikler oksidatif stres artışında rol oynayan faktörlerdendir.



Son zamanlardaki bazı araştırmalar, lipid peroksidasyonunun ve artmış serbest oksijen radikallerinin, birçok hastalığın etyolojisinde rol aldığını göstermektedir. Diabetes mellitus, miyokard enfarktüsü, romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, astım, kanser dahil birçok hastalığın oksidatif stres ile bağlantısı gösterilmiştir (83, 84).

Lipid peroksidasyonu gibi serbest radikal zincir reaksiyonları genellikle moleküllerden H<sup>+</sup> atomunun uzaklaştırılmasıyla başlar. Yapılan çalışmalarda bu reaksiyonun özellikle ateroskleroz gelişimi için çok önemli olduğu gösterilmiştir (85).

Son zamanlarda bazı çalışmalarda obez kişilerin eritrosit membran lipidlerinde, plazma lipoproteinlerinde ve çeşitli dokularında lipid peroksidasyonunun arttığı bildirilmiştir. Bu artışın nonenzimatik yoldan mı, yoksa enzimatik lipid peroksidasyonundan mı (araşidonik asit yolu) kaynaklandığı henüz anlaşılamamıştır (86).

Lipid peroksidasyonu, yaygın vasküler inflamasyon sonucu aktifleşen lipooksijenaz yoluyla prostoglandinlerden oluşurken, geçiş metalleri ve serbest radikallerin etkisiyle ise endotelial ve fagositik hücrelerin membranlarında bulunan lipidlerden oluşur. Sonrasında her iki yola ait ürünler, karşılıklı birbirlerini aktifleyerek lipid peroksidasyonunu arttırmaktadırlar (87).

İnsülin anabolik bir hormondur. Karaciğerde glukoz üretimini (glikojenoliz ve glukoneogenezi) azaltırken, yağ dokusu ve iskelet kasına glukoz girişini artırır. Karaciğer ve yağ hücrelerinde lipid sentezini artırır, yağ dokusundan yağ asidi serbestleşmesini azaltır. İnsülin NO sentezini artırarak kan akımını artırır. Argininden NO sentezini sağlayan endotelial nitrik oksit sentetaz (NOS) enzim aktivitesi için ortamda asimetrik dimetilarginin (ADMA) olmaması gerekir. NO düz kas hücrelerinin içine diffüze olur. Vasküler düz kas hücreleri içinde cGMP düzeyi yükselir ve vazodilatasyon meydana gelir. İnsülin direnci NO sentezinin bozulmasına ve endotel disfonksiyonuna sebep olur (88).

Karaciğerde ortaya çıkan yağlanma, oksidatif stres ve anormal sitokin üretiminin devreye girmesiyle steatohepatit gelişimine zemin hazırlar (89).

CYP 2E1 lipid peroksidasyonunu başlatabilen ve yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olan, uyarılabilir karaciğer sitokrom p450 sisteminin birer üyesidirler. Normal koşullarda hafif düzeyde seyreden oksidatif stres iki nedenle artmaktadır:

1. CYP 2E1'in artmış ekspresyonu: Hidroksil, hidroksietil ve süperoksit radikallerinin yapımından sorumludur.

2. Serbest yağ asitlerinin peroksizomal  $\beta$ -oksidasyonu: Hidrojen peroksit yapılmasından sorumludur.

Yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda steatohepatitte CYP 2E'in doku içindeki dağılımının steatozisin derecesi ile uyumlu olduğu ve CYP 2E1 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (90).

Membran lipidlerinin peroksidasyonu, dev mitokondrilerin oluşmasına ve hücre nekrozuna sebep olur. Lipid peroksidasyon ürünleri olan malondialdehid ve 4-hidroksionenal, karaciğerdeki stellat hücrelerini uyarır. Aktive olan stellat hücreleri de nötrofil kemotaksisini, kollajen üretimini ve mallory cisimciği oluşumunu stimule eder (91, 92).

Malondialdehid, E-selektin, IL-8, TNF- $\alpha$ , intersellüler adezyon molekülü gibi moleküllerin ekspresyonunu kontrol eden Nükleer Faktör Kappa Beta (NFkB)'yı stimule ederek inflamasyona katkı sağlar (93).

Steatohepatit şiddetinin kişiden kişiye farklılık göstermesi oksidatif stresin derecesiyle, ayrıca genetik ve çevresel faktörler ile ilişkili olabilir (94).

## 2.7. Sildenafil Sitrata

Sildenafil sitrata tüm dünyada erektil disfonksiyonun tedavisinde etkin olarak kullanılan bir selektif bir fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörüdür (95-96). Hücre içerisinde periyodik nükleotid sentezinin oranını çoğaltan her bir aktivatör için sitozolik sinyalin fazlalığı ve devam etme süresi, büyük ölçüde PDE tarafından kararlaştırılır. Bu yüksek kapasiteli ve güçlü enzimler hızlıca degrade olurlar ve siklik adenzin monofosfat'ı (cAMP) 5'AMP'a ve cGMP'ı 5'GMP'a dönüştürerek inaktive ederler. Şekil 2.9'da sildenafil sitrata'nın kimyasal yapısı gösterilmiştir. Bu şekildeki halka içindeki metil grubu metabolizma esnasında uzaklaştırılır (97).

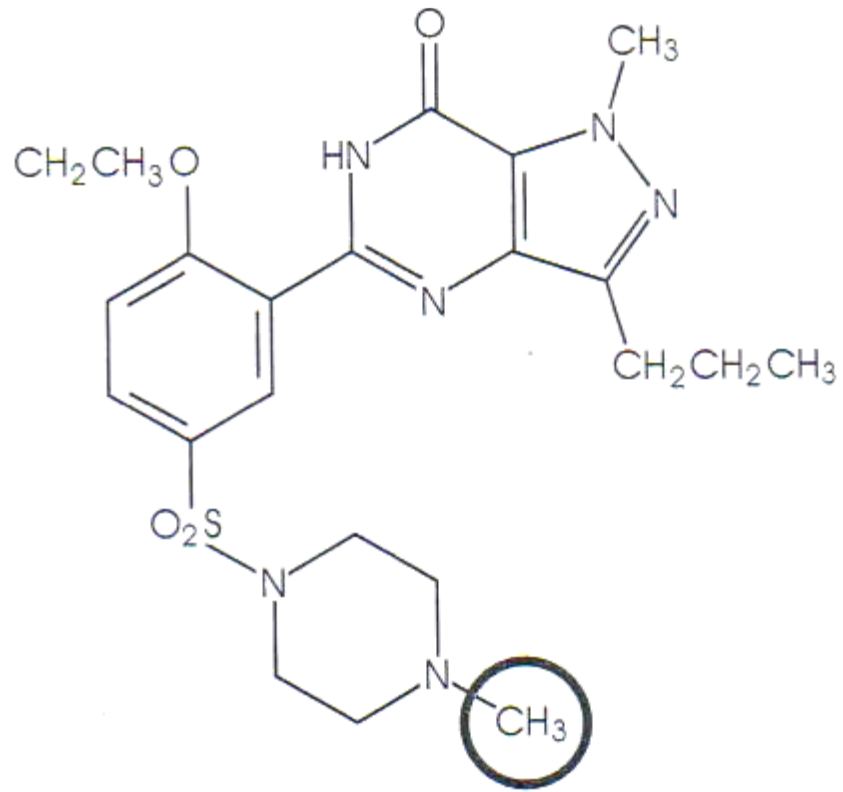
PDE enziminin 11 alt tipi vardır. PDE 4, 7, 8 cAMP için spesifiktir. PDE-5, 6, 9 alt tipleri cGMP için spesifiktir. PDE 1, 2, 3, 10, 11 alt tipleri ise hem cAMP hem de cGMP için spesifiktir (98).

Sildenafilin diğer fosfodiesteraz izoformlarına göre Fosfodiesteraz tip V'e olan affinitesi 80-8500 kat daha fazladır. Ancak yüksek dozlarda diğer fosfodiesteraz formlara da etki ederek, hipotansiyon yapması gibi sistemik etki gösterir (96).

PDE-5 reseptörleri; kalp, barsak, plasenta, vasküler düz kas, kondrositler ve plateletlerde yayılmıştır. cGMP birikmesi düz kas relaksasyonunun kolaylaşmasına ve hedef dokularda kan akımı artışına yol açar (99). Farklı insan dokularındaki PDE-5'in aktivitesi ve dağılımı çalışmalarla araştırılmış ve en yüksek PDE-5 değerleri '*corpus cavernosum*' ve en düşük değerlerde *corpus cavernosum*'dan %50 az olmak üzere mezenterik arterde bulunmuştur (100). PDE-5 enzimi kavernoza cisim düz kas hücrelerinde mevcut protein yapısında bir enzim olup, aktif siklik guanozin monofosfatın (cGMP), inaktif guanozin monofosfata (GMP) dönüşümünü katalize eder ve kavernoza cisim düz kas hücresi içerisindeki iyonize kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) düzeyini artırır. Bunun sonucunda kavernoza cisim düz kas hücresi relaksasyon sürecinden çıkarak kontraksiyon sürecine girer (95). Seksüel uyarı ile nonadrenarjik ve nonkolinerjik terminal sinir uçlarından ve endotel hücrelerinden salınan NO kavernoza hücrelere difüzyonla geçerek guanilat siklaz enzimini aktive eder ve cGMP miktarını artırır (101, 102). Artan cGMP'de protein kinaz-G enzimini aktive ederek kavernoza hücrelerdeki intrasitoplazmik  $Ca^{+2}$  seviyesini azaltır ve sonucunda kavernoza ereksiyon oluşumu için gerekli relaksasyon süreci başlar (103).

Sildenafil sitrat trombositlerin trombüs oluşturmalarını baskılar ve ven ile arterlerin dilatasyonuna neden olur. Vazodilatatör ve antianjinal etkisi olduğu kadar kardiyovasküler yan etkisi de bulunmaktadır. Pulmoner hipertansiyonda vazodilatasyon amaçlı yaygın kullanılmaktadır. Etkin bir vazodilatatör etkisine rağmen insanlarda aritmi veya miyokardiyal kontraktilitede artış gibi yan etkilerde artış tespit edilmemiştir. Sildenafil sitrat kullananlar için miyokardiyal infarktüs oranında farklılık rapor edilmemiştir. Bununla beraber klinik kullanımda hipotansif etkisine bağlı olarak sistemik hipotansiyon ve oksijenasyonda azalma, hayvan deneylerinde ise sağ karotid ve segmental renal arterlerde maksimal hız azalması, sistemik aortik kan basıncında artma görülmüştür (104).

Sildenafil sitratın çoğunlukla istenmeyen etkilerinden sorumlu olan vazodilatatör özelliğidir. Sildenafil sitratın en yaygın yan etkisi, flushing, burun tıkanıklığı ve baş ağrısı gibi vazodilatasyonun ana semptomlarıdır. Trombositler, PDE-5 içerdikleri için sildenafil bu hücrelerin fonksiyonlarını etkileyerek platelet agregasyonunu değiştirebilir ve peptik ülser neden olabilir (99).



Şekil 2.9. Sildenafil sitratın kimyasal yapısı.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi ve Cerrahi Deneysel Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde; Eskişehir Osmangazi Rektörlüğü, Hayvan Deneysel Yere Etik Kurulu'nun 14.11.2019 tarih ve 143/746-1 kayıt numaralı izni ile yapıldı.

Deneysel çalışmamızda 300 – 350 gram ağırlıkta, sağlıklı, 4 aylık, 20 adet Wistar albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Hem ameliyat öncesi hem de ameliyat sonrası dönemde denekler sabit çevre koşulları içinde (sıcaklık: 23°C ve nem: %55,5), standart laboratuvar yemi ve çeşme suyu ile beslendi.

#### Gruplar

Sıçanlar iki gruba randomize edildi;

**Grup A (Kontrol):** Bu grup deney hayvanlarına sildenafil sitrat etken maddesi verilmeksizin feeding sonda ile oral %0,9 NaCl verildi. Sleeve gastrektomi uygulandı. Beşinci gün sıçanlar sakrifiye edildi (n=10).

**Grup B (Sildenafil sitrat uygulama grubu):** Ameliyat öncesi, deneysel gruba 5 gün boyunca feeding sonda ile oral 10 mg/kg/gün sildenafil sitrat verildi. Sleeve gastrektomi uygulandı. Beşinci gün sakrifikasyon uygulandı (n=10).

#### Cerrahi İşlem

Ameliyatlara asepti kurallarına uyularak steril aletler ile gerçekleştirildi. Bir gecelik açlığı takiben (sadece su içmelerine izin verilerek), 60 mg/kg intramusküler ketamin ve 10 mg/kg ksilazin intraperitoneal enjeksiyon yoluyla uygulanarak anestezi sağlandı. Cerrahi sırasında hayvanların spontan olarak solumaları sağlandı. Vücut sıcaklıklarının 37°C derece civarında tutulabilmesi için bir ısıtıcı lamba kullanıldı. İnsizyondan 30 dk önce 30 mg/kg seftriakson intramusküler uygulanarak profilaksi sağlandı. Sırt üstü yatar pozisyonda ameliyat masasına tespit edilen sıçanların karın tüylerinin temizlenmesinin ardından karın derisi %10'luk povidon iyodür (İsosol, Merkez Lab, Türkiye) solüsyonu ile temizlendi ve ksifoidin altından yapılan midline insizyonla (3 cm) karın içine girildi. Gastrosplenik ligament ve omentum majus 3-0 ipek sütür ile bağlanarak ve mide pilora kadar serbestlenerek sleeve gastrektomi için hazırlandı. Fundusun çoğunu içerecek şekilde vasküler forseps ile rezeksiyon alanı (midenin yaklaşık %70'i) tanımlanarak sleeve gastrektomi uygulandı. Remnant mide

rezeksiyon kenarları ise devamlı invert edici şekilde polyglactin 910 (Vicryl® 5-0; Ethicon, SãoPaulo) ile elle suture edildi (*Schimieden pattern*).

Ameliyat sonunda sıçanların dehidrate olmasını önlemek amacıyla karın içine 10 ml Ringer laktat solüsyonu enjekte edildi. Daha sonra, batin insizyonları 3-0 poliglaktin sutürlerle (Vicryl, Ethicon, İngiltere) ile tek kat halinde devamlı olacak şekilde kapatıldı ve povidon iyodür ile temizlendi. İşlem sonrası sıçanlara 4. saatten itibaren günlük su verildi. Ağızdan beslenmeye devam edildikten sonra, bütün hayvanlara 3 gün boyunca sıvı diyet (%10 dekstroz), ardından kalan 2 gün boyunca standart yem verildi. Postoperatif dönemde analjezik olarak 1-2 mg/kg meloksikam subkutan yolla verildi. Sıçanların sağlık durumlarına dair günlük gözlemler yapıldı.

### **Sakrifikasyon**

Tüm denekler ameliyat sonrası 5. gün yukarıda tarif edilen ve operasyonda kullanılan anestezi yöntemi ile uyutuldu. Orta hat laparotomisi ardından mide anastomoz hattını içeren tam tabaka kama rezeksiyonları sonrası, anastomozun ortasından geçecek şekilde doku iki eşit parçaya bölündü. Bir parça histopatolojik inceleme için %10'luk formaldehid solüsyonuna konuldu. Diğer parça ise oksidatif stres belirteçler ölçümü için -80°C'de donduruldu. Takiben sıçanlar intrakardiyak kan alma yöntemi ile sakrifiye edildi.

### **Biyokimyasal İncelemeler**

Tüm dokular buz soğukluğunda, pH: 7,4 olan PBS (fosfat tamponlu tuzlu su) içinde homojenleştirildi ve hücresel döküntülerle kontaminasyonu önlemek için 4°C'de 2 dakika boyunca 10.000 rpm'de santrifüjlendi. Süpernatantlar toplam oksidan durumu, toplam antioksidan durumu, nitrik oksit ve malondialdehit, katalaz, glutatyon, süperoksit dismutaz seviyelerini ticari ELİSA kitleri ile ölçmek için kullanıldı.

### **Total Antioxidant Status (TAS) Ölçümü**

TAS seviyeleri ticari olarak temin edilebilen kitler kullanılarak ölçüldü (Relassay, Türkiye). Yeni otomatik yöntem, daha kararlı bir radikal katyon ABTS'nin (2,2'-Azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)) karakteristik renginin antioksidanlar tarafından ağartılmasına dayanmaktadır. Sonuçlar µmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi (105).

### **Total Oxidant Status (TOS) Ölçümü**

TOS seviyeleri piyasada bulunan kitler kullanılarak ölçüldü (Relassay, Turkey). Serum total oksidan kapasite ölçümü için, Erel'in TOS metodu kullanıldı. Bu metot; ferrik ve ferröz demir komplekslerinin şelasyonlarındaki oksidasyon tepkimelerine dayanmaktadır. Ferrik iyon bir kromojen ile renkli bir kompleks oluşturur ve renk yoğunluğu total oksidan düzeyi ile doğrudan ilişkilidir. Ölçüm testi; hidrojen peroksit ile kalibre edildi. Sonuçlar  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/L}$  olarak bulundu (106).

### **Oxidative Stress Index (OSI) Hesaplanması**

TOS'un TAS'ye oranı oksidatif stres indeksi (OSI) olarak kabul edildi. Hesaplama için, sonuçta elde edilen TAS birimi  $\mu\text{mol/L}$ 'ye dönüştürülmüş ve OSI değeri şu formüle göre hesaplanmıştır:  $\text{OSI (arbitraryunit)} = \text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equivalent/L}) / \text{TAS } (\mu\text{molTroloxequivalent/L})$  (109-109).

### **Malondialdehid (MDA) Ölçümü**

MDA doku seviyeleri, tiyobarbitürik asit yöntemini takiben %1,15 soğuk KCl çözeltisi içinde 1:10 (ağırlık: hacim) oranında homojenleştirilmiş dokuda belirlendi ve sonuçlar  $\text{nmol/g doku ağırlığında}$  elde edildi (110).

### **Nitrik Oksit (NO) Ölçümü**

NO ölçümü Griess yöntemi esas alınarak gerçekleştirilmiştir. NO çok kısa yarı ömürlü olduğu için hızla metabolitleri olan nitrit ve nitrate dönüşür. Nitrit doğrudan, nitrat ise nitrite indirgenerek Griess reaktifiyle ölçülür. Griess yönteminde; sülfanilamidin amino grubu asit ortamda, nitrit ile reaksiyona girerek diazotizasyona uğrar ve Naftiletilediamin ile mor renkli bir azo ürünü oluşturur. Oluşan renk spektrometre cihazında 540 nm dalga boyunda okunduktan sonra nitrit standartları kullanılarak hazırlanmış kalibrasyon eğrisine göre plazma NO düzeyleri indirekt olarak hesaplanır. Doku NO aktivitesi sonuçları ( $\mu\text{mol/L}$ ) olarak elde edilmiştir.

### **Süperoksit Dismutaz (SOD) Ölçümü**

Süperoksit dismutazın (SOD) rolü, oksidatif enerji işlemleri sırasında üretilen toksik radikalın hidrojen peroksit ve moleküler oksijene ayrılmasını hızlandırmaktır. Bu yöntem, 2-(4-iodophenyl)-3-(4-nitrophenol)-5-phenyltetrazolium chloride ile reaksiyona giren süperoksit radikalleri üretmek için ksantin ve ksantin oksidaz

kullanır. SOD aktivitesi daha sonra bu reaksiyonun inhibisyon derecesi ile ölçülür. Doku SOD aktivitesi sonuçları (kU/L) olarak elde edildi.

### **Katalaz Ölçümü**

Katalaz (CAT) aktivitesi Goth (111) tarafından tanımlanan bir yöntem kullanılarak belirlenmiştir. Kısaca pH: 7,4'te 65 µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve 60 mmol/L sodyum-potasyum fosfat tamponundan oluşan bir substrat hazırlandı. 0,2 mL doku süpernatant örneği 1,2 mL substratta 37°C'de 60 saniye inkübe edildi. 1,0 mL 32,4 mm amonyum molibdat çözeltiye eklediğinde enzimatik reaksiyon sonlandırıldı ve molibdatın sarı kompleksi ölçüldü. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, dakikada 1 birim (1U) katalaz tarafından ayrıştırıldı. Doku süpernatant katalaz aktivitesi sonuçları (kU/L) olarak elde edildi.

### **Glutasyon (GSH) Ölçümü**

Bu kit, sıçan glutasyonunu (GSH) analiz etmek için Biotin çift antikoru sandviç teknolojisine dayanan Enzyme-Linked Immune Sorbent Assay (ELISA) kullanır. Glutasyon (GSH) monoklonal antikoru ile önceden kaplanmış oyuklara glutasyon (GSH) ilave edildikten sonra inkübe edilir. Bundan sonra, bağışıklık kompleksi oluşturan streptavidin-HRP ile biyotin touniti ile etiketlenmiş anti-GSH antikoru eklenir. İnkübasyon ve yıkamadan sonra bağlanmamış enzimler çıkartılır. Substrat A ve B eklenir. Sonra çözelti maviye dönecek ve asit etkisi ile sarıya dönüşecektir. Çözeltinin tonları ve sıçan glutasyonunun (GSH) konsantrasyonu pozitif olarak ilişkilidir. Doku GSH aktivitesi sonuçları (µg/L) olarak elde edildi.

### **Histopatolojik İnceleme**

Sleeve gastrektomi alanının yanındaki özofagogastrik bileşke (EGJ) bölgesinin kama rezeksiyon materyali, çalışılmak üzere %10'luk formaldehit solüsyonu içine konularak saklanan doku parçalarından parafin bloklar hazırlandı. 5-mikron kalınlığında kesitler halinde hematoksilin-eozin ve Anti-CD34'le boyanarak tüm gruplar için kör olan tek bir patolog tarafından ışık mikroskopunda değerlendirildi (Olympus BH-2). Hematoksilin-Eozin (H-E) ile boyanarak ışık mikroskobu altında incelendi ve bu mikroskoba monte edilen fotoğraf makinesi ile fotoğraflandı. Morfolojik olarak epitel hasarı, inflamasyon, damar dilatasyonu ve ödem bulguları değerlendirildi. Morfolojik bulgular: yok ise skor 0, hafif şiddette ise skor 1, orta şiddette ise skor 2, yüksek şiddette ise skor 3 olarak değerlendirildi.



CD34 bir transmembran fosfolipoproteindir ve neovaskularizasyonu değerlendirmek için sıklıkla kullanılmaktadır. Bu deneyde anti-CD34 ile boyanma sonrası immünohemaglutinasyon (İHA) testleri literatürde tarif edildiği gibi yapıldı (112). Her sıçanın dokuları 5 ayrı büyütme alanında (x400) (*large magnification areas* – LMA) incelendi. ‘*Microvessel density*’ (MVD) (sayı/mm<sup>2</sup>) değerlendirmesi için kantitatif damar sayısı, Vermeulen ve arkadaşları (113) tarafından açıklanan yöntemle yapıldı. Anti-CD34 ile boyanmış damarların sayısı, 1, 2 veya 3 pozitif olarak kategorize edildi. (1 pozitif = 10-24 damar/LMA; 2 pozitif = 25-49 damar/LMA; 3 pozitif = 50 ve daha fazla damar/LMA).

### **İstatiksel Değerlendirme**

İstatistiksel analiz IBM SBSS sürüm 21 programı ile yapıldı. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk W testi ile araştırıldı. İki grubun tanımlayıcı istatistiksel yöntemleri ve normal dağılan nicel verileri için t-testi, normal dağılım göstermeyen nicel verileri için Mann Whitney-U testi kullanıldı. Gruplara ait belirtici istatistikler ortalama  $\pm$  standart sapma ya da median (Q1-Q3) olarak gösterildi. P <0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### Biyokimyasal Bulgular

Sildenafil sitrat tedavisi ile doku toplam antioksidan durum düzeyleri değişmese de ( $p=0,6359$ ;  $p>0,05$ ), toplam oksidan durum düzeyleri anlamlı olarak azaldı ( $p<0,001$ ). Kontrol grubuna göre sildenafil sitrat verilen grupta doku nitrik oksit düzeyleri anlamlı olarak azalma ( $p<0,001$ ) ile sonuçlanırken; doku katalaz ve glutatyon seviyeleri ise anlamlı olarak artmış bulundu ( $p<0,001$ ) (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Biyokimyasal ölçümler 1. TAS: *Total Antioxidant Status*, TOS: *Total Oxidant Status*, NO: Nitrik Oksit, CAT: Katalaz, GSH: Glutatyon. t-testi. Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak gösterilmiştir.

	Kontrol (n=10)	Deney grubu (n=10)	p-Değeri
<b>TAS</b> ( $\mu\text{molTroloxEq/L}$ )	1,015 $\pm$ 0,2384	0,955 $\pm$ 0,3137	0,6359
<b>TOS</b> ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/L)	4,618 $\pm$ 1,249	2,578 $\pm$ 0,9881	0,0007
<b>NO</b> ( $\mu\text{mol/L}$ )	2,44 $\pm$ 0,1829	2,111 $\pm$ 0,04838	<0,0001
<b>CAT</b> (kU/L)	49,97 $\pm$ 8,695	146,3 $\pm$ 56,62	<0,0001
<b>GSH</b> ( $\mu\text{g/L}$ )	1,074 $\pm$ 0,1432	1,975 $\pm$ 0,1445	<0,0001

Sildenafil sitrat verilen sıçanlarda oksidatif stres indeksi ve malondialdehit düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalma ( $p<0,001$ ) ile sonuçlanırken; süperoksit dismutaz düzeylerinde anlamlı artış görülmüştür ( $p<0,001$ ).

**Tablo 4.2.** Biyokimyasal ölçümler 2. OSI: *Oxidative Stress Index*, SOD: Süperoksit dismutaz, MDA: Malondialdehid. Mann Whitney-U testi. Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak gösterilmiştir.

	<b>Kontrol (n=10)</b>	<b>Deney grubu (n =10)</b>	<b>p-Değeri</b>
<b>OSİ</b>	0,4577 $\pm$ 0,07737	0,2419 $\pm$ 0,06555	<0,0001
<b>SOD</b> (kU/L)	184,7 $\pm$ 8,21	198,2 $\pm$ 3,651	0,0005
<b>MDA</b> (nmol/g)	0,5638 $\pm$ 0,03915	0,3607 $\pm$ 0,1309	<0,0001

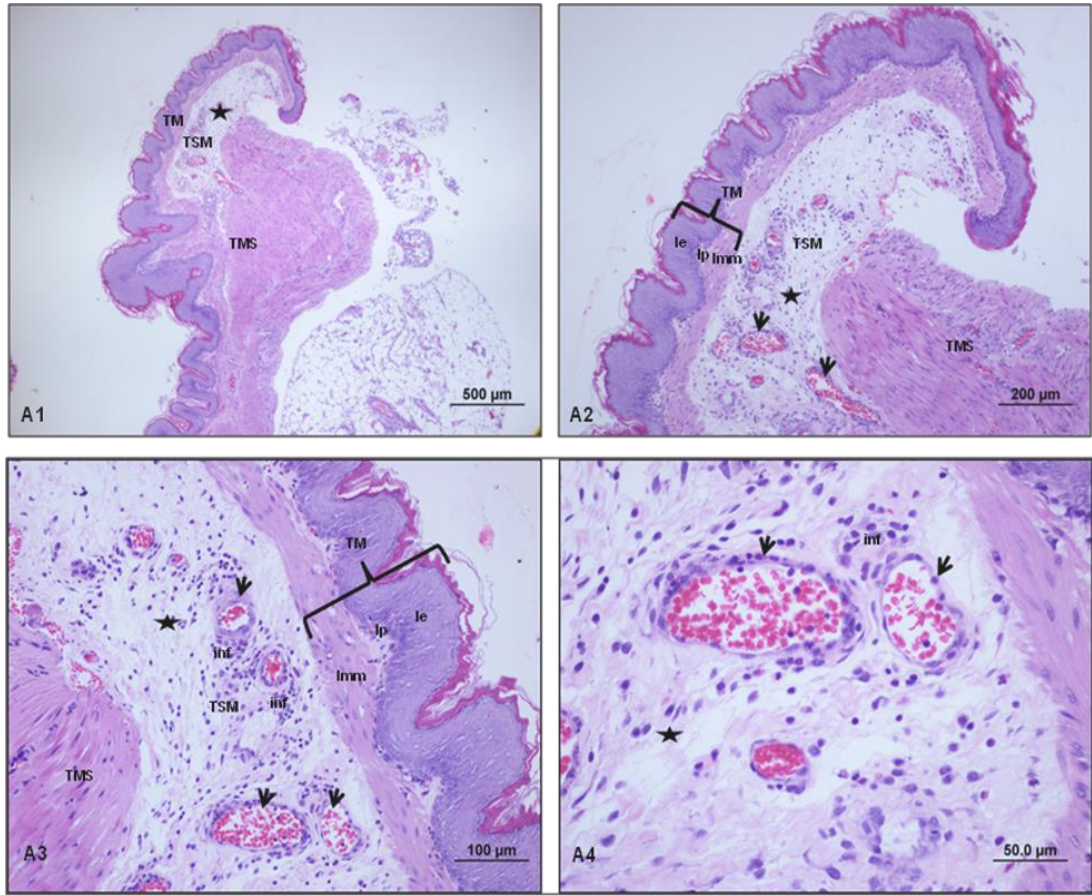
### **Histopatolojik Bulgular**

Hem kontrol hem de deney grubunda Sleeve gastrektomi alanının yanındaki özofagogastrik bileşke (EGJ) hematoksilen – eozin (H-E) ile boyanmış ve ışık mikroskobu ile incelenmiştir.

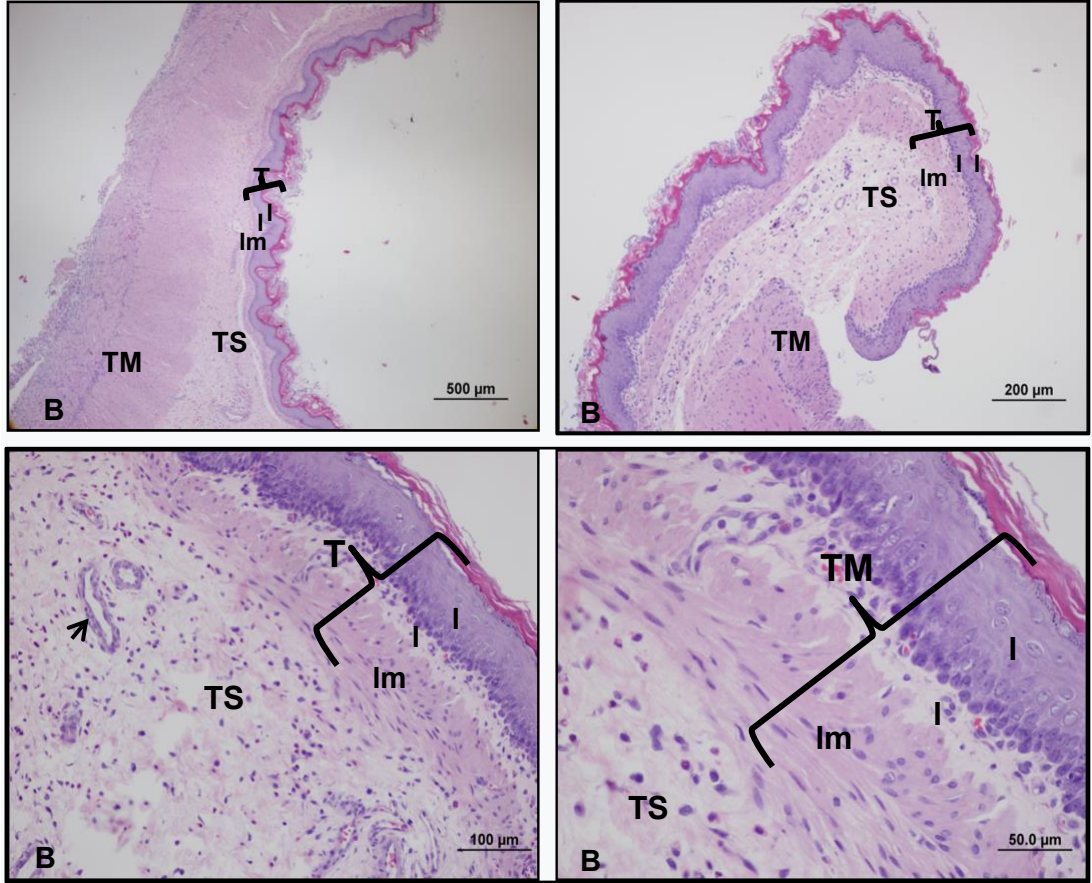
İki grubun kesitlerinin hiçbirinde epitel hasarı saptanmamıştır. Kontrol grubundaki damarlar ( $2,70 \pm 0,48$ ), deneysel grupla ( $1,30 \pm 0,48$ ) kıyaslandığında daha dilate olarak görünmektedir ( $p < 0,0001$ ). Benzer şekilde kontrol grubunda gözlenen ödem miktarı ( $2,70 \pm 0,48$ ), sildenafil sitrat grubundaki ödem miktarından ( $0,90 \pm 0,57$ ) anlamlı olarak daha fazlaydı ( $p < 0,0001$ ). İnflamasyon yoğunluğunun skorlamasına göre, kontrol gurubunda ( $2,50 \pm 0,53$ ) anlamlı olarak daha yoğun bir inflamasyon mevcuttu (DeneySEL grup =  $0,70 \pm 0,48$ ,  $p < 0,0001$ ) (Tablo 4.3).

Kontrol grubunun tunika mukoza tabakası, normal kemirgen mide mukozasına yakın histolojik görünüm sergilerken; ödem, vasküler dilatasyon ve lenfositik infiltrasyon bulgularının tunika submukozada yoğunlaştığı dikkat çekmektedir. Ayrıca tunika muskularis tabakasının da hasarlanmadığı görülmektedir (Şekil 4.1). Deneyde kullanılan hayvanlar, kemirgen olduğu için beslenme özelliklerinden dolayı epitellerde keratinleşme izlenmektedir ve bu durum normal bir histolojik bulgudur.

Sildenafil sitrat verilen hayvanlarda da tunika mukoza ve muskularis tabakaları normal görünümündedir. Yapılan cerrahiye bağlı tunika submukoza hasarının (ödem, vazodilatasyon ve inflamasyon) kontrol grubuna oranla daha hafif olduğu dikkat çekmektedir (Şekil 4.2).



**Şekil 4.1.** Kontrol grubunda, EGJ'nın farklı büyütmelerdeki ışık mikroskopik görüntüsü. Çok katlı non-keratinize yassı epitel yapısı ile lamina epitelyalis tabakası (le), lamina propria (lp) ve lamina muskularis mukoza (lmm) tabakalarıyla birlikte tunika mukoza (TM) tabakası normale yakın izlenmektedir. Tunika submukoza tabakasında (TSM) ise belirgin ödem (\*), vasküler dilatasyon (→) ve hücresel infiltrasyon (inf) gözlenmektedir. Tunika muskularis tabakası (TMS) ise normale yakın görülmektedir (H-E, Skalalar A1 için 500µm, A2 için 200µm, A3 için 100µm ve A4 için 50µm'dir).



**Şekil 4.2.** Deney (sildenafil sitrat) grubunda, EGJ'nın farklı büyütmelerdeki ışık mikroskopik görüntüsü. Çok katlı non-keratinize yassı epitel yapısı ile lamina epitelyalis tabakası (le), lamina propria (lp) ve lamina muskularis mukoza (lmm) tabakalarıyla birlikte tunika mukoza (TM) tabakası normale yakın izlenmektedir. Tunika submukoza tabakasında (TSM) kontrol grubuna göre azalmış ödem (\*) ve normal vasküler yapılar (→) görülmektedir. Tunika muskularis tabakası (TMS) normale yakın gözlenmektedir (H-E, Skalalar B1 için 500µm, B2 için 200µm, B3 için 100µm ve B4 için 50µm'dir).

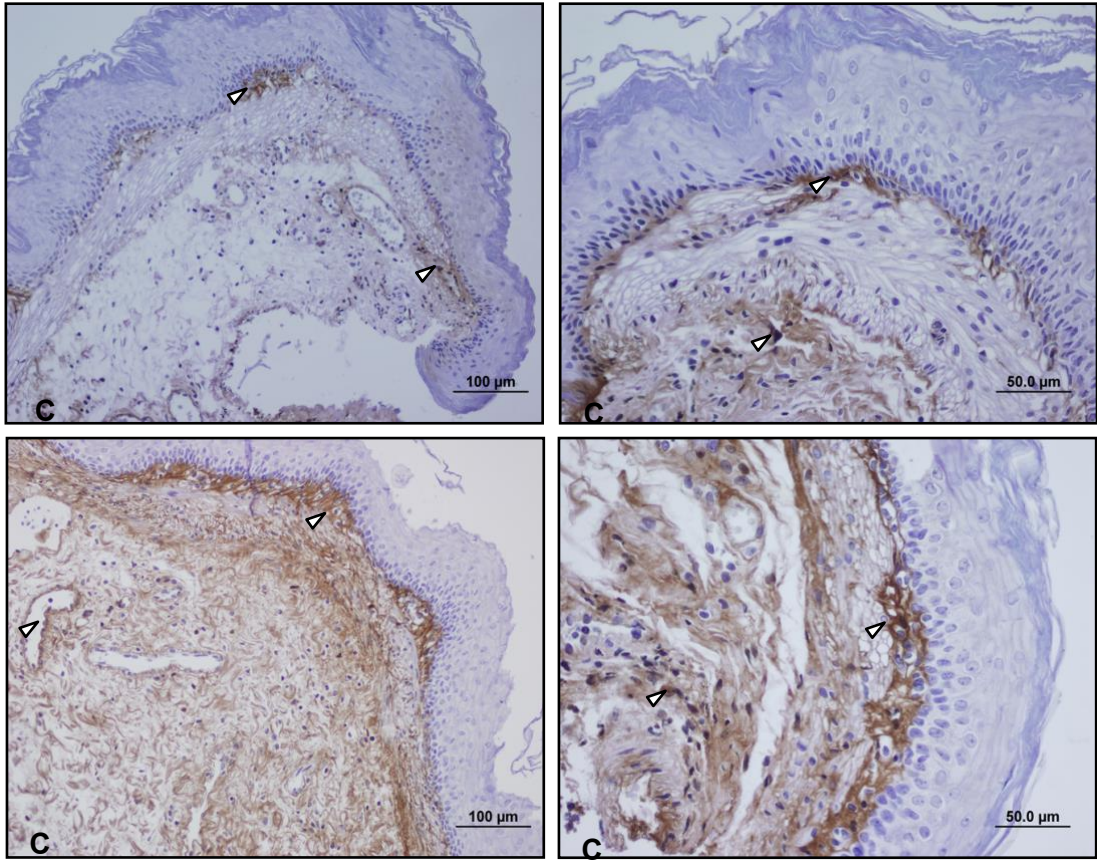
**Tablo 4.3.** Histopatolojik inceleme bulguları (Morfolojik bulgular: yok ise skor 0, hafif şiddette ise skor 1, orta şiddette ise skor 2, yüksek şiddette ise skor 3 olarak değerlendirildi).

	<b>Damar</b>			
	<b>Epitel hasarı</b>	<b>dilatasyonu</b>	<b>Ödem</b>	<b>İnflamasyon</b>
<b>Kontrol Grubu</b>				
#1	0	3	3	3
#2	0	2	3	2
#3	0	3	2	3
#4	0	3	2	2
#5	0	3	3	2
#6	0	3	2	3
#7	0	3	3	3
#8	0	2	3	3
#9	0	2	3	2
#10	0	3	3	2
<b>Deneysel Grup</b>				
#1	0	1	0	1
#2	0	1	1	1
#3	0	1	0	0
#4	0	1	1	0
#5	0	1	1	1
#6	0	2	1	0
#7	0	1	1	1
#8	0	1	1	1
#9	0	2	2	1
#10	0	2	1	1



Özefagus ile midenin geçiş bölgesinde (EGJ) anti-CD34 ile boyanan damarlar, yeni gelişen damarları göstermektedir. Kontrol grubunda orta düzeyde CD34 boyanma saptanırken, deneysel grupta ileri düzeyde CD34 ekspresyonu gözlenmiştir (Şekil 4.3).

Bu bölgede 5 ayrı büyütme alanında sayılan mikro damarların yoğunluğu (MVD), deneysel grupta ( $53,50 \pm 2,55$ ), kontrol grubuna ( $26,20 \pm 8,23$ ) oranla anlamlı oranda daha yüksek bulundu ( $p < 0,0001$ ; Tablo 4.4). Bu bölgedeki damarların anti-CD34 boyanma durumları skorlandığında deneysel gruptaki damarların ( $3,00 \pm 0,00$ ), kontrollere oranla ( $1,60 \pm 0,52$ ) daha yüksek CD34 ekspresyonu gösterdiği tespit edildi ( $p < 0,0001$ ; Tablo 4.5).



**Şekil 4.3.** Anti-CD34 boyama resimleri. Kontrol grubunda, anti-CD34 ile boyanmayı takiben vasküler yapılarda orta düzeyde CD34 pozitif boyanmış hücreler (►) dikkat çekmektedir (Üst). Sildenafil sitrat grubunda ise, yoğun oranda CD34 pozitif boyanmış hücreler (►) dikkat çekmektedir (Alt). Soldaki resimler için skala 100µm ve sağdaki resimler için skala 50.0µm'dir.

**Tablo 4.4.** EGJ bölgesinde kontrol ve deney grubundaki MVD'ler. MVD yoğunluğu sayı/mm<sup>2</sup> olarak hesaplanmıştır.

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	#9	#10
<b>Kontrol grubu</b>	24	35	31	28	15	13	37	20	33	26
<b>Deneysel grup</b>	51	50	54	53	52	51	55	51	53	52

**Tablo 4.5.** EGJ bölgesinde kontrol ve deney grubunda anti-CD34 boyanma özelliği. 5 ayrı büyütme alanında (x400) (LMA) içindeki anti-CD34 boyanan 10-24 damar (+), 25-49 damar (++) ve 50 ve üstündeki damarlar (+++) olarak puanlanmıştır.

<b>Anti-CD34</b>		
<b>boyanma paterni</b>	<b>Kontrol grubu (n=10)</b>	<b>Deney grubu (n=10)</b>
(+)	4 (%40)	0
(++)	6 (%60)	0
(+++)	0	10 (%100)



## 5. TARTIŞMA

Antioksidan sistemler ve reaktif oksijen türleri arasındaki dengesizlik oksidatif stres ve hücre hasarına sebep olur. Reaktif oksijen türlerinin hücrede fizyolojik fonksiyonları olsa da, hücre bileşenleri ile reaksiyona girebilirler ve oksidatif hasara neden olabilirler (114).

Adipositlerde hacim artışı ile karakteristik olarak inflamatuvar hücre infiltrasyonunda artış olur (115). Fazla yağ birikimi ile hücresel düzeyde stres artışı, hipoksi, metabolik disfonksiyon ve inflamasyon gibi parametreler oksidatif yükü arttırmaktadır (116).

Kronik inflamasyon, insülin direnci ile ilişkili olarak damar endotel fonksiyonunu ve mikrovasküler yapıları bozarak obezite ile ilişkili metabolik komplikasyonların gelişmesinde önemli rol oynamaktadır (117).

Sildenafil sitrat, siklik guanozin monofosfatın (cGMP) bozulmasını önleyen, nitrik oksidin (NO) etkilerini arttıran ve kan damarlarının gevşemesine neden olan bir fosfodiesteraz tip 5 inhibitörüdür (PDE5i) (22).

Bu çalışmada; yapılan cerrahinin başarısı açısından sildenafil sitratın mikrosirkülatuar hemodinamikleri iyileştirerek yara iyileşmesine katkıda bulunabileceğini düşünerek, anastomoze edilmiş mide dokusunda yara iyileşmesi üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı. Bu inceleme yapılırken de perianastomotik dokuda oksidatif stres parametreleri düzeyleri, EGJ bölgede perianastomotik doku MVD ve histopatolojik incelemesi değerlendirildi.

SG sonrasında kaçaklar genellikle kesi yüzeyinin proksimal kısmında, özofagogastrik kavşağın (EGJ) yanında olur (118). Sleeve gastrektomi sonrası sızıntılar, genellikle 2 gün içinde ortaya çıkan mekanik-doku nedenleri veya ameliyattan sonraki 5 gün içinde ortaya çıkan iskemik nedenler olarak kategorize edilir (119, 120). Başarılı yara iyileşmesi anjiyogeneze bağlıdır. Klinik olarak, anjiyogenez ilk yara yatağında yaralanmadan sonra 3-5. günde görülür (121). Çalışmamızda MVD değerlendirmesi için postoperatif 5. gün seçildi.

MVD'nin birçok gastrointestinal ve meme tümöründe arttığı görülmüştür (122-126). Ancak safra kanalı yaralanmalarında ve kronik radyasyon proktitinde azalma görülmektedir (127, 128).

Orman ve arkadaşlarının (129) sıçanlarda yaptığı çalışmada özofagogastrik bileşkenin, normal bir midede korpusa göre daha düşük bir mikrodamar yoğunluğuna sahip olduğu ve sleeve gastrektominin, özofagogastrik bileşkenin mikrodamar yoğunluğu üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı izlenmiştir.

Hasanoğlu ve arkadaşlarının (130) sıçanlarda yaptığı çalışmada sildenafil sitrat verilen gruplarda kolon anastomozunun daha güçlü olduğu ve yara iyileşmesinin daha iyi olduğu izlenmiştir.

Uzun ve arkadaşları (131) tarafından sildenafil sitratın sıçan modelinde normal ve iskemik kolon anastomozu üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada sildenafil sitratın, NO metabolizması ve lipid peroksidasyonu üzerindeki olası etkileri nedeni ile iskemik anastomoz iyileşmesini olumlu etkileyebileceğini göstermişlerdir.

Çakır ve arkadaşlarının (132) yaptıkları çalışmada sıçanlarda oluşturulan deneysel yüksek riskli kolon anastomoz modelinde sildenafil sitratın anastomoz iyileşmesi üzerindeki etkilerini araştırmaları sonucunda; sildenafil uygulaması ile kollajen içeriği, olgunluk ve epitelizasyonda artış, oksidatif stres ve nötrofil infiltrasyonunda azalma ve daha iyi mekanik mukavemet gösterilmiştir.

Sarifakioğlu ve ark.nın (99) cilt flepleri için yaptıkları çalışmada, sildenafilin vasküler düz kastaki vazodilatatör etkisi ve flep derisindeki kan damarlarında potansiyel trombozisi azaltma etkisine bağlı olarak flep canlılığında olumlu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

Refik ve ark. (133) ise enfeksiyon varlığında kolon anastomoz iyileşmesi ve adezyonun azaltılması üzerine sildenafilin olumlu katkı sağladığı sonucuna varmışlardır.

Bawahab ve arkadaşları (134) ise morbid obez bireylerde antioksidan belirteçlerin plazma aktivitelerinin yüksek olduğunu, obezitede kronik inflamasyon ve oksidatif stres varlığının süperoksit radikallerinde artışla ve buna uyumlu yanıt sonucunda SOD aktivitesinde azalma olacağını bildirmişlerdir. Çalışmada sleeve gastrektomi ile sağlanan kilo kaybının reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini inhibe ederek glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon S-transferaz (GST), vitamin C ve SOD üzerindeki uyarıcı etkiyi azalttığını göstermişlerdir.

Sleeve gastrektomi cerrahisinde sildenafil sitrat kullanımından sonra gastrik dokuda MVD ve antioksidan kabiliyetinde istatistiksel anlamlı bir iyileşme olduğunu

gözlemledik. Bu deneysel çalışmada sildenafil sitrat replasman tedavisinin sleeve gastrektomi uygulamasında kesi yüzeyi hattında koruyucu etkileri olduğu ve yara iyileşmesine katkıda bulunabileceği görülmektedir.

Ancak, bu çalışmanın bazı sınırlamaları vardır. MVD'yi ölçmek için IHA kullanılarak vaskülarite değerlendirmesi optimal sonuçlar vermeyebilir. MVD'yi Western blot yöntemi gibi diğer yöntemlerle değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Öte yandan, bu tür çalışmalar insanlar üzerinde yapılamadığından, hala değerlidir. Sınırlılıklara rağmen, sonuçlarımız gelecekteki çalışmaların dayandırılacağı yeni bir bakış açısı sağlayabilir. Sildenafil sitratın mide perianastomotik doku üzerindeki etkisini ortaya koyan tek çalışma budur.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sildenafil sitratın oksidatif stres sistemlerinin düzenlenmesinde önemli rolü vardır. Bu çalışmada; Sleeve gastrektomi cerrahisinde sildenafil sitrat kullanımından sonra gastrik dokuda MVD ve antioksidan kabiliyetinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemledik. Damar dilatasyonu, ödem, inflamasyon skorlarında anlamlı azalma izlendi. Bu deneysel çalışmada; Sildenafil Sitrat verilen sıçanlarda anastomoz yapılmış mide dokusunda mikrosirkülatuar hemodinamikleri iyileştirerek yara iyileşmesine katkıda bulunabileceği ve yapılan cerrahi işlemin başarısına katkıda bulunabileceği düşünüldü.

MVD ölçümünde optimal sonuçlar için Western blot yöntemi gibi diğer yöntemlerle değerlendirmek için daha çok çalışma gereklidir. İnsanlar üzerinde yapılamadığından halen değerli olan bu çalışmaların sınırlılıklarına rağmen; sonuçlarımız gelecekteki çalışmaların dayandırılacağı yeni bir bakış açısı sağlayabilir. Sildenafil sitratın mide perianastomotik doku üzerindeki etkisini ortaya koyan tek çalışma budur.

## KAYNAKLAR

1. Haruta H, Kasama K, Ohta M, Sasaki A, Yamamoto H, Miyazaki Y, et al. Long-term outcomes of bariatric and metabolic surgery in Japan: results of a multi-institutional survey. *Obesity surgery*. 2017;27(3):754-62.
2. Antipatis VJ, Gill TP. Obesity as a global problem. *International textbook of obesity*. 2001:3-22.
3. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The lancet*. 2014;384(9945):766-81.
4. Artham SM, Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and hypertension, heart failure, and coronary heart disease—risk factor, paradox, and recommendations for weight loss. *Ochsner Journal*. 2009;9(3):124-32.
5. Santry HP, Gillen DL, Lauderdale DS. Trends in bariatric surgical procedures. *Jama*. 2005;294(15):1909-17.
6. Kushner RF, Neff LM. Bariatric surgery: a key role for registered dietitians. *Journal of the American Dietetic Association*. 2010;110(4):524-6.
7. Tadross J, Le Roux C. The mechanisms of weight loss after bariatric surgery. *International journal of obesity*. 2009;33(1):S28-S32.
8. Schirmer B, Schauer PR. The surgical management of obesity. *Schwartz's principles of surgery ninth edition USA: McGraw-Hill Companies*. 2010:952-3.
9. Schinkel ER, Pettine SM, Adams E, Harris M. Impact of varying levels of protein intake on protein status indicators after gastric bypass in patients with multiple complications requiring nutritional support. *Obesity surgery*. 2006;16(1):24-30.
10. Miras AD, le Roux CW. Bariatric surgery and taste: novel mechanisms of weight loss. *Current opinion in gastroenterology*. 2010;26(2):140-5.
11. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Formisano G, Buchwald H, Scopinaro N. Bariatric surgery worldwide 2013. *Obesity surgery*. 2015;25(10):1822-32.

12. Ito MK, Gonçalves VSS, Faria SLCM, Moizé V, Porporatti AL, Guerra ENS, et al. Effect of protein intake on the protein status and lean mass of post-bariatric surgery patients: a systematic review. *Obesity surgery*. 2017;27(2):502-12.
13. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *International journal of obesity*. 2006;30(3):400-18.
14. Sankhla M, Sharma TK, Mathur K, Rathor JS, Butolia V, Gadhok AK, et al. Relationship of oxidative stress with obesity and its role in obesity induced metabolic syndrome. *Clinical laboratory*. 2012;58(5-6):385-92.
15. Maury E, Brichard S. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Molecular and cellular endocrinology*. 2010;314(1):1-16.
16. Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González Á, Esquivel-Chirino C, et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *International journal of molecular sciences*. 2011;12(5):3117-32.
17. Mallipedhi A, Prior SL, Barry JD, Caplin S, Baxter JN, Stephens JW. Changes in inflammatory markers after sleeve gastrectomy in patients with impaired glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2014;10(6):1123-8.
18. Eisenberg D, Bellatorre A, Bellatorre N. Sleeve gastrectomy as a stand-alone bariatric operation for severe, morbid, and super obesity. *JSLs: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 2013;17(1):63.
19. Michalsky D, Dvorak P, Belacek J, Kasalicky M. Radical resection of the pyloric antrum and its effect on gastric emptying after sleeve gastrectomy. *Obesity surgery*. 2013;23(4):567-73.
20. ElGeidie A, ElHemaly M, Hamdy E, El Sorogy M, AbdelGawad M, GadElHak N. The effect of residual gastric antrum size on the outcome of laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial. *Surgery for obesity and related diseases*. 2015;11(5):997-1003.
21. Klimczak T, Klimczak J, Szewczyk T, Janczak P, Jurałowicz P. Endoscopic treatment of leaks after laparoscopic sleeve gastrectomy using MEGA esophageal covered stents. *Surgical endoscopy*. 2018;32(4):2038-45.

22. Derici H, Kamer E, Ünalp HR, Diniz G, Bozdog AD, Tansug T, et al. Effect of sildenafil on wound healing: an experimental study. *Langenbeck's archives of surgery*. 2010;395(6):713-8.
23. Farsaie S, Khalili H, Karimzadeh I, Dashti-Khavidaki S. An old drug for a new application: potential benefits of sildenafil in wound healing. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2012;15(4):483-98.
24. Ayyildiz A, Uysal A, Koçer U, Karaaslan Ö, Huri E, Germiyanoglu C, et al. Effect of sildenafil citrate on viability of flaps: an experimental study in rats. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery and hand surgery*. 2005;39(4):204-8.
25. Hart K, Baur D, Hodam J, Lesoon-Wood L, Parham M, Keith K, et al. Short-and long-term effects of sildenafil on skin flap survival in rats. *The Laryngoscope*. 2006;116(4):522-8.
26. Tas A, Atasoy N, Ozbek H, Aslan L, Yuksel H, Ceylan E, et al. The effects of sildenafil citrate (Viagra) in the early phase of healing process in open wounds in dogs. *Acta Vet Brno*. 2003;72:273-7.
27. Yeo CJ, Matthews JB, Peters JH. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*: Elsevier/Saunders; 2012.
28. Jaszewski R, Ehrinpreis MN, Majumdar AP. Aging and cancer of the stomach and colon. *Front Biosci*. 1999;4:322-8.
29. Hurwitz A, Brady DA, Schaal SE, Samloff IM, Dedon J, Ruhl CE. Gastric acidity in older adults. *Jama*. 1997;278(8):659-62.
30. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. *Sabiston textbook of surgery E-book*: Elsevier Health Sciences; 2016.
31. Brunnicardi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J, et al. *Schwartz's principles of surgery, 10e*: McGraw-hill; 2014.
32. Yıllığı Sİ. TC Sağlık Bakanlığı Yayın No: 917. Sentez Matbaacılık ve Yayıncılık Ankara. 2012;2013:31-2.

33. Mihmanlı M, Köksal HM, Demir U, Işıl RG. Total gastrektomide ksifoidektominin yararı: Teknik not. Turkish Journal of Surgery/Ulusal Cerrahi Dergisi. 2016;32(1).
34. Yao X, Forte JG. Cell biology of acid secretion by the parietal cell. Annual review of physiology. 2003;65(1):103-31.
35. Samuelson LC, Hinkle KL. Insights into the regulation of gastric acid secretion through analysis of genetically engineered mice. Annual review of physiology. 2003;65(1):383-400.
36. Sleisenger MH, Fordtran JS, Ingelfinger FJ. Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management: Saunders Philadelphia; 1978.
37. Sanders MJ, Soll A. Characterization of receptors regulating secretory function in the fundic mucosa. Annual review of physiology. 1986;48(1):89-101.
38. Guo Hs, Cai Zx, Wu Th, Xu J, Qiu Y, Xu Wx. Inhibitory effect of dendroaspis natriuretic peptide on spontaneous contraction in gastric antral circular smooth muscles of guinea pigs 1. Acta Pharmacologica Sinica. 2007;28(11):1797-802.
39. Nylander O, Berglindh T, Obrink K. Prostaglandin interaction with histamine release and parietal cell activity in isolated gastric glands. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. 1986;250(5):G607-G16.
40. Choquet A, Magous R, Bali J-P. Gastric mucosal endogenous prostanoids are involved in the cellular regulation of acid secretion from isolated parietal cells. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1993;266(3):1306-11.
41. Jahnberg T, Abrahamsson H, Jansson G, Martinson J. Vagal gastric relaxation in the dog. Scandinavian journal of gastroenterology. 1977;12(2):221-4.
42. Arakawa T, Uno H, Fukuda T, Higuchi K, Kobayashi K, Kuroki T. New aspects of gastric adaptive relaxation, reflex after food intake for more food: involvement of capsaicin-sensitive sensory nerves and nitric oxide. Journal of smooth muscle research. 1997;33(3):81-8.
43. Ritze Y, Schollenberger A, Hamze Sinno M, Bühler N, Böhle M, Bárdos G, et al. Gastric ghrelin, GOAT, leptin, and leptinR expression as well as peripheral



serotonin are dysregulated in humans with obesity. *Neurogastroenterology & Motility*. 2016;28(6):806-15.

44. Lean M, Malkova D. Altered gut and adipose tissue hormones in overweight and obese individuals: cause or consequence? *International journal of obesity*. 2016;40(4):622-32.

45. Yang N, Liu X, Ding EL, Xu M, Wu S, Liu L, et al. Impaired ghrelin response after high-fat meals is associated with decreased satiety in obese and lean Chinese young adults. *The Journal of nutrition*. 2009;139(7):1286-91.

46. Carroll JF, Kaiser KA, Franks SF, Deere C, Caffrey JL. Influence of BMI and gender on postprandial hormone responses. *Obesity*. 2007;15(12):2974-83.

47. Carlson JJ, Turpin AA, Wiebke G, Hunt SC, Adams TD. Pre-and post-prandial appetite hormone levels in normal weight and severely obese women. *Nutrition & metabolism*. 2009;6(1):32.

48. Buss J, Havel PJ, Epel E, Lin J, Blackburn E, Daubenmier J. Associations of ghrelin with eating behaviors, stress, metabolic factors, and telomere length among overweight and obese women: preliminary evidence of attenuated ghrelin effects in obesity? *Appetite*. 2014;76:84-94.

49. Chakravartty S, Tassinari D, Salerno A, Giorgakis E, Rubino F. What is the mechanism behind weight loss maintenance with gastric bypass? *Current obesity reports*. 2015;4(2):262-8.

50. Bužga M, Zavadilová V, Holéczy P, Švagera Z, Švorc P, Foltys A, et al. Dietary intake and ghrelin and leptin changes after sleeve gastrectomy. *Videosurgery and other miniinvasive techniques*. 2014;9(4):554.

51. Soybel D. Complications following gastric operations. *Abdominal operations*. 1997:1029-56.

52. Le Blanc-Louvry I, Savoye G, Maillot C, PD PD, Ducrotté P. An impaired accommodation of the proximal stomach to a meal is associated with symptoms after distal gastrectomy. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(12):2642-7.

53. Hasler WL. Dumping syndrome. Current treatment options in gastroenterology. 2002;5(2):139-45.
54. Allgayer H, Heiss M, Schildberg F. Prognostic factors in gastric cancer. British Journal of Surgery. 1997;84(12):1651-64.
55. Keller G, Grimm V, Vogelsang H, Bischoff P, Mueller J, Siewert JR, et al. Analysis for microsatellite instability and mutations of the DNA mismatch repair gene hMLH1 in familial gastric cancer. International journal of cancer. 1996;68(5):571-6.
56. Chung Y-J, Song J-M, Lee J-Y, Jung Y-T, Seo E-J, Choi S-W, et al. Microsatellite instability-associated mutations associate preferentially with the intestinal type of primary gastric carcinomas in a high-risk population. Cancer research. 1996;56(20):4662-5.
57. Aktaş D, Öztürk FN, Kapan Y. Adölesanlarda obezite sıklığı ve etkileyen risk faktörleri, beslenme alışkanlıklarının belirlenmesi. TAF Preventive Medicine Bulletin. 2015;14(5).
58. Ergün A. Obezite, Besin Alımı VeVücut Ağırlığının Kontrolünde Leptin. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences. 1998;18(4):220-5.
59. Brunicaardi FC, Anderson D, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE. Schwartz'Principles of Surgery: Self-Assessment and Board Review: McGraw-Hill Professional; 2006.
60. Ross R, Berentzen T, Bradshaw AJ, Janssen I, Kahn HS, Katzmarzyk PT, et al. Does the relationship between waist circumference, morbidity and mortality depend on measurement protocol for waist circumference? Obesity reviews. 2008;9(4):312-25.
61. Agrawal S. Obesity, Bariatric and Metabolic Surgery: A Practical Guide: Springer; 2015.
62. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015;100(2):342-62.

63. Atila K. Morbid obezitenin cerrahi tedavisi. *Archives of Clinical Toxicology*. 2014;1(1):23-7.
64. Celio AC, Pories WJ. A history of bariatric surgery: the maturation of a medical discipline. *Surgical Clinics*. 2016;96(4):655-67.
65. Bozboru A. Morbid Obezite. *Güncel Cerrahi Tedavi, Çev Edi Ergüney S, Çiçek Y, Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul*. 2001;6:105-9.
66. Fischer JE, Bland KI, Callery MP. *Mastery of surgery: Lippincott Williams & Wilkins*; 2006.
67. Sudan R, Jacobs DO. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Surgical Clinics*. 2011;91(6):1281-93.
68. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *The American journal of medicine*. 2009;122(3):248-56. e5.
69. Prachand VN, DaVee RT, Alverdy JC. Duodenal switch provides superior weight loss in the super-obese (BMI $\geq$  50kg/m<sup>2</sup>) compared with gastric bypass. *Annals of surgery*. 2006;244(4):611.
70. Ballesteros-Pomar MD, De Francisco TG, Urioste-Fondo A, González-Herraez L, Calleja-Fernández A, Vidal-Casariago A, et al. Biliopancreatic diversion for severe obesity: long-term effectiveness and nutritional complications. *Obesity surgery*. 2016;26(1):38-44.
71. Tanı O, Kılavuzu T. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*. Ankara; 2018.
72. Al Harakeh AB. Complications of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surgical Clinics*. 2011;91(6):1225-37.
73. Carvalho MR, Jorge Z, Nobre E, Dias T, Cortez-Pinto H, Machado MV, et al. Intra-gastric ballon in the treatment of morbid obesity. *Acta medica portuguesa*. 2011;24(4):489-98.

74. Beitner MM, Ren-Fielding CJ, Fielding GA. Reducing complications with improving gastric band design. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2016;12(1):150-6.
75. Hess DW, Hess DS. Laparoscopic vertical banded gastroplasty with complete transection of the staple-line. *Obesity surgery*. 1994;4(1):44-6.
76. Thereaux J, Kansou G, Badic B. Conversion of Vertical Banded Gastroplasty to Laparoscopic Gastric Bypass: a Step-By-Step Teaching Video. *Obesity surgery*. 2016;26(1):238-.
77. Persegol L, Verges B, Foissac M, Gambert P, Duvillard L. Inability of HDL from type 2 diabetic patients to counteract the inhibitory effect of oxidised LDL on endothelium-dependent vasorelaxation. *Diabetologia*. 2006;49(6):1380.
78. Rosenthal RJ, Panel ISGE. International Sleeve Gastrectomy Expert Panel Consensus Statement: best practice guidelines based on experience of > 12,000 cases. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2012;8(1):8-19.
79. Sağlam F, Güven H. Obezitenin cerrahi tedavisi. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2014;30(1):60-5.
80. Zengin K, Sen B, Ozben V, Taskin M. Detachment of the connecting tube from the port and migration into jejunal wall. *Obesity surgery*. 2006;16(2):206-7.
81. Kothari S. *Bariatric and Metabolic Surgery, An Issue of Surgical Clinics-E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2011.
82. Singh D, Laya AS, Clarkston WK, Allen MJ. Jejunoileal bypass: a surgery of the past and a review of its complications. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2009;15(18):2277.
83. Yardim-Akaydin S, Sepici A, Özkan Y, Şimşek B, Sepici V. Evaluation of allantoin levels as a new marker of oxidative stress in Behçet's disease. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2006;35(1):61-4.
84. Altan N, Engin A. Effects of obstructive jaundice on the antioxidative capacity of human red blood cells. *Haematologia*. 2000;30(2):91-6.

85. Kuyvenhoven J, Meinders A. Oxidative stress and diabetes mellitus: pathogenesis of long-term complications. *European Journal of Internal Medicine*. 1999;10(1):9-19.
86. Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review. *Annals of botany*. 2003;91(2):179-94.
87. Dillard CJ, Downey JE, Tappel AL. Effect of antioxidants on lipid peroxidation in iron-loaded rats. *Lipids*. 1984;19(2):127.
88. Fleming I, Busse R. Molecular mechanisms involved in the regulation of the endothelial nitric oxide synthase. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2003;284(1):R1-R12.
89. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology*. 1990;12(5):1106-10.
90. Weltman MD, Farrell GC, Liddle C. Increased hepatocyte CYP2E1 expression in a rat nutritional model of hepatic steatosis with inflammation. *Gastroenterology*. 1996;111(6):1645-53.
91. Parola M, Pinzani M, Casini A, Albano E, Poli G, Gentilini A, et al. Stimulation of lipid peroxidation or 4-hydroxynonenal treatment increases procollagen  $\alpha 1$  (I) gene expression in human liver fat-storing cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 1993;194(3):1044-50.
92. Curzio M, Esterbauer H, Dianzani M. Chemotactic activity of hydroxyalkenals on rat neutrophils. *International journal of tissue reactions*. 1985;7(2):137-42.
93. Baeuerle PA, Henkel T. Function and activation of NF-kappaB in the immune system. *Annual review of immunology*. 1994;12(1):141-79.
94. Ofosu A, Ramai D, Reddy M. Non-alcoholic fatty liver disease: controlling an emerging epidemic, challenges, and future directions. *Annals of gastroenterology*. 2018;31(3):288.
95. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro LJ. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *New England Journal of Medicine*. 1992;326(2):90-4.

96. Colle I, De Vriese AS, Van Vlierberghe H, Lameire NH, DeVos M. Systemic and splanchnic haemodynamic effects of sildenafil in an in vivo animal model of cirrhosis support for a risk in cirrhotic patients. *Liver International*. 2004;24(1):63-8.
97. Glossmann H, Petrischor G, Bartsch G. Molecular mechanisms of the effects of sildenafil (VIAGRA®). *Experimental gerontology*. 1999;34(3):305-18.
98. Kukreja RC, Salloum F, Das A, Ockaili R, Yin C, Bremer YA, et al. Pharmacological preconditioning with sildenafil: basic mechanisms and clinical implications. *Vascular pharmacology*. 2005;42(5-6):219-32.
99. Sarifakioglu N, Gokrem S, Ates L, Akbuga UB, Aslan G. The influence of sildenafil on random skin flap survival in rats: an experimental study. *British journal of plastic surgery*. 2004;57(8):769-72.
100. Dishy V, Harris PA, Pierce R, Prasad HC, Sofowora G, Bonar HL, et al. Sildenafil does not improve nitric oxide-mediated endothelium-dependent vascular responses in smokers. *British journal of clinical pharmacology*. 2004;57(2):209-12.
101. Waldman SA, Murad F. Biochemical mechanisms underlying vascular smooth muscle relaxation: the guanylate cyclase-cyclic GMP system. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1988;12:S115-8.
102. Corbin JD, Francis SH. Cyclic GMP phosphodiesterase-5: target of sildenafil. *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274(20):13729-32.
103. Boolell M, Allen M, Ballard S, Gepi-Attee S, Muirhead G, Naylor A, et al. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *International journal of impotence research*. 1996;8(2):47-52.
104. Ayyıldız A, Nuhoğlu B, Huri E. The efficacy and dosage of sildenafil citrate on flap viability. *Türk Üroloji Dergisi*. 2005;31:163-9.
105. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical biochemistry*. 2004;37(4):277-85.

106. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*. 2005;38(12):1103-11.
107. Yumru M, Savas HA, Kalenderoglu A, Bulut M, Celik H, Erel O. Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: a comparative study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2009;33(6):1070-4.
108. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *International journal of cardiology*. 2005;100(1):61-4.
109. Harma M, Erel O. Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole. *Swiss medical weekly*. 2003;133(4142).
110. Uchiyama M, Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Analytical biochemistry*. 1978;86(1):271-8.
111. Goth L. A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range. *Clinica chimica acta*. 1991;196(2-3):143-51.
112. Yan B, Zhou Y, Feng S, Lv C, Xiu L, Zhang Y, et al.  $\beta$ -Elemene-attenuated tumor angiogenesis by targeting notch-1 in gastric cancer stem-like cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013;2013.
113. Vermeulen P, Gasparini G, Fox S, Toi M, Martin L, McCulloch P, et al. Quantification of angiogenesis in solid human tumours: an international consensus on the methodology and criteria of evaluation. *European Journal of Cancer*. 1996;32(14):2474-84.
114. Kalyanaraman B. Teaching the basics of redox biology to medical and graduate students: oxidants, antioxidants and disease mechanisms. *Redox biology*. 2013;1(1):244-57.
115. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation*. 2003;112(12):1796-808.
116. Qatanani M, Lazar MA. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. *Genes & development*. 2007;21(12):1443-55.

117. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual review of immunology*. 2011;29:415-45.
118. Berger ER, Clements RH, Morton JM, Huffman KM, Wolfe BM, Nguyen NT, et al. The impact of different surgical techniques on outcomes in laparoscopic sleeve gastrectomies: the first report from the Metabolic and Bariatric Surgery Accreditation and Quality Improvement Program (MBSAQIP). *Annals of surgery*. 2016;264(3):464-73.
119. Iossa A, Abdelgawad M, Watkins BM, Silecchia G. Leaks after laparoscopic sleeve gastrectomy: overview of pathogenesis and risk factors. *Langenbeck's archives of surgery*. 2016;401(6):757-66.
120. Baker RS, Foote J, Kemmeter P, Brady R, Vroegop T, Serveld M. The science of stapling and leaks. *Obesity surgery*. 2004;14(10):1290-8.
121. Tonnesen MG, Feng X, Clark RA, editors. *Angiogenesis in wound healing*. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*; 2000: Elsevier.
122. Zygoń J, Szajewski M, Kruszewski WJ, Rzepko R. VEGF, Flt-1, and microvessel density in primary tumors as predictive factors of colorectal cancer prognosis. *Molecular and clinical oncology*. 2017;6(2):243-8.
123. Liu H, Wu J, Liu XC, Wei N, Liu KL, Ma YH, et al. Correlation between microvascular characteristics and the expression of MVD, IGF-1 and STAT3 in the development of colonic polyps carcinogenesis. *Experimental and therapeutic medicine*. 2017;13(1):49-54.
124. Liang P, Ren X-c, Gao J-b, Chen K-s, Xu X. Iodine concentration in spectral CT: assessment of prognostic determinants in patients with gastric adenocarcinoma. *American Journal of Roentgenology*. 2017;209(5):1033-8.
125. Haisan A, Rogojanu R, Croitoru C, Jitaru D, Tarniceriu C, Danciu M, et al. Digital microscopy assessment of angiogenesis in different breast cancer compartments. *BioMed research international*. 2013;2013.
126. Bădescu A, Georgescu CV, Vere C, Crăițoiu S, Grigore D. Correlations between Her2 oncoprotein, VEGF expression, MVD and clinicopathological parameters in gastric cancer. *Rom J Morphol Embryol*. 2012;53(4):997-1005.



127. Wu P, Li L, Wang H, Ma T, Wu H, Fan X, et al. Role of angiogenesis in chronic radiation proctitis: new evidence favoring inhibition of angiogenesis ex vivo. *Digestive diseases and sciences*. 2018;63(1):113-25.
128. Geng L, Luo D, Zhang H-C, Zhao L-S, Qing D-K. Microvessel density at different levels of normal or injured bile duct in dogs and its surgical implications. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2011;10(1):83-7.
129. Orman S, Yol S, Uzun H, Ceyran AB. Comparison of the microvessel density of gastric regions in normal and sleeve gastrectomized rats. *Annals of Medical Research*. 2018;25(4):589-93.
130. Hasanoglu A, Erkan S, Temel S, Urhan M, Guler O. Effect of sildenafil citrate on healing of colonic anastomoses. *Turkish Med J*. 2007;1:66-75.
131. Uzun H, Konukoglu D, Nuri M, Ersoy E, Özçevik S, Yavuz N. The effects of sildenafil citrate on ischemic colonic anastomotic healing in rats: its relationship between nitric oxide and oxidative stress. *World journal of surgery*. 2008;32(9):2107-13.
132. Cakir T, Ozer I, Bostanci EB, Keklik TT, Ercin U, Bilgihan A, et al. Increased collagen maturity with sildenafil citrate: experimental high risk colonic anastomosis model. *International Journal of Surgery*. 2015;13:152-6.
133. Ayten R, Çetinkaya Z, Girgin M, Ozercan İ, Ustundag B, Aygen E. The effects of intraperitoneal sildenafil administration on healing of left colonic anastomoses and intra-abdominal adhesion formation in the presence of intra-abdominal infection. *Diseases of the colon & rectum*. 2008;51(12):1837-41.
134. Bawahab MA, Assiri AS, Maksoud WA, Patel A, Kadoumi O, Zaman GS, et al. Effects of weight reduction after sleeve gastrectomy on metabolic variables in Saudi obese subjects in Aseer Province of Kingdom of Saudi Arabia. *Obesity surgery*. 2017;27(8):2005-14.

