



**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ**

BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOORDİNASYON BİRİMİ

**VÜCUT KİTLE İNDEKSİNE GÖRE BİREYLERDE BAZI İŞTAH
PARAMETRELERİNİN BELİRLENMESİ**

Proje No: TDK-2021 8807

Proje Türü

Lisansüstü Tez (Doktora) Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:

Prof. Dr. F. Zuhal UMUDUM
Atatürk Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya A.D.

Araştırmacı:

Öğr. Gör. Gülşah ALYAR
Atatürk Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya A.D.

Ağustos 2022
ERZURUM

ÖN SÖZ

“Vücut kitle indeksine göre bireylerde bazı iştah parametrelerinin belirlenmesi” TDK-2021-8807 No’lu bilimsel araştırma projesi farklı vücut kitle indeksine sahip normal kilolu ve obez bireyler üzerinde yürütülmüştür. Projede gastrointestinal iştah modülatörlerinden oreksijenik peptit grelin ve anoreksijenik peptid tirozin tirozin, glukagon benzeri peptid düzeylerinin vücut kitle indeksine göre değişimleri belirlenerek bu hormonların obezite ile ilişkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu proje TDK-2021-8807 No’lu Bilimsel Araştırma Projesi kapsamında Atatürk Üniversitesi BAP Koordinasyon Birimi tarafından finansal olarak desteklenmiştir. Projenin yürütülmesinde verdiği desteklerden dolayı Atatürk Üniversitesi BAP Koordinasyon Birimi’ne teşekkür ederiz.

**VÜCUT KİTLE İNDEKSİNE GÖRE BİREYLERDE
BAZI İŞTAH PARAMETRELERİNİN
BELİRLENMESİ
Gülşah ALYAR**

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Fatma Zühal UMUDUM

Doktora Tezi 2022

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**VÜCUT KİTLE İNDEKSİNE GÖRE BİREYLERDE
BAZI İŞTAH PARAMETRELERİNİN
BELİRLENMESİ**

Gülşah ALYAR

**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Fatma Zuhale UMUDUM**

**ERZURUM
2022**

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ	3
İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Obezite Tanımı ve Tarihçesi	3
2.2. Obezitenin Epidemiyolojisi	3
2.2.1. Dünyada Obezite.....	3
2.2.2. Türkiye'de Obezite	4
2.3. Obezitenin Etiyolojisi	6
2.3.1. Genetik faktörler	6
2.3.2. Çevresel faktörler.....	7
2.3.3. Hormonal Faktörler.....	8
2.3.4. Beyin Bağırsak Aksı	9
2.3.5. Bağırsak Mikrobiyotası.....	10
2.3.6. İlaç Kullanımı	10
2.4. Obezitenin Patofizyolojisi.....	10
2.5. Obezite Değerlendirme ve Ölçüm Yöntemleri	11

2.5.1. Vücut Kitle İndeksi	11
2.5.2. Bel-Kalça Çevresi	13
2.5.3. Vücut Yağ Oranı (VYO).....	13
2.6. Obezitenin Sağlık Üzerine Etkileri	13
2.6.1. Tip 2 Diyabet	14
2.6.2. Kardiyovasküler Hastalıklar	14
2.6.3. Dislipidemi.....	15
2.6.4. Non-alkolik karaciğer sendromu	15
2.6.5. Kanser	16
2.6.6. Solunum	16
2.6.7. Depresyon ve Anksiyete Bozuklukları	17
2.7. Obezite Tedavi Yöntemleri.....	17
2.7.1. Tıbbi Beslenme Tedavisi	18
2.7.2. Egzersiz Tedavisi	19
2.7.3. Bilişsel Davranışçı Terapi.....	19
2.7.4. İlaç Tedavisi.....	20
2.7.5. Cerrahi tedavi.....	21
2.8. İştah Regülasyonu.....	22
2.8.1. Merkezi Sistem	23
2.8.2. Periferik Organlar	24
2.8.2.1. Adipoz Doku.....	25
2.8.2.1.1. Leptin Keşfi ve Yapısı	26
2.8.2.1.2. Leptin Sentezi ve Etki Mekanizması	27
2.8.2.1.3. Leptin ve Obezite İlişkisi	27
2.8.2.2. Pankreas Doku	28

2.8.2.2.1. İnsülin Keşfi ve Yapısı	28
2.8.2.2.2. İnsülin Sentezi ve Etki Mekanizması.....	28
2.8.2.2.3. İnsülin ve Obezite İlişkisi	29
2.8.2.3. Gastrointestinal Sistem	29
2.8.2.3.1. Grelin Keşfi ve Yapısı	31
2.8.2.3.2. Grelin Sentezi ve Etki Mekanizması	31
2.8.2.3.3. Grelin ve Obezite	32
2.8.2.3.4. GLP-1 Keşfi ve Yapısı.....	34
2.8.2.3.5. GLP-1 Sentezi ve Etki Mekanizması.....	34
2.8.2.3.6. GLP-1 ve Obezite İlişkisi	36
2.8.2.3.7. Peptit tirozin tirozin (PYY) Keşfi ve Yapısı.....	38
2.8.2.3.8. PYY Sentezi ve Etki Mekanizması.....	39
2.8.2.3.9. PYY ve Obezite İlişkisi	40
2.8.2.3.10. Kolesistokinin Keşfi ve Yapısı	41
2.8.2.3.11. CCK Sentezi ve Etki Mekanizması	42
2.8.2.3.12. Kolesistokinin ve Obezite	42
3. MATERYAL VE METOD.....	44
3.1. Materyal	44
3.1.1. Araştırmaya Dahil Edilen Bireylerin Özellikleri	44
3.1.2. Antropometrik Ölçümlerin Alınması.....	45
3.1.3. Numunelerin Toplanması ve Hazırlanması	45
3.1.4. Kimyasallar, Cihazlar ve Ekipmanlar	46
3.2. Metod	46
3.2.1. Serum Grelin Seviyelerinin Ölçümü.....	46
3.2.1.1. Standartların Hazırlanması	47

3.2.1.2. Grelin ELISA Testinin Çalışılması.....	47
3.2.2. Serum GLP-1 Seviyelerinin Ölçümü.....	49
3.2.2.1. Standartların Hazırlanması	49
3.2.2.2. GLP-1 ELISA Testinin Çalışılması	50
3.2.3. Serum PYY Düzeylerinin Ölçümü	51
3.2.3.1. Standartların Hazırlanması	52
Standartlar kit içerisindeki standart kullanılarak seyreltme işlemleri ile hazırlanmıştır.	52
3.2.3.2. PYY ELISA Testinin Çalışılması	52
3.2.4. Biyokimyasal Ölçümler	53
3.3. İstatistiksel Analiz.....	56
4. BULGULAR.....	57
5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	83
7. KAYNAKLAR	86
8. EKLER	107
EK 1. ÖZ GEÇMİŞ.....	107
EK 2. ETİK KURUL ONAY FORMU	108
EK 3. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	109

TEŞEKKÜR

Bu araştırmanın fikir aşamasından eser olarak ortaya çıkmasına kadar bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım danışman hocam Prof. Dr. F. Zuhale UMUDUM'a sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

Lisansüstü eğitim süresince desteklerini gördüğüm Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ'a, emekli öğretim üyesi Prof. Dr. Ebubekir BAKAN'a, Prof.Dr. Nuri BAKAN'a, Doç.Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK'e, Dr. Öğr. Üyesi Zafer BAYRAKTUTAN'a, çalışmamın veri analizine katkıda bulunan Doç.Dr. H. Hamit ALP'e, tüm anabilim dalı araştırma görevlilerine, laboratuvar çalışanlarına, TDK-2021-8807 nolu proje numarası ile finansal destek sağlayan Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

Eğitimim süresince desteklerini her zaman yanımda hissettiğim aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Vücut Kitle İndeksine Göre Bireylerde Bazı İştah Parametrelerinin Belirlenmesi

Amaç: Obezitenin önlenmesi ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi amacıyla iştah hormonları üzerindeki umut verici araştırmalar devam etmektedir. Bu araştırmada gastrointestinal iştah modülatörlerinden oreksijenik peptid grelin ve anoreksijenik peptid tirozin tirozin, glukagon benzeri peptid düzeylerinin farklı vücut kitle indeksine göre değişimleri belirlenerek bu hormonların obezite ile ilişkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal metod: Araştırmanın örneklemini vücut kitle indeksi normal olan 49 sağlıklı kontrol ve 62 obez birey oluşturmaktadır. Numunelerin grelin, PYY ve GLP-1 seviyeleri ELISA metoduyla ve ticari kit ile analiz edilmiştir. Aynı zamanda numunelerde insülin, açlık kan glukozu, HbA1c, total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL de çalışılmıştır.

Bulgular: Kontrol grubuna kıyasla vaka grubu serum grelin konsantrasyonu anlamlı olarak düşük belirlenmiştir ($p<0,05$). Kontrol grubunda yüksek olan tokluk hormonları PYY ve GLP-1 düzeyleri de vaka grubunda anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir ($p<0,05$). Ayrıca gruplar arası korelasyon analizinde vücut kitle indeksi ile serum grelin, GLP-1 ve PYY konsantrasyonu negatif yönde zayıf düzeyde ilişkili olduğu belirlenmiştir. Karbonhidrat ve lipid metabolizması ile ilişkili parametreler vaka grubunda (HDL dışında) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Sonuç: Vaka grubunda vücut kitle indeksinin artmasına karşın azalan grelin seviyelerinin bozulan enerji dengesini kompanse etmek için koruyucu bir mekanizma olarak olduğu düşünülmektedir. Kontrol grubunda yüksek olan grelin hormonu gıda alımını artırma, büyüme hormonu salgısını ve lipolizi artırma, insülin salgısını inhibe etme gibi etkiler ile enerji homeostazına katkı sağladığı görülmektedir. Tokluk hormonları GLP-1 ve PYY düzeyinin vaka grubunda azalması hormonların obezite patofizyolojisinde etkili olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte kontrol grubunda yüksek olarak belirlenen bu hormonların, iştah regülasyonu sağlayan doyumluk sinyalleri olduğu bilgisini desteklemektedir. Vaka grubunda karbonhidrat ve lipid parametrelerinin (HDL hariç) yüksek olması, değişen enerji metabolizmasının vücut kitle indeksini olumsuz etkilediğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: GLP-1, grelin, iştah regülasyonu, PYY, vücut kitle indeksi

ABSTRACT

Determination of Some Appetite Parameters in Individuals Based on

Body Mass Index

Aim: Promising research on appetite hormones continues to prevent obesity and develop new treatment approaches. This study aimed to determine the changes in gastrointestinal appetite modulators such as orexigenic peptide ghrelin and anorexigenic peptide tyrosine, tyrosine, and glucagon-like peptide levels based on different body mass indexes and to examine the relationship between these hormones and obesity.

Material method: The study's samples consist of 49 healthy controls and 62 obese individuals with normal body mass index. The ghrelin, PYY, and GLP-1 levels were analyzed by ELISA and a commercial kit. At the same time, some biochemical parameters related to carbohydrate and lipid metabolism in the samples were also studied.

Results: Compared to the control group, the plasma ghrelin concentration of the case group was significantly lower ($p < 0,05$). The satiety hormones PYY and GLP-1 levels, which were high in the control group, were also found to be considerably lower in the case group ($p < 0,05$). In addition, in the correlation analysis between groups, it was determined that body mass index and serum ghrelin, GLP-1, and PYY concentrations were negatively and weakly correlated. Parameters related to carbohydrate and lipid metabolism were found to be significantly higher in the case group (except HDL).

Conclusion: Despite the increase in body mass index in the case group, the decreased ghrelin levels are thought to occur as a protective mechanism to compensate for the disturbed energy balance. It is observed that ghrelin hormone, which is high in the control group, contributes to energy homeostasis with effects such as increasing food intake, increasing growth hormone secretion and lipolysis, and inhibiting insulin secretion. The decrease in the satiety hormones GLP-1 and PYY levels in the case group indicates that hormones may be effective in the pathophysiology of obesity. However, it supports the knowledge that these hormones, which were determined to be high in the control group, are satiety signals that provide appetite regulation. High carbohydrate and lipid parameters (except HDL) in the case group indicate that altered energy metabolism negatively affects body mass index.

Keywords: Appetite regulation, BMI, GLP-1, ghrelin, PYY

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADP	: Adenozin difosfat
AG:	: Açıl grelin
AgRP:	: Agouti-ilişkili protein
ATP:	: Adenozin trifosfata
ARC:	: Arkuat çekirdek
α-MSH:	: α -melanosit uyarıcı hormon
BDT	: Bilişsel Davranışçı Terapi
CART	: Kokain ve amfetamin ile düzenlenmiş transkript
CCK	: Kolesistokinin
CRP	: C-Reaktif Protein
DAG	: Deaçil grelin
DMN	: Dorsomedial çekirdek
DPP IV	: Dipeptidil peptidaz IV
FGF-21	: Fibroblast büyüme faktörü-21
FIAF	: Fasting induced adipose faktör
fMRI	: Fonksiyonel manyetik rezonans
FTO	: Yağlı kitle obezitesi
GABA	: Gama-aminobütirik asit
GHSR1a	: Büyüme hormonu salgılatıcı reseptörüne 1a'yı
Gİ	: Gastrointestinal
GLP-1	: Glukagon benzeri peptid
GOAT	: Grelın O-açıl transferaz
GPCR	: G-protein kenetli reseptör ailesinden
GRPP	: Glikentinle ilişkili polipeptid
GWAS	: Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
IL-6	: İnterlökin-6
IP-1	: İntervening peptid-1
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LHA	: Lateral hipotalamik alan
MC3R	: Melanocortin 3 reseptörü
MC4R	: Melanocortin 4 reseptörü

MPGF	: Majör proglukagon fragmanı
NCD-RisC	: Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Risk Faktörleri İşbirliği Grubu (Non Communicable Diseases Risk Factor Collaboration)
NPY	: Nöropeptit-Y
NTS	: Nukleus traktus solitarius bölgesindeki
OXM	: Oksintomodulin
PC1/3	: Prohormon dönüştürücü 1/3
PC2	: Prohormon dönüştürücü 2
POMC	: Pro-opiomelanokortin
PYY	: Peptid tirozin tirozin
PVN	: Paraventriküler çekirdek
RYGB	: Roux-en-Y gastrik bypass
SCFA	: Kısa zincirli yağ asitleri
TG	: Triasilgliserol, Trigliserid
TNF-α	: Tümör nekroz faktör
TURDEP-I	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışmasında
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
VMN	: Ventromedial çekirdek
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Afferent nöro-hormonal moleküllerin şematik gösterimi ve enerji alımı	24
Şekil 2.2. İştahı düzenleyen periferik organlar ve peptitleri.....	25
Şekil 2.3. Grelin'in posttranslasyonel modifikasyonu	32
Şekil 2.4. Grelin'in İştah Regülasyonu Üzerindeki Etkileri	33
Şekil 2.5. Preproglukagonun translasyonu doku seçici işlenmesi.....	35
Şekil 2.6. İntestinal L-hücresi salgılayan PYY ve GLP-1'in hedef alanları	38
Şekil 2.8. İştah düzenlenmesinde rol oynayan bağırsak hormonları	41
Şekil 3.1. Grelin standart eğrisi	48
Şekil 3.2. GLP-1 standart eğrisi.....	51
Şekil 3.3. PYY standart eğrisi	53
Şekil 4.1. PYY sonuçlarına ait vaka gruplarındaki box plot grafiği.....	64
Şekil 4.2. Grelin seviyelerine ait vaka gruplarındaki box plot grafiği	64
Şekil 4.3. GLP-1 sonuçlarına ait vaka gruplarındaki box plot grafiği.....	65
Şekil 4.4. İnsülin sonuçlarına ait vaka gruplarındaki box plot grafiği	65
Şekil 4.5. Glukoz sonuçlarına ait vaka gruplarındaki box plot grafiği.....	66
Şekil 4.6. Vaka gruplarının serum lipid parametrelerinin grafiksel gösterim	66

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Yetişkinler, çocuklar ve adolesanlarda vücut kitle indeksine göre değerlendirme	12
Tablo 2.2. Gastrointestinal Peptitlerine Genel Bakış	30
Tablo 3.1. Kullanılan Malzeme, Kit ve Cihazlar	46
Tablo 3.2. Grelin ELISA kit içeriği	47
Tablo 3.3. GLP-1 ELISA kit içeriği	49
Tablo 3.4. PYY ELISA kit içeriği	52
Tablo 4.1. VKİ Değerlerine Göre İki Gruba Ayrılan Kontrol Grubunun Demografik Verileri ile Biyokimya Sonuçları	57
Tablo 4.2. VKİ Değerlerine Göre Üç Gruba Ayrılan Vaka Grubunun Demografik Verileri ile Biyokimya Sonuçları	58
Tablo 4.3. Vaka ve Kontrol Grubunun Demografik Verileri ve Biyokimya Sonuçları	60
Tablo 4.4. Vaka Grubu Grelin, GLP-1 ve PYY Değerleri	61
Tablo 4.5. Vaka Grubu Grelin, GLP-1 ve PYY Değerleri Karşılaştırılması	62
Tablo 4.6. Obezite ve Kontrol Grubunun Korelasyon Analizi Tablosu	63
Tablo 4.7. Grelin ve VKİ gruplarındaki diğer ölçümler arasındaki ilişkinin çoklu doğrusal regresyon analizi	67
Tablo 4.8. GLP-1 ve VKİ gruplarındaki diğer ölçümler arasındaki ilişkinin çoklu doğrusal regresyon analizi	67
Tablo 4.9. PYY Grelin ve VKİ gruplarındaki diğer ölçümler arasındaki ilişkinin çoklu doğrusal regresyon analizi	68

1. GİRİŞ

Obezite prevalansı dünya genelinde endişe verici bir şekilde artmaktadır. Bu çarpıcı artış, hem koruma hem de tedavi seçeneklerinin fizibilitesi ve yönetilebilir sınırlılıklarının olduğunu göstermektedir. ¹

Obezite “insan sağlığını bozacak düzeyde vücutta aşırı yağ birikmesi” olarak tanımlanmaktadır. ² Obezite tanım ve derecelendirilmesi yaygın olarak kullanılan vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanarak elde edilen değere göre yapılmaktadır. ³

Obezitenin; diyabet,⁴ kardiyovasküler hastalıklar,^{5,6} dislipidemi,⁷ non-alkolik karaciğer sendromu,⁸ bazı kanser türleri,⁹ depresyon¹⁰ gibi birçok hastalığın ortaya çıkmasında etkili olduğu bilinmektedir. Bu komorbidite durumu mortalite ve morbidite oranlarının artmasına neden olmakla birlikte sağlık alanındaki iş yükü ve harcamaları da ciddi oranda arttırmaktadır. ¹¹

Multifaktöriyel etiyoloji ile kompleks bir gelişim gösteren obezite esasen enerji homeostazının kronik olarak pozitif yönde olmasından kaynaklanmaktadır. ¹² İştah ve enerji homeostazının sürdürülmesi merkezi sinir sistemi ve periferik organlar aracılığıyla davranışsal, endokrin ve otonomik cevapların entegre edilmesi ile sağlanmaktadır. Bu entegrasyonda grelin, PYY, GLP-1 gibi gastrointestinal (Gİ) peptitler merkez aracılı iştahın düzenlenmesinde önemli role sahiptirler. ¹³

Obezitenin mevcut tedavi yöntemlerinde (diyet değişiklikleri ve kalori kısıtlaması, fiziksel hareketin artırılması, farmakoterapi) istenilen sonuçların elde edilmesi için öncelikli hedef iştah regülasyonunun sağlanarak besin alımının azaltılmasıdır. ¹⁴ Ayrıca cerrahi tedavi sonrası GLP-1, PYY ve grelin gibi iştah hormonlarındaki değişiklikler bu tedavinin faydalı etkilerinin bir kısmını açıklamakta ve intestinal sistemin önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

Bu bilgiler doğrultusunda araştırmalar iştah ve vücut ağırlığının fizyolojik regülasyonunda etkili olan Gİ peptitler üzerine yoğunlaşmıştır. Bu araştırmada gastrointestinal iştah modülatörlerinden oreksijenik peptit grelin, anoreksijenik PYY ve GLP-1 düzeylerinin farklı vücut kitle indeksine göre değişimleri belirlenerek bu hormonların obezite ile ilişkileri incelenmiştir. Elde edilen bulgular ile obezite hem patofizyolojisinin daha iyi aydınlatılması hem de farmakolojik tedavi de hedef olarak kullanılabilmesine yönelik çalışmalara yol göstermesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite Tanımı ve Tarihçesi

İlk çağ dönemlerinde insanlar besin ihtiyaçlarını avcılık/toplayıcılık yaparak sağlamış, yaşamlarının büyük bölümünde açlık ve yetersiz beslenme ile mücadele etmiştir. Ortaçağ dönemlerinde aşırı kilo, yaşamı ve gücü temsil etmiş aynı zamanda tanrıçalar genellikle kilolu kişilerden seçilmiştir. ¹⁵ Rönesans döneminde ise yine aşırı kilo zenginliğin, kudretin, ihtişamın ve güzelliğin simgesi olarak görülmüştür. On altıncı yüzyıldan itibaren kilonun sağlığa olan olumsuz etkileri fark edilerek araştırmalara konu olmuş ve on sekizinci yüzyılda literatür kayıtlarına girmiştir. ¹⁶

Hipokrat “Ani ölüm zayıflara kıyasla şişmanlarda daha sık görülür” diyerek obezitenin insan sağlığı için önemli bir risk olduğunu yüzyıllar önce eserinde belirtmiştir (Hippocrates M.Ö. 410). Tarihsel süreç içerisinde obezite ve aşırı kilo, bireylerde gelişen kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar sonucunda tedavi edilmesi gereken bir risk faktörü olarak algılanmıştır. 20. yüzyılda endüstri devrimi ile yaygınlığı artan obezite insanlık için çözülmesi zor bir hastalık haline gelmiştir. ¹⁷

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından obezite 1997’de ilk kez “küresel bir epidemi”olarak görülmüş "Sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi" olarak tanımlanmıştır. ¹⁸ Ek olarak obezite anatomi ve fizyolojiyi değiştiren, kronik düşük dereceli bir inflamasyonla seyreden, metabolik, biyomekanik ve psikososyal sağlık sorunlarına zemin hazırlayan bir beslenme bozukluğu olarak görülmektedir. ¹⁹

2.2. Obezitenin Epidemiyolojisi

2.2.1. Dünyada Obezite

Aşırı kilo ve obezite prevalansı son yirmi yılda dünya genelinde endişe verici bir şekilde artmış ve artmaya devam etmektedir. ¹² 21. yüzyılın küresel salgını olarak tabir

edilen obeziteden yaklaşık olarak 2 milyardan fazla kilolu ve 650 milyon obez insan muzdariptir.²⁰ Obezite prevalansı genellikle yaşlılarda ve kadınlarda daha fazla olmasına rağmen, coğrafi yerleşim, etnik köken veya sosyo ekonomik durumdan bağımsız olarak her yaşta ve her iki cinsiyette artmıştır.²¹ Aşırı kilo ve obezite prevalansı, gelişmiş ülkelerde yaklaşık % 25 oranındayken gelişmekte olan ülkelerde bu oran yaklaşık %13 olarak tespit edilmiştir. Ekonomik bakımdan düşük gelir seviyesine sahip olan ülkelerde, obezite genellikle sosyo ekonomik düzeyi nispeten yüksek ve kentsel çevrelerde yaşayan orta yaş grubu (özellikle kadınlar) arasında daha yaygın olduğu görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde ise obezite toplumun tüm yaş ve cinsiyet gruplarını etkilemektedir.²²

Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Risk Faktörleri İşbirliği Grubu (Non Communicable Diseases Risk Factor Collaboration: NCD-RisC) çalışmalarında dünya genelinde yetişkin bireylerde obezite prevalansı, 1975 yılında erkeklerde %3,2 ve kadınlarda %6,4 iken; 2018 yılında sırasıyla %10,8 ve %14,8'e yükselmiştir. Bu bulgulardan obezitenin ve aşırı kilolu olma durumunun 1975-2018 yılları arasında kadınlarda iki kat erkeklerde üç kat arttığı anlaşılmaktadır. Mevcut eğilimlerin devam etmesi durumunda 2030 yılına kadar dünya nüfusunun% 57,8'inin aşırı kilolu veya obez olabileceği ileri sürülmektedir.

19

2.2.2.Türkiye'de Obezite

Ülkemizde yetişkin bireylerdeki obezite prevalansı, son yirmi yılda %30'luk artış göstererek kritik seviyeye ulaşmıştır. Kadınlar erkeklere göre, sosyoekonomik durumu yüksek olanlar düşük sosyo ekonomik duruma olanlara göre ve yetişkinler çocuklara göre daha yüksek bir obezite prevalansı ile öne çıkmaktadır. 2022 yılı DSÖ verileri Türkiye'de 8 milyon obez olduğu ve %40 oran ile Avrupa'da obezitenin en sık görüldüğü ülke olduğunu bildirmektedir.²²

Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD)'nün 2017 raporunda, 2015 yılında 20-79 yaş aralığındaki yetişkinlerde 34 ülkenin ortalama obezite ve fazla kiloluluk prevalansı sırasıyla %19,4 ve %34,5 iken, Türkiye’de %22,3 ve %33,1 olduğu bildirilmiştir. Obezite prevalansının Türkiye’de 1997-98 yıllarında 540 birimde gerçekleştirilen, 20 yaş ve üstü 24788 kişinin incelendiği Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışmasında (TURDEP-I), %22,3 oranıyla obez (kadın %30, erkek %13) olduğu saptanmıştır. ²⁰

TURDEP-II aracılığıyla iki yıl sonra aynı birimlere başvuran 26500 yetişkinin katılımıyla yürütülen çalışma verileri sonucunda; obezite sıklığının %31,2’ye yükseldiği (kadınlarda %44,2, erkeklerde %27,3) tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda obezitenin kadınlarda erkeklere göre daha yaygın olarak görüldüğü gözlenmiştir. TURDEP-I ve TURDEP-II çalışmaları arasında geçen sürede obezite prevalansı %44 artış göstermektedir. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2014 15 yaş ve üzeri bireylerin verilerine göre; obezite görülme sıklığı kadınlarda %24,5, erkeklerde %15,3 ve toplamda %19.9 olarak bildirilmiştir. Aynı kurum tarafından 2008 yılından itibaren her iki yılda bir yayımlanan verilere göre ise; 2008 yılından 2014 yılına obezitenin %31.1 artış gösterdiği açıklanmıştır. ²³

Bu veriler sonucunda çocukluk çağında obezliğin hızla arttığı, kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha yüksek olduğu varılmıştır. Ülkemizdeki obezite riski göz önüne alınarak ulusal acil eylem planları yapılmış ve Sağlık Bakanlığı tarafından, “Türkiye Obeziteyle Mücadele Eylem Planı” kapsamında, 80 civarında obezite merkezi ile Türkiye Obezite Araştırma Derneği ve Avrupa Obezite Derneği işbirliğiyle de 9 adet araştırma merkezi kurulmuştur. ²⁴

2.3. Obezitenin Etiyolojisi

Obezite başlangıçta bireylerde estetik kaygılar sebebiyle psikososyal problemlere bunun yanı sıra aşırı terleme, aktivite intoleransı, solunum ve uyku problemleri, cilt problemleri, eklem ve iskelet ağrıları gibi birçok sekonder hastalığa neden olmaktadır.²⁵ Genetik, fizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, çevresel ve sosyo kültürel dahil olmak üzere multifaktöriyel etyolojiye sahip obezite, kompleks bir gelişim göstermektedir.²⁴ Etiyolojide öne çıkan çevresel faktörlerden aşırı ve sağlıksız beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite yetersizliği enerji homeostazının kronik olarak pozitif yönde olmasına neden olmaktadır.²⁵

Merkezi sinir sistemi ve periferik organlar aracılığıyla sürdürülen enerji homeostazının nöroendokrin kontrolünde grelin, GLP-1 ve PYY önemli iştah modülatörlerindendir.²⁶ Bu sinyaller iştah ve vücut ağırlığı kontrolünü sağlayarak besin alımını düzenlemektedir. Bu doğrultuda tez çalışmamızda farklı VKİ değerlerine sahip örneklem grubumuzdaki kişilerin grelin, PYY ve GLP-1 seviyeleri belirlenecektir.

2.3.1.Genetik faktörler

Bireylerin kilolu olma veya kilo almaya yatkın olmasında kalıtım önemli bir faktördür. Normal vücut ağırlığına sahip ebeveynlerin çocuklarında obezite gelişme olasılığı, obez ebeveynlerin çocuğuna göre daha düşük oranlarda olduğu belirlenmiştir.²⁷ Yapılan aile ve ikiz çalışmalarında ise vücut yağ kütlesinin yaklaşık %50 oranında genetik olarak aktarıldığı gösterilmiştir.²⁸

Moleküler düzeyde yürütülen genom çapında ilişkilendirme çalışmalar (GWAS) insan genomunda yaklaşık 127 bölgenin obezitenin gelişiminden sorumlu olduğunu bildirmiştir. GWAS bulgularıyla tanımlanan obeziteye duyarlı ilk bölge yağlı kitle obezitesi ile ilişkili (FTO) gendir.²⁹ Obezitenin genetik ile ilişkisi iki grupta incelenmektedir. İlk grubun en iyi tanımlanmış olanları Prader – Willi, frajil X, Single

minded-1 eksikliği, Bardet – Biedl, Cohen ve Albright'ın Herediter Osteodistrofi sendromlarıdır ve herhangi bir sendromla ortaya çıkarak gelişimsel gecikmeli obezite ile ilişkilidir. İkinci grup sendromik olmayan obezite formu monojenik ve polijenik obezite olarak iki farklı şekilde ortaya çıkmaktadır.

Monojenik obezite tek bir gen mutasyonu sonucunda oluşur nadiren görülür ve çocukluk çağında başlayıp, şiddetli olgulara sebep olan tiptir. Monojenik obeziteye yol açan gen mutasyonları; Pro-opiomelanokortin (POMC), leptin ve leptin reseptör, nöropeptit-Y (NPY), grelin reseptör, melanocortin 3 reseptörü (MC3R), melanocortin 4 reseptörü (MC4R) gen mutasyonları olarak sıralanabilir. ³⁰ Bu mutasyonlar arasında ilk olarak 1998 yılında şekil-değiştirici mutasyon olarak tanımlanan MC4R mutasyonları en sık görülen mutasyondur.

Sendromik olmayan poligenik obezite ise yaygın görülen obezite olarak bilinir ve bireyler arasında farklılık göstermektedir. β 3-adrenerjik reseptör gen ailesi mutasyonları, uncoupling proteins gen ailesi mutasyonları ve SLC6A14 gen mutasyonları ise poligenik obezite formunda bulunmaktadır. ³¹

2.3.2. Çevresel faktörler

Obezogenik çevre olarak tanımlanan beslenme alışkanlığı, fiziksel aktivite, sosyal normlar, çevresel girdiler obezite ile bağlantılı genlerde metilasyon/asetilasyon gibi epigenetik değişiklikler oluşturarak obezite riskini güçlü bir şekilde modüle etmektedir. Yaşam tarzının bir parçası olan bu faktörler çoğunlukla yaşanılan yerin coğrafyası, iklimi, tarımsal imkanı, kültürel farklılıkları, inanç ve tutumu, sosyo ekonomik şartların etkisiyle şekillenmektedir. ³²

İnsanların günlük enerji ihtiyacı yaşa, çalışma ortamına, genetik ve fizyolojik özelliklere ve sağlık durumuna göre değişen dinamik bir süreçtir. İlk çağ insanların avcılık ve toplayıcılık yaparak temel ihtiyaçlarını karşılamak için harcamış olduğu enerji

miktarı düşünöldüğünde, günümü insanının ihtiyaç duyduğu enerji miktarı oldukça düşüktür. Özellikle son yüzyılda teknolojik alandaki gelişmeler günlük hayatımızı kolaylaştırmakla birlikte, hareketlerimizi önemli ölçüde sınırlandırmıştır. Aynı zamanda gıda sistemlerinin küreselleşmesi kolay erişilebilir, işlenmiş, enerji içeriğı zengin gıdaların üretimi ve tüketimi yaygın hale gelmiştir. Bunun sonucunda tüketilen besinlerin tür ve miktarı, öğün sayısı, pişirme teknikleri gibi toplumsal tüketim alışkanlıkları ve davranışları değişmiştir. ²⁵

Ayrıca teknolojik gelişmeler bireylerin günlük işlerini daha az efor harcayarak yapmalarını mümkün hale getirerek fiziksel hareketsizliğe zemin hazırlamaktadır. Yetersiz fiziksel aktivite her yıl yaklaşık 3,2 milyon bireyin ölümünden sorumlu tutulmaktadır. ³³

Sağlık araştırması kapsamında yürütölen çalışmada 6 yıl boyunca takip edilen 50.000 orta yaşlı kadının; günlük 2 saat ekran karşısında olanların obez olma riskinin %23 daha yüksek olduğu ve bu bireylerde diyabet gelişme riskinin de %14 daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. ¹⁹

Fiziksel aktivite yetersizliğinin yaygın olarak ABD ve Doğı Akdeniz Bölgelerinde göröldüğü bildirilmiştir. Modern çağın yaşam tarzı olarak adlandırılan bu yaşam biçimi; fiziksel hareketsizlik ile birlikte sıklıkla yüksek enerjili besinlerin tüketilmesi alınan ve harcanan enerji açısından bir dengesizlik oluşturarak obezite konusunda sürecin kontrolden çıkmasına neden olmaktadır. ¹⁸

2.3.3. Hormonal Faktörler

Endojen kaynaklı obezite çoğunlukla hormonal bir bozukluğı bağı olarak gelişmektedir. Enerji homeostazı üzerinde etkili hormonların yetersiz/aşırı salgılanması endokrin bozukluklara ve dolayısıyla metabolik hastalıklara sebep olmaktadır. ³⁴

Metabolizma üzerinde önemli etkileri bulunan ve akla ilk gelen hormon insülin dir. İnsülin bazal metabolizmayı azaltarak, hiperglisemiye bağı lı enerji ihtiyacındaki artışı düzenleyen bir hormondur. İnsülinoma, hiperinsülinizm gibi insülin düzeylerindeki bozukluklar obeziteye sebep olmaktadır. Tiroid hormon düzeyleri ile dinlenme enerji harcaması doğru orantılıdır. Hipotiroidizmde tiroid hormon seviyeleri azalarak kilo almaya yol açmaktadır. ³⁵ Kortizol yüksekliği ile karakterize cushing hastalığı da obeziteye neden olmaktadır.

Bu bozuklukların yanı sıra mauiac sendromu, büyüme hormonu eksikliği, polikistik over sendromu, psödohipoparatiroidizm ve hipogonadal sendromlar gibi bazı hormonal bozukluklar da obezite ile ilişkilendirilmektedir. ¹⁴

2.3.4. Beyin Bağırsak Aksı

Obezite gelişiminde önemli rolü bulunan beyin bağırsak aksı; merkezi ve enterik sinir sistemi arasında çift yönlü, dinamik, nöroendokrin bir eksendir. Hipotalamus bu eksende santral ve periferik biyosinyalleri entegre ederek iştah ve enerji regülasyonunu sağlayan ana koordinatördür. ³⁶

Beyin ve gastrointestinal arasındaki iletişim vagal afferent nöronlar, gastrointestinal nöropeptidler ve sitokinler aracılığıyla kontrol edilmektedir. Gastrointestinal sistem, sempatik ve parasempatik dallarının visseral afferent sinir lifleri ile oluşan nöronal sinyalleri beyne iletilir. Fakat santral ve periferik sistemde sinyal üretme veya bu sinyallerin yorumlanmasındaki işlev bozukluğu obezite ve aşırı kilo gelişimine yol açmaktadır. ³⁷ Normal vücut ağırlığına sahip kişilere kıyasla obez bireylerde azalan doyumluk hissi, gastrik volümün yükselmesi ve besinlerin intestinal geçişin hızlı oluşu obeziteye zemin hazırlamaktadır. Aşırı kilo ve obezitede artan vücut kitle indeksine nazaran açlık hormonu grelin seviyelerinin azalması obezitede bozulan enerji dengesini kompanse etmek için koruyucu bir mekanizma olarak yorumlanmıştır. ³⁸

2.3.5. Bağırsak Mikrobiyotası

Mikrobiyota gastrointestinal kanalda yaşayan mikroorganizmalar topluluğudur ve çeşitli metabolitler üreterek konakçının metabolik, yapısal ve koruyucu birçok fizyolojik fonksiyonuna katkı sağlamaktadır. Özellikle mikrobiyata tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) mikrobiyota konakçı etkileşiminin en iyi bilinen araçlarından biridir.³⁹

SCFA kolonda L hücrelerinden GLP-1 ve PYY' i aktive ederek iştah ve vücut ağırlığı regülasyonunda aktif rol oynamaktadırlar. Fakat mikrobiyota kompozisyonundaki değişiklikler obezite ve yeme bozuklukları gibi metabolik bozukluklara yol açmaktadır.⁴⁰

Yapılan araştırmalarda obez bireylerde normal vücut ağırlığına sahip bireylere kıyasla değişmiş bir bağırsak mikrobiyota olduğunu doğrulamaktadır.⁴¹ Disbiyozis olarak isimlendirilen mikrobiyota çeşitliliğinin azalması sonucunda bağırsak geçirgenliğinde artış meydana gelerek bakteriyel endotoksinlerin ve dolaşımdaki lipopolisakkaritlerin Emilimi artmaktadır. Bu durum düşük dereceli inflamasyon bağışıklık yanıtını aktive ederek obezite gelişimini tetiklemektedir.⁴¹

2.3.6. İlaç Kullanımı

Enerji metabolizması üzerinde olumsuz etkileri bulunan antidiyabetikler, antihipertansifler, antidepresanlar, antipsikotikler, antiepileptikler, kontraseptifler, antiretroviral, antiromatizmal ve antihistaminikler kilo alımına neden olmaktadır.⁴²

2.4. Obezitenin Patofizyolojisi

Canlılığının devam edebilmesi, büyüme ve gelişmenin sürdürülmesi, sağlığın devamlılığı ve geliştirilmesi için vücudun ihtiyacı olan besin öğelerinden yeterli ve dengeli olarak alınması gerekmektedir. Beslenme; intrauterin dönemden hayatın sonuna kadar devam eden yaşamsal fonksiyonların sürdürülmesi için gerekli fizyolojik bir ihtiyaçtır. Tüketilen besin maddelerinden elde edilen enerji bazal metabolizma,

termogenez ve fiziksel aktivite sırasında harcanmaktadır.⁴³ Vücuda alınan ve harcanan enerji arasındaki denge enerji homeostazı, koordineli olarak homeostatik düzenlenen dinamik bir süreçtir. Bu süreçte enerji dengesinin bir bileşenindeki bozulmalarda, biyolojik ve / veya davranışsal telafi edici sistemler devreye girmektedir.⁴⁴ Bir başka deyişle biyolojik ortam ve çevresel faktörler sıkı bir etkileşim içerisinde olan bu süreç, oto-düzenleyici veya telafi edici tepkiler ile vücut ağırlığındaki bozulmaları minimize etmektedir. Birey harcadığından daha fazla enerji aldığında pozitif enerji dengesi gelişmekte ve enerjinin % 60-80'i yüksek enerjili moleküller (trigliseridler) olarak adipositlerde depo edilmektedir. Geri kalanı glikojen olarak depolanmakta, proteinlerin biyosentezi için kullanılmakta veya termogenez sırasında kaybolmaktadır.⁴⁴ Adipositlerde yüksek enerjili moleküller olarak depo edilen aşırı enerji adipoz dokunun büyümesine (hipertrofi) ilerleyen olgularda kas, karaciğer, pankreas gibi dokularda disfonksiyonel ektopik yağ depolanmasına (hiperplazi) neden olmaktadır. Yapısal ve fonksiyonel değişiklikliğe uğrayan adipoz doku da obezite patofizyolojisinde etkin rol oynamaktadır.⁴⁴

2.5. Obezite Değerlendirme ve Ölçüm Yöntemleri

Obezite tanı ve derecelendirmesinde antropometrik ve radyolojik temelli yöntemler bulunmaktadır. Pratikte vücuttaki yağ yüzdesini tespit etmek zor olduğundan antropometrik yöntemler arasında yer alan VKİ yaygın olarak kullanılmaktadır.⁴⁵

2.5.1. Vücut Kitle İndeksi

Quetelet tarafından 1835 yılında tanımlanan VKİ kişinin kütlesinin (kilogram olarak) boyunun (santimetre cinsinden) karesine bölünmesiyle hesaplanmaktadır.¹⁹ VKİ doğruluk oranının yüksek olması, kolay uygulanması ve daha az maliyetli olması sebebiyle klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat yağ ve yağsız vücut kütlesinin spesifik dağılımını ayırt etmeyen, vücuttaki yağ dağılımı hakkında bilgi vermeyen bir tanı

aracıdır. Bazı fizyolojik durumlarda VKİ ölçüm duyarlılığı değişeceğinden tanı için yeterli olmayabilir. Bu gibi durumlarda obezite tanımlanmasında VKİ ve bel çevresinin birlikte kullanılması önerilmektedir. VKİ yetişkin ve adolesanlara göre vücut ağırlığı dereceleri Tablo 2. 1’de gösterilmiştir. ⁴⁵

Tablo 2.1. Yetişkinler, çocuklar ve adolesanlarda vücut kitle indeksine göre değerlendirme

Gruplar	Yetişkinler (VKİ, kg/m ²)	Çocuk ve Adolesanlar VKİ-Z skoru (SD)	Çocuk ve Adolesanlar VKİ-persantil
Zayıf	<18,50	<-2.00 SD	<%5
Normal	18,5 – 24,99	-2.00 – 1.00 SD	≥%5 ile <%85 arasında
Fazla kilolu	25,00 - 29,99	1.01 – 2.00 SD	≥ %85 ile <%95 arasında
Obez	≥30,00	>2.00 SD	≥ %95
Hafif obez	30,00 - 34,99	–	95. persantile karşılık gelen VKİ’nin %100- 120’si
Orta derecede obez	35,00 - 39,99	–	95 persantile karşılık gelen VKİ’nin % 120- 140’ı
Morbid obez	40,00 – 49,99	–	95 persantile karşılık gelen VKİ’nin >%140’ı
Süper obez	≥50,00	–	

VKİ: Vücut kitle indeksi, SD: standart deviasyon

Bireylerin hesaplanan VKİ değerinden cinsiyete göre vücuttaki toplam yağ oranı belirlenmektedir. Bu formüller;

Erkeklerde; $[1,33 \times \text{VKİ (kg/m}^2)] + [0,236 \times \text{Yaş(yıl)}] - 20,2$

Kadınlarda; $[1,21 \times \text{VKİ (kg/m}^2)] + [0,262 \times \text{Yaş(yıl)}] - 6,7$ şeklindedir.

2.5.2.Bel-Kalça Çevresi

Vücutta abdominal bölgedeki yağ dağılımı ile ilgili önemli ve pratik bir gösterge olarak kullanılan antropometrik ölçüm yöntemidir. Ölçüm kaburga alt sınır ve pelvis üst sınır arasındaki orta noktadan superior iliak kristalar hizasından yapılmaktadır. Bu yöntem için ülkemizde kullanılması önerilen bel çevresi değerleri:

Kadınlarda; fazla kilolu >80 cm, obez >90 cm

Erkeklerde; fazla kilolu >90 cm, obez >100 cm olarak belirlenmiştir. ^{19,45}

2.5.3.Vücut Yağ Oranı (VYO)

Antropometrik ölçümlerin dışında yer alan radyolojik temelli teknikler vücuttaki toplam yağ miktarının belirlenmesinde kullanılan daha net ölçümlerdir. Bu tekniklerin zaman alıcı ve pahalı olmasının yanı sıra tüm yaş gruplarına uygulamanın mümkün olmaması yöntemleri sınırlandırmaktadır. Yöntemler dansitometri, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT), biyoelektriksel impedans analizi (BIA), döteryum oksit (D2O), dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) ve biyoelektriksel impedans olarak sıralanabilir. ¹⁸

2.6. Obezitenin Sağlık Üzerine Etkileri

Obezite prevalansının artması buna bağlı sekonder hastalıkların yaygın ve erken yaşlarda görülmesine yol açmıştır. Obezitede periferik dokulardan salgılanan sinyal moleküllerindeki değişim vücutta lokal ve sistemik birçok sağlık problemini de beraberinde getirmektedir. ¹³ Bu durum artmış mortalite oranlarının yanı sıra komorbiditeye bağlı sağlık alanındaki iş yükü ve harcamaları ciddi düzeyde artırmaktadır. Obezite ve aşırı kilonun erken tanınması ve gerekli tedavi seçeneklerinin uygulanması ile yüksek morbidite/mortalite sınırlandırılabilir. Bununla birlikte bireylerin sağlıklı

kaldığı dönemler ve yaşam kaliteleri korunmakla birlikte hastalıkların gelişimi geciktirilebilir.¹⁴

2.6.1. Tip 2 Diyabet

Diyabet, obezite ile ortak risk faktörleri ve komorbiditeleri paylaşan yaygın görülen metabolik bozukluktur. Tip 2 diyabet vakalarının büyük bir çoğunluğunun etiyolojisinde obezitenin etkin rol oynadığı, kilo kaybının ise diyabet riskini azalttığı bilinmektedir.⁴ Obezite hipertrofik adipoz dokuda proinflamatuvar ve insülin direncini yol açan (TNF- α , rezistin, İnterlökin-6, yağ asidi bağlayan protein 4) moleküllerin üretimi artarken antienflamatuvar ve insülin duyarlılığını arttıran molekülün (adiponektin) salgılanması azalmaktadır. Bununla birlikte dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeylerinin artması insülin sensitifliğinin ve insülin sekresyonunun azalmasına sebep olmaktadır.⁴⁶ İnsülin direnci ile başlayan metabolik disfonksiyon, hiperinsülinemi ve anormal karbonhidrat/lipit metabolizması ile devam etmektedir. Karbonhidrat metabolizmasının bozulmasını takiben patolojik süreç prediyabet ve diyabet şeklinde ilerlemektedir. Aşırı kilo ve obezite durumunda glukozillenmiş hemoglobin (HbA1c) ve açlık kan şekeri seviyelerinin belirli aralıklarla periyodik olarak takip edilmesi sürecin kontrol edilmesi için önem arz etmektedir.⁶

2.6.2. Kardiyovasküler Hastalıklar

Klinik ve epidemiyolojik araştırmalar, obeziteyi koroner kalp hastalığı, inme, kalp yetmezliği, hipertansiyon, atriyal fibrilasyon olmak üzere geniş bir kardiyovasküler hastalık yelpazeşiyle ilişkilendirmiştir. Kardiyovasküler hastalıklar için önlenabilir bir risk faktörü olan obezite direkt veya indirekt olarak hastalığın morbidite ve mortalitesini artırabilir.⁵ Vücut yağ miktarının artması ile paralel olarak adipoz dokudan salgılanan İnterlökin-6 (IL-6) üretiminin artması dolaşımda yüksek IL-6 seviyelerine neden olmaktadır. Bu durum ateroskleroz ve koroner arter hastalıklarına yol açmaktadır. IL-6,

aynı zamanda C-reaktif protein (CRP) üretiminin önemli uyarandır. Yapılan araştırma sonucunda kronik olarak 1 mg/L düzeyinde çıkan CRP seviyeleri bel çevresi ve VKİ değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca vücut ağırlığında on kg'lık bir artışın sistolik kan basıncında 3 mmHg, diyastolik kan basıncında ise 2,3 mmHg artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Bu durum koroner arter hastalığı riskini %12, inme riskini ise %24 arttırdığı çalışma sonucunda bildirilmiştir. ⁶

2.6.3. Dislipidemi

Obez bireylerde görülen lipid parametrelerindeki anormallikler yaygın görülen metabolik bozukluktur. İnsülin direnci/hiperinsülinemi, obezitede dislipidemi gelişmesinde temel faktördür. Bununla birlikte VKİ oranları ile pozitif korelasyon gösteren serum TNF- α seviyeleri artmış serbest yağ asidi salınımına neden olarak aterojenik dislipidemiye yol açmaktadır. ⁷ Lipid anormallikleri çoğunlukla azalan yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) konsantrasyonları ve yüksek trigliserit konsantrasyonları şeklindedir. HDL seviyelerindeki düşüklük trigliserit (TG) artışı ile ilişkilidir. Serum trigliseritlerindeki artış, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) partiküllerinin hepatik üretiminin artmasından ve trigliseritten zengin lipoproteinlerin klirensindeki azalmadan kaynaklanmaktadır. Ayrıca serum lipoprotein lipaz aktivitesi azalarak serum trigliserid, total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyini artırmaktadır. Karaciğerde artan lipoprotein lipaz aktivitesi HDL yıkımı hızlanarak HDL düzeylerini düşürmekle birlikte insülin direncine bağlı hepatik trigliserid yapımını artırmaktadır. Özellikle ergenlik döneminden sonra ilerleyici kilo artışı görülen bireylerin dislipidemi açısından tarama programlarına alınması önerilmektedir. ⁴⁷

2.6.4. Non-alkolik karaciğer sendromu

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) etiyolojisinde yer alan genetik ve bazı metabolik bozuklukların yanı sıra obezitede potansiyel bir risk faktörüdür. Obez

bireylerde oluşan insülin direnci ve inflamasyon durumu karaciğerde lipid birikimine yol açarak NAYKH neden olmaktadır.⁸ Bununla birlikte inflamasyon durumunda salınan inflamatuvar sitokinler ve immünmodülatörler hepatosit nekrozuna ve ilerledikçe fibrozis ile sonuçlanmaktadır. NAYKH ve obezite arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma sonucunda obez olgularda NAYKH ortaya çıkma riskinin 3,5 kat fazla olduğu belirlenmiştir. Çalışma sonucunda obezite derecesi arttıkça NAYKH riskinin arttığı saptanmıştır.⁴⁸

2.6.5. Kanser

VKİ deki her %5'lik artış obeziteye bağlı kanser vakalarındaki mortalite riskini %10 artırmaktadır. Aşırı kilo ve obeziteye bağlı kanserler, tüm kanserler türlerinin %40'ından sorumlu tutulmaktadır. Dünya çapında obezite ile ilişkili kanser vakalarında en dikkat çekici artış endometrial, yumurtalık ve postmenopozal meme kanserlerinde olmuştur. Bunun dışında obeziteye bağlı olarak gelişen özofagus, mide, kolorektal, tiroit, renal ve pankreas adenokarsinomları yaygın görülen diğer kanser türleridir.⁹ Obezite ve kanser patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Fakat adipoz dokunun nörohumoral ve immün sistem fonksiyonlarındaki değişiklik sonucunda oluşan inflamasyon, gonadal hormonların seviyelerinde artış ve adipokinlerin sekresyonundaki değişim; tümör oluşumu, büyümesi ve metastazına neden olduğu tahmin edilmektedir.⁴⁹

2.6.6. Solunum

Solunum problemlerinin görülme sıklığı ve şiddeti obezite derecesi ile yakından ilişkilidir. Karın ve göğüs boşluğu ile mediastinal bölgesinde biriken aşırı yağ akciğer ve göğüs duvarının fonksiyonlarını kısıtlamaktadır. Plevral basıncın artması, fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalmasına ve sonuç olarak dispne ve ortopneye sebep olmaktadır.

⁵⁰ Ayrıca vücut ağırlığında %10 artış olması, apne/hipopne indeksinde %30'luk bir artışa neden olmaktadır. Bunlara ilaveten obezite hipoventilasyon sendromu, obstrüktif uyku apne sendromu, astım, pulmoner hipertansiyon, pnömoni gibi hastalıklar içinde önemli

bir risk faktörüdür. VKİ'nin $>29 \text{ kg/m}^2$ olması obstrüktif uyku apne sendromu riskini 10 kat arttırdığı yapılan çalışma sonucunda bildirilmiştir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile obezite arasında pozitif korelasyon olduğu çalışma sonucunda belirlenmiştir. ¹⁹

2.6.7. Depresyon ve Anksiyete Bozuklukları

Aşırı kilo ve obezitenin fiziksel sonuçlarının yanı sıra olumsuz psikolojik etkileri de bulunmaktadır. Obezite depresyon, duygusal ve davranışsal bozukluklar, düşük benlik saygısı, motivasyonel bozukluklar, yeme bozuklukları, bozulmuş beden imajı ve düşük yaşam kalitesi gibi çeşitli psikolojik sonuçlara yol açmaktadır. Bunun dışında obezitede oluşan kronik inflamasyon hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı aktive ederek depresif davranışları tetiklemektedir. ⁵¹ National Health and Nutrition Examination Survey verilerine göre depresif erişkinlerin %43'ü obez olduğu tespit edilmiş ve major depresyon ve duygu durum bozukluklarının obezite ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca anksiyete ve depresyonu olan aşırı kilolu/obez hastaların vücut kitle indeksleri anlamlı olarak daha yüksek olarak belirlenmiştir. ¹⁹

2.7. Obezite Tedavi Yöntemleri

Çağdaş sağlık sistemleri kapsamında obezite ile mücadele günümüzde öne çıkan toplum sağlığı hedeflerinden biridir. Multifaktöriyel etiyoloji ile kompleks gelişim göstermesi tedavinin de güç ve karmaşık olmasına neden olmaktadır. Obezite ve obezite kaynaklı ikincil hastalıkların önlenmesi uygun tedavi seçenekleri ile sağlanabilmektedir.

52

Multidisipliner yaklaşım ile başarılı bir tedavi için risk faktörlerinin belirlenmesi gerekmektedir. Obezite yönetiminde amaç sadece kilo vermek değil, aynı zamanda kilo artışına neden olan etkenlerden uzaklaşıp yaşam tarzını kalıcı olarak değiştirmektir. ¹⁴

Ayrıca tedavinin yürütülmesinde bireyin motivasyonu, kararlılığı ve etkin katılımı uzun ve süreklilik gerektiren bu süreçte kilit rol oynamaktadır. Bu doğrultuda tedavi

seçeneklerinin uygulanabilir ve gerçekçi olması önemlidir. Obezitede uygulanan tedavi yöntemleri beş ana başlık altında toplanmaktadır. Tıbbi beslenme, fiziksel hareketin artırılması, psikoterapi, farmakoterapi ve cerrahidir. Obezite tedavisinde vücut ağırlığının altı aylık dönemde %10 azalması, obezite ile ilişkili sağlık problemlerinin ortaya çıkmasını önlemektedir. Yaşam tarzı değişikliği yoluyla kilo kaybı, bu hastalıkları tedavi etmek veya önlemek için öncelikli önerilen tedavi seçeneklerindendir. Tıbbi tedavi altına alınan obezlerde ilk üç aylık bir program sonrası genellikle %5-10 üzerinde bir kilo kaybı başarılı sayılmaktadır. Eğer bu süre içinde %5’den az bir kilo kaybı sağlanamamışsa uygulanan tedavi yönteminin gözden geçirilmesi gerekmektedir.¹⁹

2.7.1.Tıbbi Beslenme Tedavisi

Obezitenin mevcut tedavi yöntemlerinde (diyet değişiklikleri ve kalori kısıtlaması, fiziksel hareketin artırılması, farmakoterapi ve cerrahi tedavi) istenilen sonuçların elde edilmesi için öncelikli hedef iştah regülasyonunun sağlanarak besin alımının azaltılmasıdır.¹³ Tıbbi beslenme tedavisinde; yanlış beslenme alışkanlıklarının, doğru beslenme alışkanlıkları ile değiştirilip yaşam boyu devam etmesi ve hedeflenen vücut ağırlığına ulaşıldığında bunun sürdürülmesi amaçlanmaktadır. Hazırlanan diyet programı bireyin yaşı, cinsiyeti, fizyolojik durumu, günlük enerji ve besin öğeleri gereksinimleri göz önünde bulundurularak hesaplanmalıdır. Alınan kalori miktarı günlük enerji ihtiyacını karşılarken haftada 500-1000 g arasında sağlıklı kilo kaybı sağlayacak şekilde azaltılmalıdır. Hedeflenen ideal vücut ağırlığı belirlendikten sonra kilo verme gerçekçi ve kabul edilebilir olmalıdır.¹⁹ Bununla birlikte çok düşük kalorili, tek tip besin tüketimine dayalı, bilimsel olmayan ve popüler diyetlerin uygulanması sağlığı tehdit edici hızlı kilo kaybına neden olabileceğinden kaçınılmalıdır. İdeal kilo ulaşmak için tüketilen kalori miktarının azaltılması ve mevcut kilonun sürdürülmesi sağlıklı beslenme ile mümkündür.

2.7.2. Egzersiz Tedavisi

Obezite yönetiminin köşe taşlarından biri olan fiziksel aktivite tüm vücut hareketlerine verilen genel tabirdir. Düzenli fiziksel aktivite kilo problemi olsun olmasın her bireyde zindeliğe ve vücut ağırlığının korunmasına yardımcı olurken kardiyovasküler risk faktörleri üzerine de olumlu etkisi bulunmaktadır. ¹⁴ Egzersizin bir diğer rolü de insülin direncini, dislipidemi, diyabet gibi birçok komorbiditenin ortaya çıkma riskini azaltmasıdır. Tedavi amaçlı uygulandığında negatif enerji dengesi oluşturarak kilo ve yağ kaybı sağlamaktadır. Egzersiz diyet tedavisine kıyasla visceral yağ oranında kayda değer azalma sağlayarak vücuttaki kas kütle kaybını önlemektedir. ¹⁹ Bireysel hazırlanan egzersiz programlarında fiziksel aktivitenin tipi, süresi ve yoğunluğu kişinin yaşı, cinsiyeti, yaşam koşulları, tercihlerine göre değerlendirilerek program oluşturulmalıdır. Tedavi sürecinde obezin fizyolojik sağlığının hangi egzersizler için uygun olduğu ve egzersiz yapmasını kısıtlayıcı hastalıklarının olup olmadığı sorgulanmalıdır. Aşırı kilo nedeniyle diz ve kalça eklemlerinde artan basınç egzersiz hızı arttıkça ekleme aşırı yüklenmeyi daha da belirgin hale getireceğinden kısa süreli düşük etkili egzersizler kademeli olarak artarak devam etmelidir. ⁵⁴

2.7.3. Bilişsel Davranışçı Terapi

Obezite fiziksel sağlık problemlerinin yanı sıra psikososyal sorunlara da yol açtığından tedavisinde çok yönlü bir yaklaşım ile yapılması gerekmektedir. Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT) tedavi sürecinin her evresinde kullanılabilen oldukça etkili bir yöntemdir. Başarılı ve sürdürülebilir BDT programına başlamadan önce hastanın fizyolojik, psikolojik ve sosyo kültürel durumu, sekonder hastalıkları ve kilo artışına neden olabilecek ilaç kullanımı, yaşadığı çevrenin koşulları, obezitenin gelişim öyküsü gibi pek çok faktör detaylı olarak sorgulanmalıdır. ¹⁴ Ayrıca bireyin bilgi ve motivasyonu düzeyi, daha önceki zayıflama girişimleri de sorgulanıp değerlendirilmelidir. Tedavide

enerji alımı ve enerji tüketimi davranışında değişiklikler oluşturularak bu davranışların yaşam boyu sürdürülebilir ve yönetilebilir olması amaçlanmaktadır. Bu amaçla bireyden kendini izleme, hedef belirleme, dürtü kontrolü, davranışsal yerine koyma ve pozitif pekiştirme gibi bazı kazanımlar beklenmektedir. ¹⁹

2.7.4. İlaç Tedavisi

Yaşam tarzı (diyet, egzersiz) ve davranış değişikliği obezite yönetiminin temel taşları olmasına rağmen, tek başına bu yöntemlerle elde edilen kilo kaybı genellikle sınırlıdır ve sürdürülmesi zordur. ¹⁹ Yaşam tarzı değişiklikleri uygulandığı halde kilo kaybı sınırlı olan, VKİ 27-29,9 kg/m² arasında olup komorbidite durumu bulunan ve VKİ ≥ 30 kg/m² olan hastalarda ilaç tedavisi başlanmaktadır. ⁵⁵

Anti-obezite ilaçları genellikle %10'luk bir kilo kaybına neden olur ve ardından bir platoya ulaşır. Bununla birlikte uzun süreli kullanım için onaylanmış ilaç bulunmamaktadır. Dahası bu ilaçların kesilmesi hastaların çoğunda kilo almaya yol açmaktadır. Farmakolojik ajanlar genel itibarıyla santral veya periferik yolların uyarılması ile iştah baskılamakta, doyumunu ve enerji harcanmasını arttırmaktadır. ¹⁴

Orlistat ve Liraglutide ülkemizde obezite tedavisinde kullanım izni bulunan ilaçlardır. Pankreatik lipaz inhibitörü olan Orlistat aynı zamanda intestinal lipid emilimini de azaltır. GLP-1 reseptör agonisti olan Liraglutide glukagon salınımını ve gastrik boşalmayı yavaşlatarak iştahı azaltmakta, glukoza bağımlı insülin salınımını uyarmaktadır. ⁵⁶

İlaç tedavisinin ilk üç ayından sonra %3-5 kilo kaybı sağlanması bireylerde etkin olduğunu göstermektedir. Fakat mevcut ilaçlarının her yaş grubuna uygun olmaması ve uzun vadede etkinlikleri kaybetmesi tedavi yöntemini sınırlamaktadır. Bu nedenle doza bağlı kilo kaybı sağlayan, uzun vadede güvenilir olan, yan etki oluşturmeyen ve bağımlılık yapmayan farmakolojik ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır. İlaç geliştirme

sürecinde umut vadeden anorektik bağırsak hormonları PYY ve GLP-1 obezite için potansiyel terapötik moleküllerdir. ¹³

2.7.5. Cerrahi tedavi

Cerrahi yöntem obezite tedavisinde önemli ve sürdürülebilir kilo kaybı sağlayan tedavi yaklaşımı olmaya devam etmektedir. Bu tedavi yöntemi acil şekilde kilo vermesi gereken morbid obezler ile uzun tedavi süreçlerini kaldıramayacak düzeyde komplikasyon riskleri taşıyan bireylere uygulanmaktadır. Özellikle obezite ve obezite ilişkili hastalıkları önemli ölçüde iyileştirebilen en ideal tedavi seçeneği olarak tercih edilmektedir. ¹⁴

Tarihsel olarak kilo kaybı için uygulanan cerrahi stratejiler mide hacmi kısıtlamasına (gastroplasti) ve malabsorbsiyona (jejunoileal bypass) dayanmaktaydı. Fakat gelişen teknolojiyi ilebirlikte günümüzde cerrahi tedavide gastrointestinal anatomiye farklı şekilde değiştiren iki yöntem uygulanmaktadır. Bunlardan ilki Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB) ameliyatı mide hacmini azaltır ve besinlerin mide, duodenum ve proksimal jejunumu atlayarak distal bağırsağa doğrudan iletilmesini sağlamaktadır. RYGB bu sayede gastrointestinal hormonların salınımını değiştirip iştahı azaltarak önemli kilo kaybı oluşturmakla birlikte, diyabetinde kilodan bağımsız iyileşmesini sağlamaktadır. ⁵⁷

İkincisi Laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG); kısa süreli kilo kaybı ve daha düşük komplikasyon oranları ile teknik olarak daha basit bir cerrahi yöntemdir. LSG de gastrik fundus (grelinin ana kaynağı) eksize edilip, mide boşalması ve bağırsak geçişi hızlanmaktadır. LSG de enteroendokrin hücrelerin besinlerle karşılaşması süresindeki azalma sonucunda gastrointestinal hormonların sekresyonu değişmektedir. ⁵⁸

Cerrahi sonrası etkili ve sürekli kilo kaybını destekleyen mekanizmalar tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen cerrahi yöntemlerin bu faydalı etkilerini bağırsak hormonlarındaki değişiklikler aracılığı ile gösterdiği düşünülmektedir. ^{57,58}

2.8. İştah Regülasyonu

Motivasyonel dürtü olarak tanımlanan iştah besin elde etmek amacıyla ortaya çıkmaktadır. İştah hedonik ve homeostatik olarak vücuttaki enerji seviyelerine dair biyosinyalleri birleştiren bir sinir devresi tarafından kontrol edilmektedir. İştahın homeostatik düzenlenmesinde baş aktör olan hipotalamus, bu düzenlemeyi periferik organlara doğrudan ve dolaylı yollardan gönderilen sinyal moleküllerinin davranışsal, endokrin ve otonomik cevaplarını entegre etmesi ile sağlanmaktadır. ²⁶

Besin alım miktarı uzun ve kısa vadeli cevaplar oluşturularak düzenlenmektedir. İlk regülasyon herhangi bir öğünde aşırı enerji alımını önleyerek iştahın kısa süreli regülasyonunda etkili olan gastrointestinal peptitlerden grelin, kolesistokinin, PYY ve GLP-1 ile sürdürülmektedir. Kısa süreli regülasyonda gastrointestinal sistem aracılığıyla santral sisteme besinin hacmi, enerji içeriği ile ilgili biyosinyaller gönderilmektedir. Bu sinyaller enerji alımını azaltmakla kalmayıp, aynı zamanda enerji harcanmasını da kontrol etmektedir. ³⁶

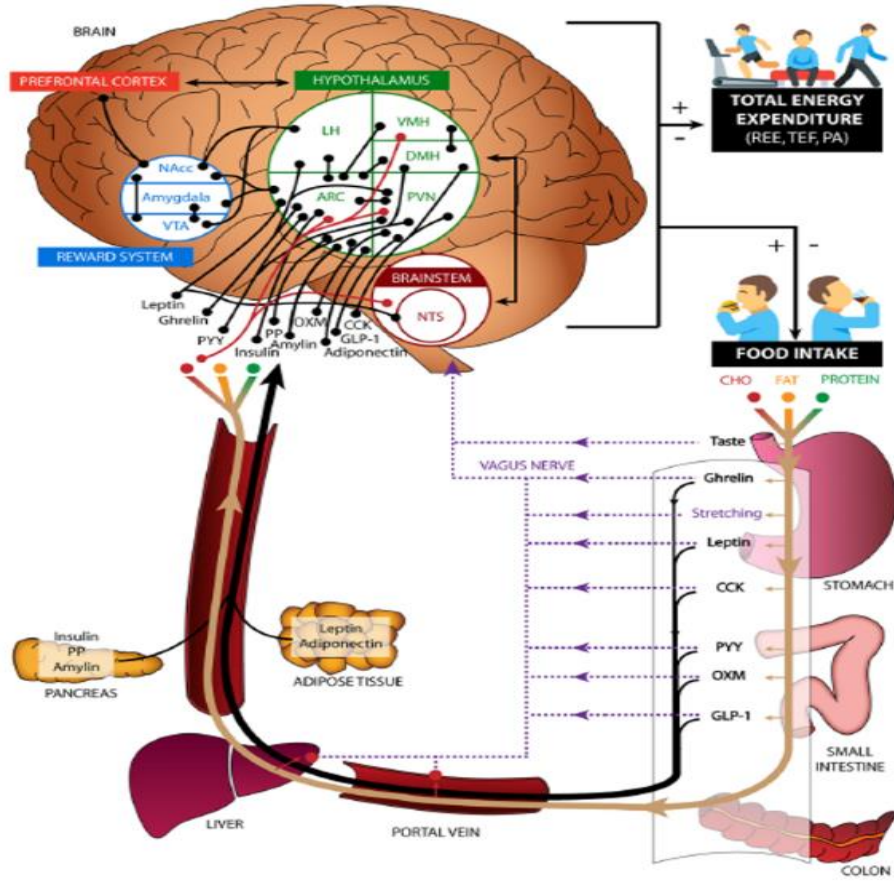
Uzun vadeli iştah regülasyonu vücuttaki enerji depolarının korunmasıyla ilgili olan düzenlemedir. Bu koordinasyonda merkezi sistem, enerji dengesinin sürdürülmesini leptin ve insülin ile sağlamaktadır. Fakat herhangi bir nedenle santral/periferik sinyal üretme veya bu sinyallerin yorumlanmasındaki işlev bozukluğu obezite ve aşırı kilo gelişimine yol açmaktadır. ³⁸

Bu doğrultuda araştırmamızda gastrointestinal sistem nöropeptidleri grelin, GLP-1 ve PYY'nin enerji homeostazı ve besin alım davranışları üzerindeki etkileri ve bunların obezite patofizyolojisindeki rollerinin aydınlatılması amaçlanmıştır.

2.8.1. Merkezi Sistem

Santral sistemde hipotalamus enerji alımı/tüketimi, iştah regülasyonu ve besinlerin metabolizmasını düzenlemede merkezi role sahiptir. Hipotalamus arkuat çekirdek (ARC), paraventriküler çekirdek (PVN), ventromedial çekirdek (VMN), dorsomedial çekirdek (DMN) ve lateral hipotalamik alan (LHA) olarak bölünmüştür. ARC hipotalamusun ventral yüzeyinde bulunan endokrin ve eksojen sinyalleri entegre ederek iştah regülasyonunda öne çıkan bölgedir.¹³ Bu bölgede iki farklı nöron tipi bulunmaktadır. Bunların ilki besin alımını takiben uyarılan anoreksijenik nöronlardır ve iştahı azaltarak doygunluğu indükleyen impulslar üretmektedir. Etkilerini POMC ve kokain ve amfetamin ile düzenlenmiş transkript (CART) nöropeptidler üzerinden gerçekleştirilmektedir.²⁶ POMC doyma hissi oluşturulmasıyla besin alımını azaltmaktadır. POMC öncü proteinin translasyonu sonrası oluşan, gıda alımını baskılamada önemli bir role sahip olan α -melanosit uyarıcı hormon (α -MSH) ve reseptörü (MC4R) ARC de bulunmaktadır. α -MSH'in, MC4R'ye bağlanması katabolik yolları uyararak hipofaji, termogenez ve kilo kaybına sebep olurken MC4R antagonistleri hiperfajiye ve kilo artışına yol açmaktadır. Ek olarak MC4R mutasyonu, insan obezitesinin en yaygın monojenik şeklidir.²⁸

ARC'de bulunan diğer nöronlar tokluk öncesi temel oreksijenik peptidlerden NPY ve AgRP (Agouti-ilşkili protein) stimule ederek açlığı artırmaktadır. AgRP aynı zamanda MC4R'i inhibe ederek açlık hissi ile iştahın ve dolayısıyla besin alımının artırılmasına neden olmaktadır.⁵⁹ NPY nin baskılanması ise iştahı azaltarak besin alımını düşürmektedir. Ventromedial hipotalamus (VMH) "doygunluk merkezi" lateral bölgesi "açlık merkezi" olarak fonksiyon görmektedir (Şekil 2.1.).⁶⁰



Şekil 2.1. Afferent nöro-hormonal moleküllerin şematik gösterimi ve enerji alımı

2.8.2. Periferik Organlar

Merkezi sistem biyosinyallerin üretimi ve yorumlanmasından sorumlu iken karaciğer, pankreas, yağ, bağırsak ve kas dahil olmak üzere bir dizi periferik organda salgılandıkları çeşitli nöral ve hormonal sinyallerle iştah ve vücut ağırlığı kontrolünü sağlayarak besin alımını düzenlenmesine yardımcı olmaktadır. Bu sinyaller etkilerini doğrudan beyinde kan-beyin bariyeri olmayan bölgelere etki ederek veya dolaylı olarak vagal afferent nöronları uyarak gerçekleştirirler. Vücuda alınan besinlerin sindirilmeye başlamasıyla birlikte (yaklaşık 20 dakika sonra) intestinal lümen ve yağ dokusu kısa ve uzun süreli iştah regülasyon sinyallerini serbest bırakır.⁶¹

Leptin ve insülin gibi uzun süreli sinyaller günlük gıda alımını etkileyerek merkezi sinir sistemine enerji bulunabilirliği ile ilgili bilgileri iletir. ¹⁴ Pankreastan salgılanan insülin ve adipoz dokudan salgılanan leptin hormonları hem kısa hem de uzun dönem beslenme durumunu yansıtmakta ve iştaha etki etmektedir (Şekil 2.2.). ⁶²

Şekil 2.2. İştahı düzenleyen periferik organlar ve peptitleri

2.8.2.1. Adipoz Doku

matris bileşenlerinden meydana gelmiştir. Temel fonksiyonu enerji depolama olan adipoz dokudan salgılanan sinyal molekülleri birçok organla karşılıklı etkileşim göstererek sistemik bir etki göstermektedir. ⁶² Bu biyosinyallerden leptin, adiponektin, rezistin, omentin, retinol bağlayıcı protein-4, fibroblast büyüme faktörü-21 (FGF-21), visfatin, apelin, adipsin renin anjiyotensin sistem proteinleri, fasting induced adipose faktör (FIAF), nasfatin gibi adipokinler enerji homeostazının sürdürülmesinde etkili olmaktadır. Bu biyosinyallerin salınımındaki yapısal ve fonksiyonel değişiklikler enerji homeostazında bozukluklara yol açarak obezite gelişimini tetiklemektedir. Bununla birlikte doku tarafından üretilen bazı proinflamatuvar moleküllerin düzensizliği sonucunda obezite de tanımlanan düşük dereceli inflamasyon durumuna katkı sağlamaktadır. ⁶³

2.8.2.1.1. Leptin Keşfi ve Yapısı

Leptin Yunanca ince anlamına gelen leptós'tan türetilen, *ob* geninin bir ürünüdür. Morbid obez fenotipi (*ob*) 1950 yılında morbid obez hayvanların genetik değişikliklerinin araştırıldığı çalışmada keşfedilmiştir. *Ob* geni 16 kDa molekül ağırlığında 67 amino asitten oluşan monomerik protein, modifikasyonlar sonucu 146 amino asitlik yapıya dönüştürülür. ⁶⁴

Leptin reseptörü, leptinin keşfinden yaklaşık 20 yıl sonra 4. kromozomda yer alan diyabet (*db*) geninde spontan bir genetik mutasyona sahip hayvanlar üzerinde yapılan çalışma ile keşfedilmiştir. ⁶⁵ Leptin reseptörleri çeşitli hücre tiplerinde yaygın olarak bulunarak leptinin merkezi ve periferik etkilerinin düzenlenmesini sağlamaktadır. İnsanlar ve kemirgenlerde leptin reseptörünün (Ob-R) 6 izoformu bulunmaktadır. Leptin reseptörünün en iyi karakterize edilmiş izoformu, çeşitli hücre tiplerinde bulunan Ob-Rb'dir ve yoğun olarak hipotalamusun, iştah ve vücut ağırlığının regülasyondan sorumlu bölgelerinde bulunmaktadır. ⁶⁶

2.8.2.1.2. Leptin Sentezi ve Etki Mekanizması

Leptin esas olarak adipositlerden salgılanmakta ve dolaşımdaki seviyeleri vücut yağ miktarı ile pozitif korelasyon göstermektedir. Plazmada serbest ya da plazma proteine bağlı olarak bulunan leptinin yarılanma ömrü 30 dakikadır. Sitokin ailesine ait bir adipokin olan leptin iştahı baskılayarak enerji tüketimini artıran obezite karşıtı bir tokluk sinyali olarak kabul edilmektedir.⁶⁷ Aynı zamanda hormon beslenme ve toplam enerji durumunu; immün ve nöroendokrin sistem arasında iletişimi biyosinyaller aracılığıyla sağlayan pleiotropik protein olarak işlev görmektedir.⁶⁸

2.8.2.1.3. Leptin ve Obezite İlişkisi

Hipotalamusun arkuat çekirdeğinde bulunan leptin reseptörü NPY/AgRP nöronlarını inhibe ederken, POMC/CART nöronlarını aktive ederek doygunluğu ve enerji harcamasını kontrol etmektedir.⁶⁹ Temel olarak hipotalamik reseptörler aracılığıyla vücut ağırlığını ve gıda alımını kontrol etmekle birlikte vücut metabolizmasının düzenlenmesinde, enerji harcamasının artırılmasında, insülin salınımının inhibe edilmesinde ve yağ asitlerinin mobilize edilmesinde görev almaktadır. Ayrıca karaciğerdeki glukoz metabolizmasını hem doğrudan leptin reseptörleri aracılığıyla hem de dolaylı olarak merkezi sinir sisteminin hipotalamik reseptörleri aracılığıyla düzenlemektedir.⁷⁰ Obez bireylerin yüksek plazma leptin seviyeleri adipoz doku kütleleri ile pozitif korelasyon göstermektedir. Aynı zamanda leptin veya reseptöründe görülen mutasyonlar obezite ile ilişkilendirilmektedir. Berglund ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada eksojen olarak uygulanan leptinin gıda alımını azalttığı ve obeziteyi önlediği belirlenmiştir.⁶⁹

2.8.2.2. Pankreas Doku

2.8.2.2.1. İnsülin Keşfi ve Yapısı

İnsülin 1921 tarihinde Fredrick Banting ve Charles Best tarafından keşfedilmiştir. Kan glukoz seviyesini; glukoz alımı ve depolanmasını uyararak, glukoz üretimini baskılayarak düzenleyen anabolik bir hormondur.⁷⁰ Bununla birlikte beyindeki insülin sinyalleri vasıtasıyla iştahın uzun süreli regülasyonu ve enerji homeostazı üzerinde merkezi etkileri bulunmaktadır. Enerji akışındaki değişikliklere yanıt olarak pankreas beta hücresinden sentezlenmektedir. Açlık ve 24 saatlik insülin seviyeleri vücut yağı ile orantılıdır.⁷¹

2.8.2.2.2. İnsülin Sentezi ve Etki Mekanizması

İnsülin geni pankreas beta hücre öncü proteini olan preproinsülin kodlar. Daha sonra mikrozomal enzimler tarafından N-terminal sinyal peptidinin bölünmesiyle proinsüline dönüştürülür. Golgi aygıtında paketlenildikten sonra salgı granüllerinde çinkoya bağlı kristallerde depolanır. İnsülin granülleri, işlevsel olarak farklı havuza ayrılarak iki fazlı salgılanmaktadır. Glukoz insülin sekresyonu için en temel uyarıcıdır. Salgılanma süreci glukozun GLUT-2 ile kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla hücre içine alımı ile başlar. Glukozun metabolize edilmesiyle ATP/ADP oranı yükselerek ATP'ye duyarlı K⁺ kanalları kapanır. Depolarize olan hücre membranı voltaj kapılı Ca⁺² kanallarını açarak hücre içi kalsiyum seviyelerini artırır. Hücre içinde yükselen Ca⁺² seviyeleri, beta hücrelerinden insülin/proinsülin içeren salgı granüllerinin ekzositozunu tetikleyerek salınımını gerçekleştirir.⁷²

Glukoz konsantrasyonundaki artışa bağlı olarak kısa süreli insülin salgılanmasını, düzenli salgılanmalardan oluşan uzun süreli ikinci faz izler.⁷³ İnsülin sinyal yolları, insülinin α ve β zincirlerinden oluşan bir tirozin kinaz olan transmembran insülin reseptörüne bağlanması ile tetiklenir. İnsülinin dolaşımdaki yarılanma ömrü 5 ila 8

dakikadır ve esas olarak karaciğer, böbrekler ve diğer bazı dokulardaki insülinaz aktivitesi ile temizlenmektedir. ⁷⁴

2.8.2.2.3. İnsülin ve Obezite İlişkisi

ARC de, insülinin NPY / AgRP ortak eksprese eden nöronların inhibisyonu yoluyla işlev gördüğü düşünülmektedir. İnsülin, NPY'yi inhibe etme ve POMC nöronlarını uyarma gibi metabolik sinyalin entegrasyonu için önemlidir. ⁷⁵

Santral sinir sistemine insülinin akut infüzyonu, hipotalamus ve diğer yerlerdeki nöronlar üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanarak gıda alımını ve vücut ağırlığını azalttığı belirlenmiştir. Kemirgenlerde merkezi insülin uygulamasının, gıda alımını ve vücut ağırlığını azalttığı gösterilmiştir. ⁷⁶ Buna karşılık, kronik uygulamanın insülin direncine sebep olduğu ve obezite üzerinde çok az etkisi olduğu tespit edilmiştir. ⁷⁷

İnsülin adipoz dokuda lipoprotein lipaz aktivitesini uyarak dolaşımdaki lipoproteinlerden yağ asidi alımını indüklemektedir. Leptine benzer şekilde artan vücut yağ miktarı insülin hassasiyeti ve insülin direncine yol açmaktadır. ⁷⁸

2.8.2.3. Gastrointestinal Sistem

Gastrointestinal hormonlar, merkez aracılı iştah kontrolü, enerji homeostazı ve yağlanma dahil olmak üzere bir dizi fizyolojik süreci etkilemektedir. Bu hormonlar arasında grelin, GLP-1 ve PYY iştahın kısa süreli düzenlenmesinde etkili olan önemli sinyal molekülleridir. ⁷⁹ Bu hormonların her biri, etkilerini bireysel olarak uygulamanın yanı sıra sinerjik bir şekilde de hareket edebilmektedir. Aynı zamanda açlık/tokluk dönemleri ve beslenme alışkanlıklarındaki farklılıklara oldukça duyarlı olan bu hormonlar beyinde oluşan beslenme durumu değişikliklerine yönelik kompleks nöral ve hormonal yanıtlar oluşturmaktadır. ¹⁴ İntestinal enteroendokrin hücreler lümenindeki besin içeriğini algılar ve intestinal kaynaklı hormonların salınımını düzenler. Gastrointestinal sistemden salgılanan hormonlar Tablo 2.2.'de gösterilmiştir. ⁷⁹ Bu tez

çalışmasında, gastrointestinal hormonlardan grelin, GLP-1 ve PYY vücut kitle indeksine göre değişimi incelenerek bu hormonların obezite patofizyolojisine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Tablo 2.2. Gastrointestinal Peptitlerine Genel Bakış

Gastrointestinal hormon	Gıda alımına etkisi	Reseptör	Diğer etkiler	Obezlerde serum seviyesi	Fonksiyonu
Grelın (Gastrik hücreler)	↑	GHSR1a	Büyüme hormonu sekresyonu ↑ Vazodilatasyon Kardiyak kontraktilite ↑	↓	Doğrudan iştah uyarıcı etki. Yiyeceklerin hedonik ve ödül
Kolesistokinin (Duodenum ve proksimal jejunum)	↓	CCK 1,2	Mide boşalması ↓ Pankreatik sekresyon ↑ Safra kesesi kontraksiyonu ↑	↑	Safra kesesi kasılmasını uyarır. Sindirim enzimlerinin salınımını uyarır. Mide boşalmasını engeller.
Glukagon-benzeri peptid 1 (İleum ve kolon)	↓	GLP-1R	İnsülin sekresyonu ↑ β-hücre proliferasyonu ↑ β-hücre gen ekspresyonu ↑ Gastrik asit sekresyonu ↓ Mide boşalması ↓ Apopitoz ↓	↓	Glukoza bağımlı insülin sekresyonunu uyarır ve glukagon salınımını inhibe eder. • Mide boşalmasını engeller. • Beyindeki doğrudan iştah baskılayıcı Mide boşalmasının önlenmesi
Peptid YY (İleum ve kolon)	↓	Y2	Gastrik asit sekresyonu ↓ Pankreatik ve intestinal sekresyonu ↓	↓	Safra asidi salgılanmasını engeller. • Sindirim enzimlerinin salgılanmasını engeller. • Beyindeki doğrudan iştah baskılayıcı

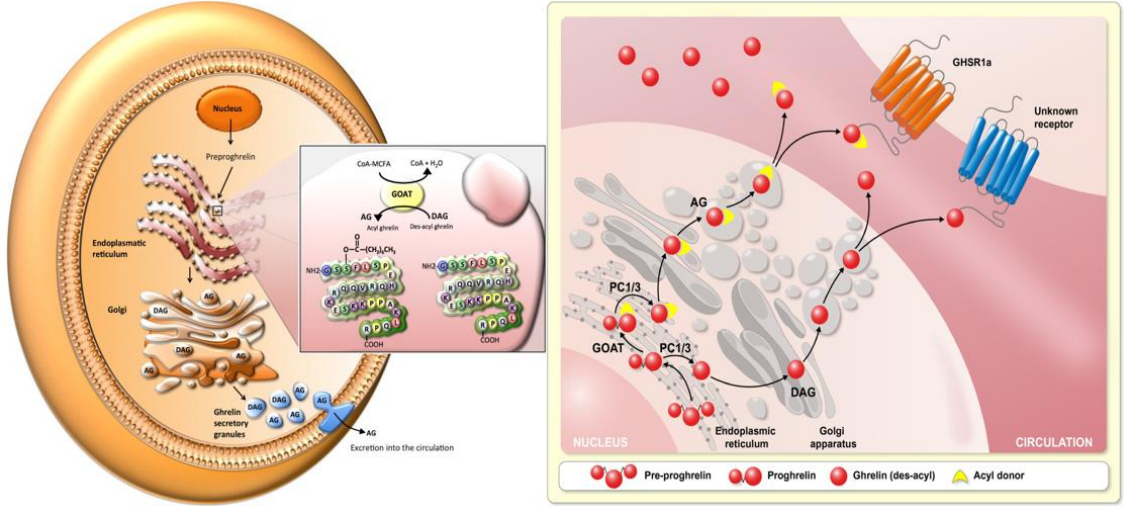
2.8.2.3.1. Grelin Keşfi ve Yapısı

Gastrointestinal hormon grelin 1999 yılında Kojima ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada midede büyüme hormonu sekresyon reseptörünün endojen ligandı (GHSR1a) olarak keşfedilmiştir. Bilinen tek gastrointestinal oreksijenik (iştahı artıran) hormon baskın olarak gastrik fundusun X/A hücreleri tarafından salgılamakla birlikte santral sistemin birçok bölgesinde, pankreas, böbrek, kalp gibi periferik dokularda da eksprese edilmektedir.⁸⁰ 28 amino asitli grelin, dolaşımda açıl grelin (AG) ve deaçıl grelin (DAG) olmak üzere iki formda bulunur. Yarılanma ömrü 15-20 dakika arasında değişmektedir. Grelın dolaşım konsantrasyonu tokluk öncesi ve oruç sırasında iki kat yükselirken, tokluktan 1 saat sonra en düşük seviyeye iner. Grelinin postprandiyal seviyelerindeki değişim besin öğesinin kalori miktarı ve kompozisyonuna bağlıdır.⁸¹ Grelın üzerinde yapılan ilk araştırmalar hormonun gıda alımı ve vücut ağırlığı ile ilişkili olduğunu bildirirse de keşfedilmesinden bu yana grelinin öğrenme ve hafıza, bağırsak motilitesi ve mide asidi salgılanması, ödül arama davranışı ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesi gibi geniş bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir.^{81,82}

2.8.2.3.2. Grelın Sentezi ve Etki Mekanizması

Grelinin öncül molekülü 117 amino asitli preprogrelin gastrik hücrelerden kodlanır. Daha sonra konvertaz enzimi tarafından molekülden bir kısım sinyal dizisini ayrılarak prohormon oluşur. Prohormon N-terminal ucun 3. pozisyonundaki serin aminoasiti Grelın O-açıl transferaz (GOAT) enzimi açılasyon işlemine uğrar. Oluşan ürün prohormon dönüştürücü 1/3 (PC1/3) enzim tarafından C-terminal Pro-Arg bölgesinden proteolitik işleme uğrayarak GHSR1a bağlanacak forma dönüşür (Şekil 2.3.). GHSR1a, yedi transmembran G-protein kenetli reseptör ailesinden (GPCR) olan grelin ve grelin ligandları için hedef olan bir reseptördür. Ayrıca GHSR1a reseptörü hem merkezi sinir sisteminde hem de periferik olarak eksprese edilmektedir.⁸³ Aktif açıl

ghrelin GHSR1a 'yı aktive ederken, deaçil ghrelin henüz tanımlanamayan reseptörünü aktive etmektedir.⁸¹



Şekil 2.3. Ghrelin'in posttranslasyonel modifikasyonu

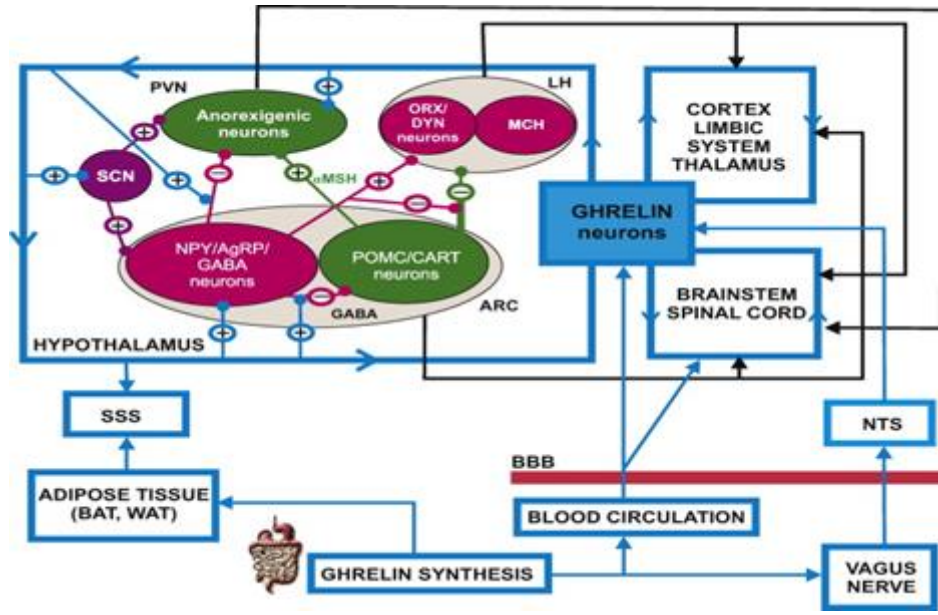
Endoplazmik retikulumda, preproghrelan peptitleri, (GOAT) enzimi tarafından açillenebilen proghrelan oluşturmak üzere parçalanır. Prohormon dönüştürücü PC1/3, Golgi aygıtı tarafından salgı veziküllerine paketlenen aktif açıl ghrelan (AG) ve deaçil ghrelan (DAG) formlarını üretmek için proghrelan peptitlerini ayırır. Aktif açıl ghrelan GHSR1a aktive ederken, deaçil ghrelan henüz tanımlanamayan reseptörünü aktive eder.⁸¹

Dolaşımdaki toplam ghrelinin %10'dan azı AG %90'ı DAG olarak bulunur. Açillanmış insan ghrelini, yüksek trigliserit konsantrasyonu sayesinde her iki yönde (beyin-kan ve kan-beyin) aktif taşıma yoluyla bariyeri geçme ve hipokampus nöronlarına bağlanma yeteneğine sahiptir.⁸⁴

2.8.2.3.3. Ghrelan ve Obezite

Ghrelinin oreksijenik hipotalamik sinir devrelerinin aktivasyonu aracılığıyla gıda alımını uyarma yeteneği ile öne çıkmaktadır. Ghrelan oreksijenik olan ve NPY nöronlarını doğrudan aktive ederek; anoreksijenik peptit pro-opiomelanokortin POMC eksprese eden nöronları ise gama-aminobütirik asit (GABA) aracılığıyla dolaylı olarak inhibe ederek iştah ve enerji tüketimini modüle etmektedir.⁸⁵

Arkuat çekirdek, grelinin oreksijenik etkisinin ana hipotalamik bölgesidir. Arkuat nükleus NPY/AgRP nöronlarının GHSR1a aracılı aktivasyonu, Y1 reseptörleri yoluyla oreksijenik aktiviteyi uyarmaya hizmet ederken, aynı zamanda doyurucu pro-opiomelanokortin nöronlarını inhibe eder (Şekil 2.4.). Ayrıca grelin, hipofizden büyüme hormonu salgılanmasını güçlü bir şekilde uyararak, yağlanmayı artırarak ve enerji tüketimini azaltarak vücut ağırlığının düzenlenmesine katkıda bulunur.⁸⁰



Şekil 2.4. Grel'in İştah Regülasyonu Üzerindeki Etkileri

Yoğun olarak mide ve ince bağırsaktan salgılanan grelin, vagus sinirini aracılığıyla GHSR1a ekspresyonu sonucunda hipotalamusu uyarmaktadır. Dolaşımdaki grelin kan beyin bariyerini geçerek hipotalamik ARC'deki NPY/AgRP/GABA nöronlarının aktivitesini düzenler (mavi çizgiler). Grel'in, nörotransmitterler NPY ve AgRP'yi (kırmızı çizgiler) kodlayan genlerin ekspresyonunu artırarak ve ayrıca GABA'nın POMC nöronları (yeşil çizgiler) üzerindeki inhibitör etkisini artırarak oreksijenik sinyali geliştirir. Ayrıca grelin ARC'de önemli bir anoreksijenik nörotransmitter olan α -MSH'yi kodlayan genin ekspresyonunu da azaltır.⁸⁵

Dolaşımdaki grelin seviyeleri genellikle kilo alımı, adipozite ve insülin direnci ile negatif koreleyken; egzersiz, düşük kalorili diyet ile pozitif korelasyon göstermektedir.⁸¹ Aynı zaman kaşeksi, anoreksiya ve bulimia nervoza gibi beslenme bozukluklarında grelinin plazma konsantrasyonları yüksek bulunmuştur.⁸⁶ Vücut ağırlığı ile ters orantılı olan grelin düzeyleri kilo kaybından sonra göreceli olarak yükselerek besin alımının artmasına ve kaybedilen ağırlığın geri kazanılmasına neden olabilmektedir. Bu

doğrultuda grelinin direk olarak uygulanması veya grelinin büyüme hormonu sekretagog reseptörüne bağlanması için gerekli olan enzim olan GOAT in inhibe edilmesi ile besin alımının azalması obezitenin farmakolojik tedavisinde umut vadetmektedir.⁸⁷

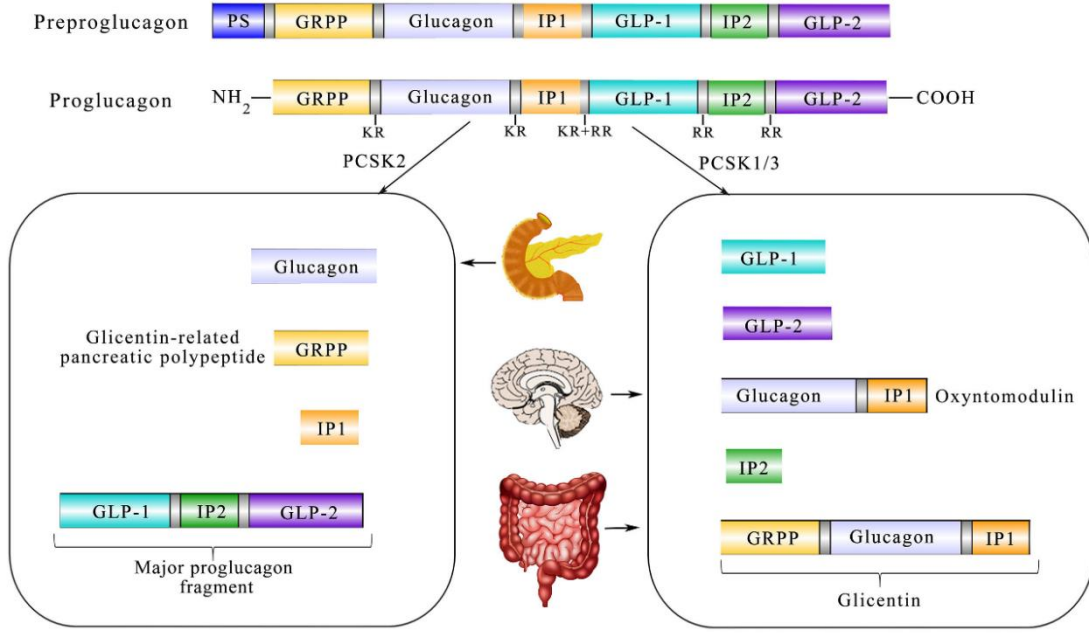
2.8.2.3.4. GLP-1 Keşfi ve Yapısı

Jin ve arkadaşları tarafından 1988 yılında yapılan araştırmada sıçan merkezi sinir sisteminde keşfedilen GLP-1; 3000 kDalton molekül ağırlığında, 37 aminoasitli peptid yapıda bir inkretin hormondur. GLP-1, bağırsak boyunca enteroendokrin L-hücrelerinde, yoğun olarak distal ileum ve kolonda, pankreas alfa hücreleri nde ve beyin sapının nukleus traktus solitarius bölgesindeki (NTS) nöronlarda sentezlenmektedir. Belirli bir bazal salgılama hızı olan GLP-1 plazma konsantrasyonları açlık durumunda düşüktür. Besin alımına yanıt olarak beş dakika içerisinde serum GLP-1 seviyeleri artmaya başlamakta, 20-30. dakikada içerisinde zirveye ulaşan hormon iki saat sonra bazal seviyesine düşmektedir. Ayrıca GLP-1 besin alımını sonrasında glukoza cevap olarak insülin salınımını stimüle ederken glukagon salınımını inhibe etmektedir.⁸⁸

2.8.2.3.5. GLP-1 Sentezi ve Etki Mekanizması

GLP-1, bağırsak, pankreas ve beyinde preproglukagon olarak eksprese edilmektedir. Preproglukagon dokuya bağlı olarak prohormon dönüştürücü konvertaz 1 veya 2 tarafından farklı ürünler oluşmaktadır. Proglukagondan pankreatik α hücrelerinde prohormon konvertaz-2 ile translasyon işlemi sonrası, glukagon ile birlikte glikentinle ilişkili polipeptid (GRPP), intervening peptid-1 (IP-1) ve majör proglukagon fragmanı (MPGF) gibi çeşitli biyolojik olarak inaktif fragmanlar oluşur.⁸⁹ İntestinal L-hücrelerinde ve beyinde ise proglukagondan PC1/3 ile oksintomodulin, GLP-1, GLP-2

ve inaktif IP-2 gibi hormonlar meydana gelmektedir (Şekil 2.5.).⁹⁰ Proglukagondan GLP-1'in farklı formları GLP-1(1-37), GLP-1(7-37) ve GLP-1(7-36 amid) oluşmaktadır. Bu peptitler eş zamanlı salgılamakla birlikte insan barsağında en fazla GLP-1 (1-37) formu sentezlenmektedir. Tüm formlar ortak bir reseptör olan GLP-1R aracılığıyla etkilerini göstermektedir.⁹⁰



Şekil 2.5. Preproglukagonun translasyonu doku seçici işlenmesi

G proteine bağlı reseptörlerin bir üyesi olan GLP-1R ağırlıklı olarak pankreas adacık hücrelerinde bulunmakla birlikte vasküler, endotel ve santral sinir sisteminin bazı bölgelerinde de yer almaktadır. GLP-1 kısa bir yarı ömre sahiptir ve salgılandıktan 1,5-5 dakika içerisinde endotel kaynaklı dipeptidil-peptidaz-4 (DPP-IV) enzimi tarafından amino ucundaki iki aminoasit (histidin ve alanin) uzaklaştırılarak GLP-1 reseptörü için düşük afiniteli ligandlar GLP-1 (9-36 amid) ve GLP-1 (9-37) oluşur. Bozulmuş formlar denilen GLP-1 metabolitleri böbrekler aracılığıyla hızlı bir şekilde metabolize edilir.⁹¹

2.8.2.3.6. GLP-1 ve Obezite İlişkisi

GLP-1 mide boşalmasını geciktirme, bağırsak hareketliliğini azaltma ve iştahın doğrudan düzenlenmesi gibi birçok metabolik fonksiyona sahip pleiotropik bir hormondur. ⁹⁴ GLP-1 reseptörüne bağlanması ile merkezi sistemde yanıt olarak gastrik asit sekresyonunu inhibe eder ve gastrik boşalma hızını yavaşlatarak besin alımını azaltır. ⁹² Bunun yanı sıra enerji tüketimini artırarak negatif enerji dengesini destekleyip obezite riskini önlemektedir. ⁹³ Ayrıca GLP-1 pankreas β hücrelerinden insülin salgılanmasını uyarmakla birlikte bağırsak epitelinden emilen glukozun periferik dokulara alınmasını sağlamaktadır. GLP-1'in insülin salgılanması üzerindeki uyarıcı etkisi, plazma glukoz konsantrasyonlarına bağlı olan 'inkretin etkisi' olarak bilinir. Metabolizma üzerindeki faydalı etkileri sayesinde hormon, obezite ve diyabet farmakoterapilerin geliştirilmesinde potansiyel bir aday olmaktadır. ⁹⁵ Farmakokinetik olarak optimize edilmiş GLP-1 analoglarının en yaygın ekstrapankreatik etkilerinden biri, gıda alımı inhibisyonunu santral sinir sistemi aracılığıyla düzenleyerek kilo kaybı sağlamasıdır. GLP-1 reseptör agonizmi ile gıda alımının baskılanması; kuşlar ⁹⁵, sıçanlar ⁹², fareler ^{96,97} ve insanlar ⁹⁸ dahil olmak üzere farklı türlerde gösterilmiştir.

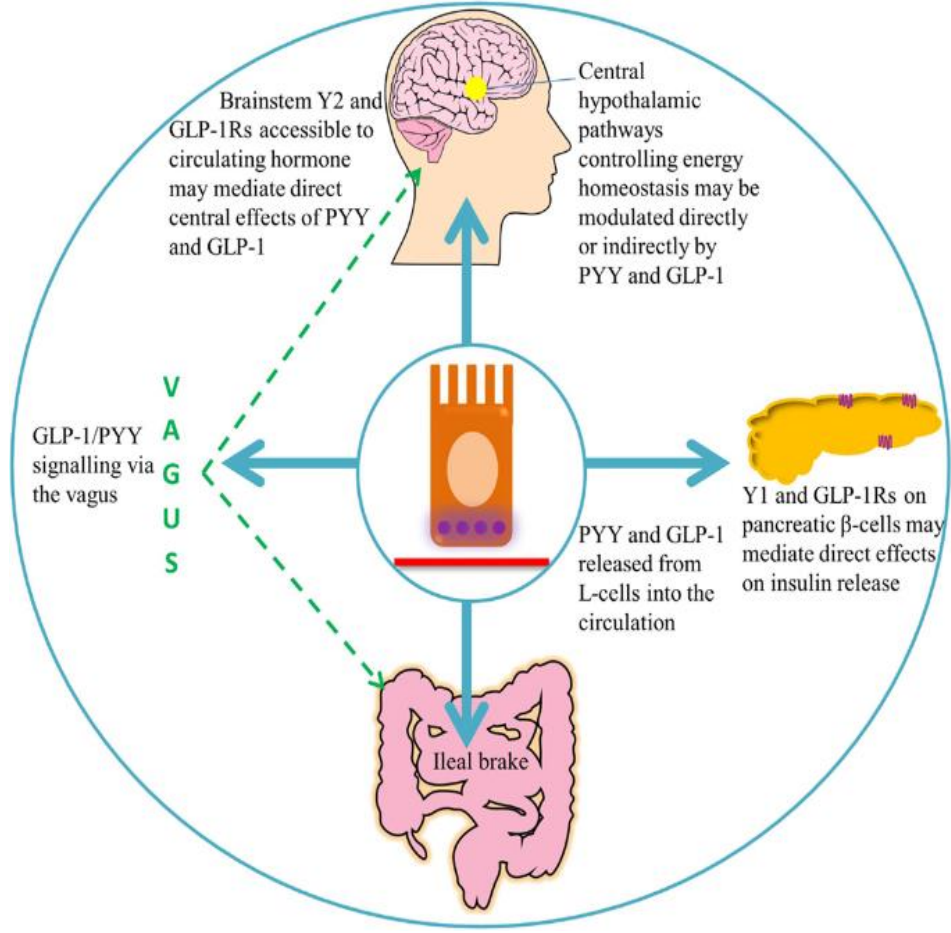
Yapılan araştırmalar obez bireylerin normal vücut ağırlığı sahip bireylere kıyasla postprandial GLP-1 seviyelerinin düşük olduğu tespit edilmiştir. ^{99,100}

Bununla birlikte obez bireylerde kilo kaybı sonrasında bazal ve postprandial GLP-1 düzeyleri kilo kaybından önceye göre daha düşük olarak belirlenmiştir. ¹⁰¹

GLP-1'in periferik uygulamasıyla yapıldığı araştırmalarda bireylerin doyumluğunu artırdığı ve vücut ağırlığını düşürdüğü belirlenmiştir. ^{93,102} Daha sonra bu peptidin olası merkezi etkilerini araştırmak için yapılan çalışma iştah ve gıda alımı üzerinde etkisi olduğunu göstermiştir. ¹⁰³

İnkretin etkisine ek olarak GLP-1, pankreas alfa hücrelerinden glukagon sekresyonunu inhibe etmekte ve glisemiye azaltmaktadır. Ayrıca pankreas β hücre oluşumu ve proliferasyonunu uyarmaktadır. ¹⁰⁴

GLP-1 inkretin etkisiyle öne çıkan hormonun terapötik amaçlar için kullanılan çeşitli preparatları mevcuttur. Tip 2 diyabetli hastalarda farmakolojik dozlarda GLP-1 agonist infüzyonu aynı zamanda tokluğu artırarak kilo kaybı sağlamaktadır. ¹⁰⁶ Cerrahi tedavi sonrası gastrointestinal hormonların değişimini belirlenmesine yönelik yapılan araştırmada tokluk hormonları GLP-1 ve PYY düzeylerinin, gastrik bypass operasyonlarından sonra büyük ölçüde yükseldiği belirlenmiştir. Bu yükselişlerle paralel olarak iştahın ve besin alım azaldığı ve vücut ağırlığında düşüşler olduğu gözlenmiştir. Ayrıca operasyonların, önemli bir kilo kaybına ulaşılmadan önce postoperatif erken dönemde glukoz toleransındaki belirgin iyileşme GLP-1 in glisemi üzerindeki etkilerini doğrulamıştır. ¹⁰⁷



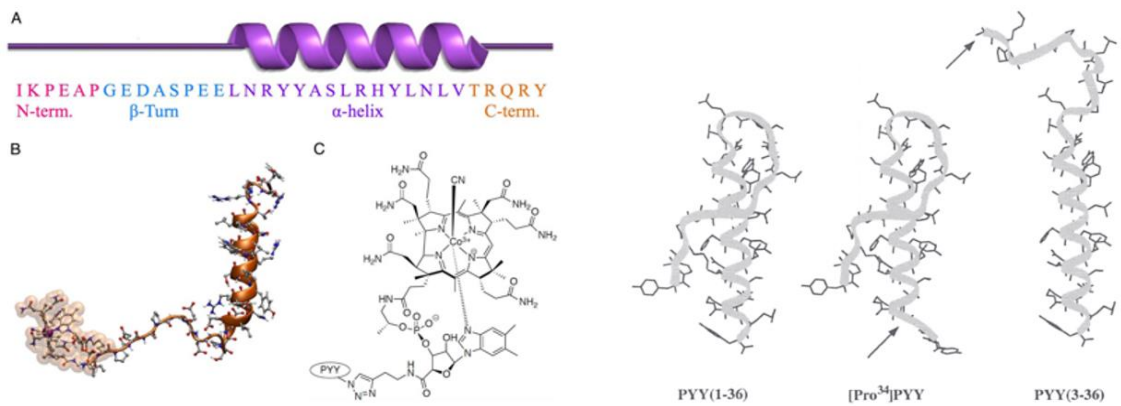
Şekil 2.6. İntestinal L-hücresi salgılanan PYY ve GLP-1'in hedef alanları

2.8.2.3.7. Peptit tirozin tirozin (PYY) Keşfi ve Yapısı

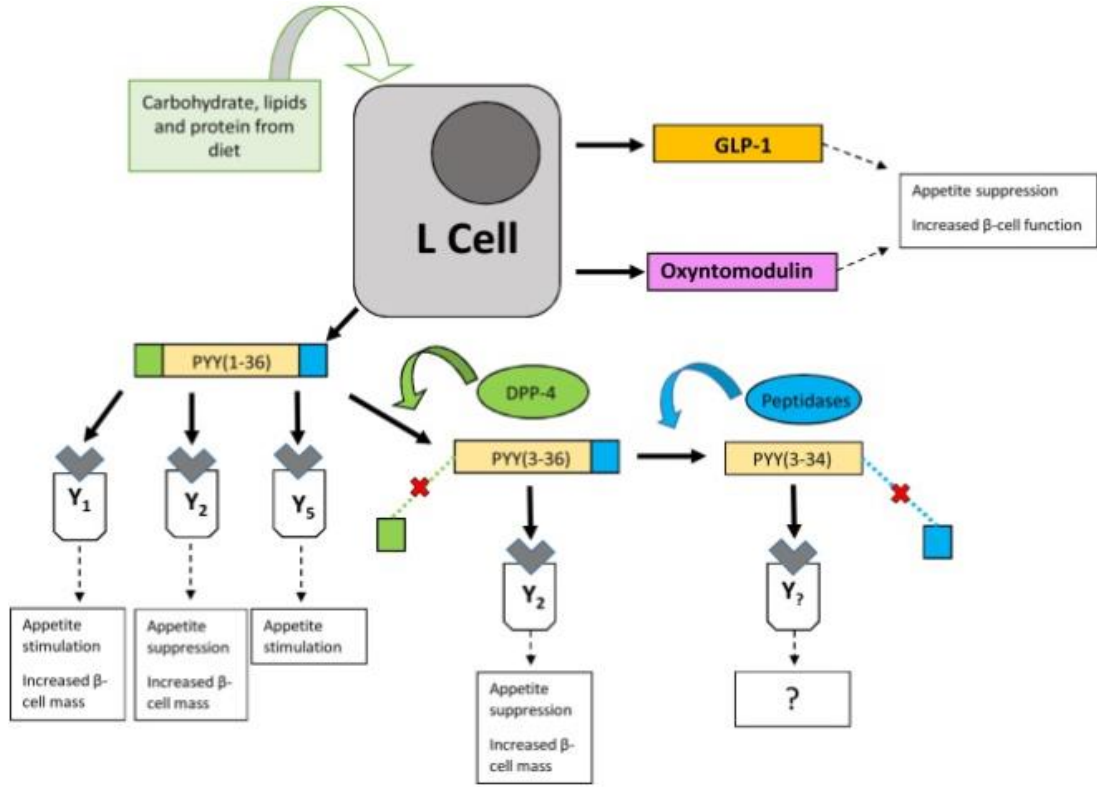
Pankreatik polipeptit ailesinin bir üyesi olan PYY ilk olarak 1980'de domuz bağırsağından izole edilen anoreksijenik (doygunluk oluşturan) peptidlerdendir. ¹⁰⁹ PYY, hem N-terminali hem de C-terminalindeki tirozin kalıntıları bulunduğu için bu şekilde isimlendirilmiştir. Ağırlıklı olarak ileum ve kolonun entero-endokrin hücrelerinden salgılanmaktadır. ¹¹⁰ Dolaşımdaki PYY seviyeleri tokluk öncesi düşüken herhangi bir kalori alımından yaklaşık 15 dakika içinde yükselmeye başlar, 90 dakikada zirveye ve sonrasında bir platoya ulaşır. PYY salgı seviyesi alınan kalori miktarı ile orantılı olması toklukla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. ¹¹¹

2.8.2.3.8. PYY Sentezi ve Etki Mekanizması

PYY insanlarda *PYY* geni tarafından kodlanan 36 amino asitli bir peptittir. Biyolojik aktivitesi için gerekli olan üçüncül yapı; C-terminal amidasyonu ile başlar ve bir poliprolin sarmal ve bir α sarmalın β -dönüşü ile bağlanması sonucunda U-şekilli peptit oluşur (Şekil 2.7.).¹¹² Diyetin çeşitli bileşenlerinden gelen uyarıya yanıt olarak enteroendokrin L hücrelerinden salgılanan hormon dolaşımında PYY 1-36 ve PYY 3-36 olmak üzere iki formda bulunur. Dolaşımına salındıktan sonra PYY 1-36'daki N-terminal tirozin-prolin kalıntıları DPP-IV tarafından bölünerek aktif majör dolaşım formu PYY 3-36 oluşur.¹¹⁰ Ek olarak, PYY 3-36 serin amino peptidazlar tarafından da C-terminalinden bir dipeptitin ayrılması ile PYY 3-34 oluşur. PYY, G protein-bağlı reseptörlerin bir alt tipi olan Y reseptörleri (Y1, Y2, Y4 ve Y5) aracılığıyla etki gösterir. PYY 1-36, tüm reseptörlere aynı afiniteye sahipken, PYY 3-36 yüksek afiniteyle hipotalamik Y2'lerin aktivasyonu aracılığıyla iştah düzenlemesinde öne çıkmaktadır (Şekil 2.8.).¹¹³ PYY DPP IV tarafından bağırsak endotelyumunda ve karaciğerde enzimatik bölünmeye uğrar.¹¹⁰



Şekil 2.7. PYY'nin Yapısal Değişiklikleri



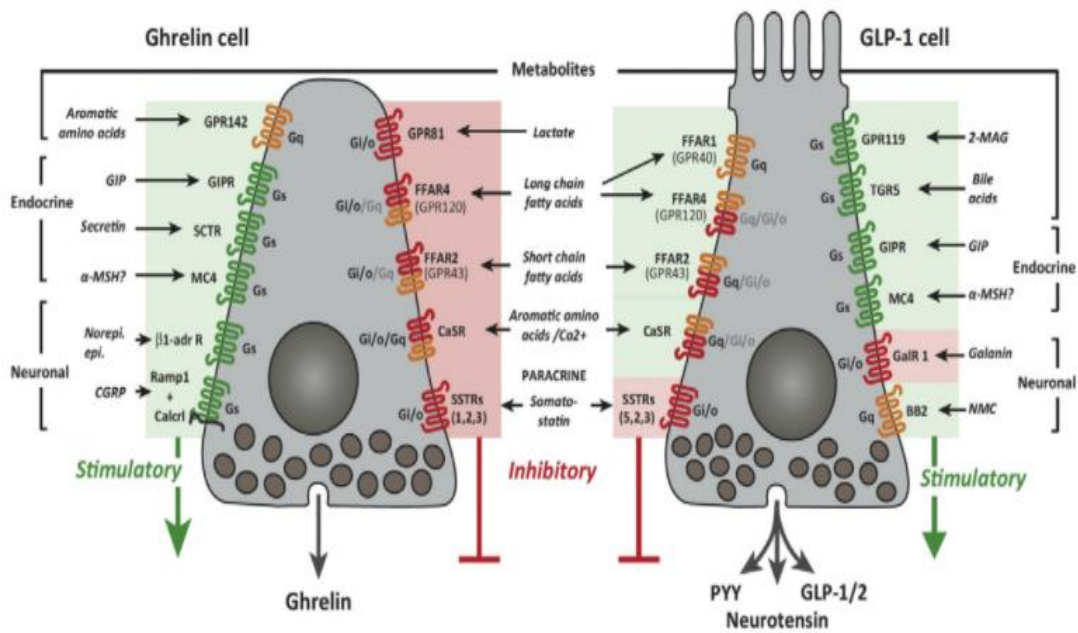
Şekil 2.8. PYY Salınımı, Reseptörleri ve Fonksiyonu

2.8.2.3.9. PYY ve Obezite İlişkisi

PYY hormonu mide boşalmasını geciktirip mide ve pankreas salgısını inhibe ederek fizyolojik olarak doyumluk yani yemeği “sonlandırma” sinyali olarak işlev görmektedir. ¹⁰⁹ Hormon GLP-1 ile birlikte 'ileal fren' mekanizmasını indükleyerek bağırsak motilitesini azaltmakla birlikte beyin sapı üzerine etki ederek, enerji alımını merkezi olarak düzenlemektedir. ¹¹⁴ PYY düzeyleri genellikle obezlerde daha düşük olması, bu durumun hastalığın patofizyolojisinde etkili olabileceğini düşündürmüştür. ¹¹⁵ Zayıf ve obez insanlardan oluşan bir çalışmada, PYY3-36 (intravenöz) uygulamasının iştahı azalttığı ve her iki grupta kalori alımında neredeyse % 30 kısıtladığı sonucuna ulaşılmıştır. ¹¹⁶

Gastrik bypass ameliyatı sonrası artış gösteren PYY ve GLP-1 hormonların örneklemdeki obezlerde görülen belirgin ve sürekli kilo kaybından sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. ¹¹⁸

Fonksiyonel manyetik rezonans (fMRI) görüntüleme kullanan çalışmada PYY 3-36'nın hem homeostatik iştah kontrolü ile ilişkili beyin bölgelerindeki hem de ödül ve hedonik kontrol ile ilişkili yüksek kortikal bölgelerdeki nöral aktiviteyi modüle ettiği belirlenmiştir. ¹¹⁹



Şekil 2.9. İştah düzenlenmesinde rol oynayan bağırsak hormonları

Yeşil renkteki oreksijenik hormon olan grelin, mideden salgılanır ve besin alımını uyarır. Kırmızı ile gösterilen anoreksijenik hormonlar (Kolesistokinin (CCK), Pankreatik Polipeptit (PP), Peptid YY (PYY) ve Glukagon Benzeri Peptid 1 (GLP-1) gastrointestinal sistemdeki çeşitli organlardan salgılır ve mide motilitesini yavaşlatarak, yiyecek alımını azaltır. ¹¹⁵

2.8.2.3.10. Kolesistokinin Keşfi ve Yapısı

CCK, ilk olarak 1928 yılında bağırsak mukozasından elde edilen sıvı özütlerinden keşfedilmiştir. Hormon beslenmeye yanıt olarak başlıca duodenum ve jejunumdaki enteroendokrin I hücrelerinden ve merkezi nöronlardan salgılanmaktadır. ¹²⁰ Besin alımından on dakika sonra kan dolaşımında salgılır 60. dakikada zirve yapar, 7 saate kadar

yüksek kalır. ¹²¹ CCK, besinlerin lipit ve protein (doymuş yağ asiti, uzun zincirli yağ asiti, amino asit) kompozisyonuna göre farklı miktarlarda dolaşıma salınır. Hormon, yağ ve proteinlerin sindirimini destekleyen pankreatik enzimlerin ve safra tuzlarının duodenuma salgılanmasını artırır. ¹²²

2.8.2.3.11.CCK Sentezi ve Etki Mekanizması

Kromozom 3'ün üzerinde bulunan *cck* geni tarafından kodlanan CCK, 115 amino asitli preprohormon olarak sentezlenmekte ve prohormon PC'ler (PC2, PC1/3) tarafından N-terminaldeki endoproteolitik bölünmeler sonucunda değişen uzunluklarda biyoaktif CCK'lere (CCK-8, CCK-22, CCK-33 ve CCK-58) dönüşmektedir. Bu peptitler biyolojik etkilerini spesifik CCK-1 ve CCK-2 reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirmektedir. CCK-1, özellikle iştah düzenlemesinin davranışsal bağıntılarından sorumludur. ¹²³

2.8.2.3.12. Kolesistokinin ve Obezite

CCK gastrointestinal motiliteyi yavaşlatmanın yanı sıra pepsinojen salgılanmasını, safra kesesi kasılmasını ve tokluğu indüklemektedir. Bu etkilerini vagal afferentlerde, beyin sapında ve hipotalamusta yer alan CCK reseptörleri ile göstermektedir. ¹²⁴ Arka beyni aktive eden vagal nöronlara bağlanan hormon, bu nöronlar aracılığıyla besin seviyeleri ile doyma sinyallerini birleştirerek beynin diğer bölgelerine aktarılmasını sağlamaktadır. ¹²⁵

CCK üzerine yapılan ilk çalışma sıçanlarda doza bağlı olarak tokluğu artırdığı ve gıda alımını azalttığı belirlenmiştir. ¹²⁶ Sürekli olarak verilen CCK uzun süreli besin alımını düşürmekte etkisiz olduğu gösterilmiştir. ¹²⁷ Ayrıca CCK'sı olmayan hayvanların normal gıda alımına ve vücut ağırlığına sahip olduğu tespit edilmiş ve sinyal molekülünün enerji dengesinin düzenlenmesinde gerekli olmadığı savunulmuştur. ¹²⁸ Bununla birlikte son araştırmalar CCK'nin tokluğu ve insülin sekresyonunu indükleme ve gastrik asit salgısını inhibe etme gibi önemli fizyolojik etkilerini vurgulayarak, hormonun hem

obezite hem de tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan CCK peptid analoglarının geliştirilmesini sağlamıştır.¹²⁹

3. MATERYAL VE METOD

Atatürk Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nın B.30.2.ATA.0.01.00/358 sayı kararı ile onaylanan çalışma (EK 1) Bilimsel Araştırmalar Proje Ofisi tarafından Proje Kodu: TDK-2021-8807 ile finansal açıdan desteklenmiştir. Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD bünyesindeki laboratuvarında yürütülmüştür.

3.1. Materyal

Çalışma için gerekli minimum örneklem sayısı G Power analizi (versiyon 3.1.9.4) ile hesaplanmıştır. Minimum örneklem sayısı Tip I hata (α) 0,05 ve Tip II hata ($1-\beta$) 0.85 düzeyinde hesaplanmış ve bu sayı bağımsız gruplarda t testi için her grup için 24 kişi (Cohen's f: 0,8), bağımlı gruplarda t testi için her grup 48 kişi (Cohen's f: 0,8) olarak belirlenmiştir.¹³⁰ Bu doğrultuda vücut kitle indeksine göre beş grupta sınıflandırılan örneklem; kontrol grubunda toplam 49 sağlıklı, vaka grubunda ise 62 obez olmak üzere toplam 111 katılımcıdan oluşmuştur. Çalışmaya katılan gönüllüler çalışma hakkında bilgilendirilerek ve “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” okutulup, onay alınmasının ardından çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırma verileri, Atatürk Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'ne Eylül-Aralık 2020 tarihleri arasında başvuran 18-65 yaş arası yetişkin bireyden toplanmıştır.

3.1.1. Araştırmaya Dahil Edilen Bireylerin Özellikleri

Araştırma farklı vücut kitle indeksi değerine sahip bireyler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bireylerin VKİ'leri “vücut ağırlığı / boy uzunluğu (kg/m^2)” formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Kontrol ve vaka gruplarının oluşturulmasında DSÖ'nün VKİ sınıflamasından yararlanarak VKİ'si 18.50-24.99 kg/m^2 aralığında olanlar normal (n=49); VKİ'si $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ olanlar ise obez (n=62) grubuna dahil edilmiştir. Araştırmaya diabetes mellitus, psikolojik bozukluk ve iştahı etkileyebilecek hastalık tanısı almamış gönüllü

bireyler dahil edilmiştir. Aynı zamanda iştah mekanizması üzerinde etkileri olan herhangi bir ilaç kullanan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir. Kontrol grubu sağlıklı, yaş ve cinsiyet olarak deney grubu ile uyumlu VKİ normal değer aralığında olan bireylerden oluşmuştur.

3.1.2. Antropometrik Ölçümlerin Alınması

Bireylerin boy uzunluğu (cm) çıplak ayak, zemine düz bir şekilde basmış dik bir şekilde dururken 1 mm hassasiyetinde mezura tarafından ölçüldü. Vücut ağırlığı (kg) ise aç karnına ve ince kıyafetlerle 100 g hassasiyetinde elektronik tartı ile ölçüldü. Grupların VKİ vücut ağırlığı (kg), boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünerek hesaplanmıştır. Örneklemi oluşturan katılımcılar DSÖ yetişkinler için öngördüğü VKİ değerlerine göre 18,5-24,9 kg/m² arasında olan bireyler normal kilolu, 25, 0-29,9 kg/m² arasında olan bireyler fazla kilolu, 30,0-34,9 kg/m² arasında olan bireyler orta obez, 35,0-39,9 kg/m² arasında olan bireyler ağır obez ve ≥ 40 kg/m² den büyük olan bireyler morbid obez olarak gruplandırıldı.

3.1.3. Numunelerin Toplanması ve Hazırlanması

Katılımcılardan en az 12 saatlik açlık sonrası alınan venöz kan örnekleri düz tüp ve antikoagülan kaplı tüpe dağıtılıp yavaşça alt üst edildi. Numunelerin süpernatant kısımları 3000 rpm devirde 10 dakikalık santrifüj işlemi sonrasında ayrıldı. Elde edilen serum etiketlenmiş kilitli kapaklı mikro santrifüj tüplerine alınarak alikotlandı. Tüm örnekler analizin yapıldığı güne kadar -80°C'de depo edildi. Analizlerin yapılacağı günün bir önceki gününden itibaren dondurulmuş örnekler sırayla -20°C, +4°C ve oda sıcaklığına alınarak aşamalı olarak çözündürüldü.

3.1.4. Kimyasallar, Cihazlar ve Ekipmanlar

Araştırmada kullanılan malzemeler, cihazlar ve kit içeriği Tablo 3.1 de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Kullanılan Malzeme, Kit ve Cihazlar

MALZEME/KİT	MENŞEİ
Ayarlanabilir Hacimli Otomatik Pipet (100-1000 µL)	Axygen, ABD
Ayarlanabilir Hacimli Otomatik Pipet (20-200 µL)	Axygen, ABD
Ayarlanabilir Hacimli 8 Kanallı Otomatik Pipet (10-100 µL)	Eppendorf Research Plus, Almanya
Tek Kullanımlık Pipet Ucu (200 µL)	ISOLAB, Almanya
Tek Kullanımlık Pipet Ucu (1000 µL)	ISOLAB, Almanya
Kilitli Kapaklı Mikro Santrifüj Tüpü (1,5 mL)	ISOLAB, Almanya
İnsan Grelin ELISA Kiti	Biological Technology Laboratory, China
İnsan GLP-1 ELISA Kiti	Biological Technology Laboratory, China
İnsan PYY ELISA Kiti	Biological Technology Laboratory, China
Mikroplate Okuyucu	BIO-TEK PowerWave XS, ABD
Vorteks	Velp Scientifica ZX3, İtalya
İnkübatör	Inovia Technology SC-200-1001, Türkiye
Santrifüj	Beckman Coulter, Allegra X-30R, ABD
Derin Dondurucu (-80°C)	Nüve DF 290, Türkiye
Buzdolabı (+4°C)	Arçelik 5231 NFY, Türkiye
Saf Su Cihazı	Mes mp MINipure, Türkiye
Klinik Kimya Otoanalizörü	Beckman Coulter AU 5800, ABD
Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC)	Trinity Biotech Premier Hb9210, İrlanda

3.2. Metod

Numuların serum grelin, GLP-1 ve PYY konsantrasyonları ELISA metodla ve ticari kit ile prosedürüne uygun olarak analiz edilmistir. Numunelerin analizi için kullandığımız ticari kitlerin çalışma prosedüründe çift çalışılması önerildiği için çift çalışma tercih edilmiştir. Numunelerin çift çalışılması ile deneysel ortamda yapılabilecek hataların (kimyasal hazırlama, pipetleme vb.) önüne geçmekle birlikte analiz sonucunda elde edilen nicel verilerin güvenilirliği sağlanmıştır.

3.2.1. Serum Grelin Seviyelerinin Ölçümü

Serum örneklerindeki grelin tayini için kullanılan kit (SunRed Human grelin ELISA Kit, katalog numarası: 201-12-5583) double-antibody sandwich ELISA yöntemi ile çalışmaktadır. İnsan grelin antikoru ile kaplı kuyucuk içeren plaklara ilk olarak numune eklenir ve numunede bulunan grelin antijeni kuyucuklardaki antikora bağlanır. Daha sonra biyotin ile işaretli insan grelin antikoru eklenir ve Streptavidin-HRP ile

kombine edilir. 37°C’de 60 dakikalık inkübasyondan sonra yapılan yıkama işlemi sırasında antikora bağlanmamış serbest haldeki Streptavidin-HRP deney ortamından uzaklaştırılır. Ardından substrat solüsyonu kromojen A ve B çözeltisi eklenir renk maviye döner. 37°C’de 10 dakikalık inkübasyon sonrasında asidik karakterli çözeltinin eklenmesi ile reaksiyon durdurulur ve 450 nm’de absorbanans ölçümü gerçekleştirilir. Renk şiddeti ile grelin konsantrasyonu orantılıdır. Serum grelin seviyeleri “pg/mL” olarak hesaplanmıştır.

Tablo 3.2. Grelin ELISA kit içeriği

İçerik
Standart çözeltisi
Standart dilüent
Grelin antikoru kaplı 96 kuyucuklu ELISA plağı
HRP işaretli Streptavidin
Konsantre yıkama tamponu
Biyotin işaretli insan grelin antikoru
Kromojen Çözeltisi A
Kromojen Çözeltisi B
Stop Solüsyon
Plate kapama membranı
Kapalı zarf

3.2.1.1. Standartların Hazırlanması

Standartlar kit içerisindeki standart kullanılarak seyreltme işlemleri ile hazırlanmıştır.

3.2.1.2. Grelin ELISA Testinin Çalışılması

1. Numune, standart ve tüm reaktifler için plate üzerinde kuyucuklar işaretlendi.
2. Kör için belirlenen kuyucuklara kromojen A, B ve durdurma çözeltisi eklendi.
3. Standart kuyucuklarına kit prosedürüne göre hazırlanan standartlar 50 µL eklendi.
4. Numune kuyucuklarına 10 µL grelin-antikör ve 40 µL numune eklendi.
5. Kör haricindeki tüm standart ve numune kuyucuklarına 50 µL Streptavidin-HRP eklendi.

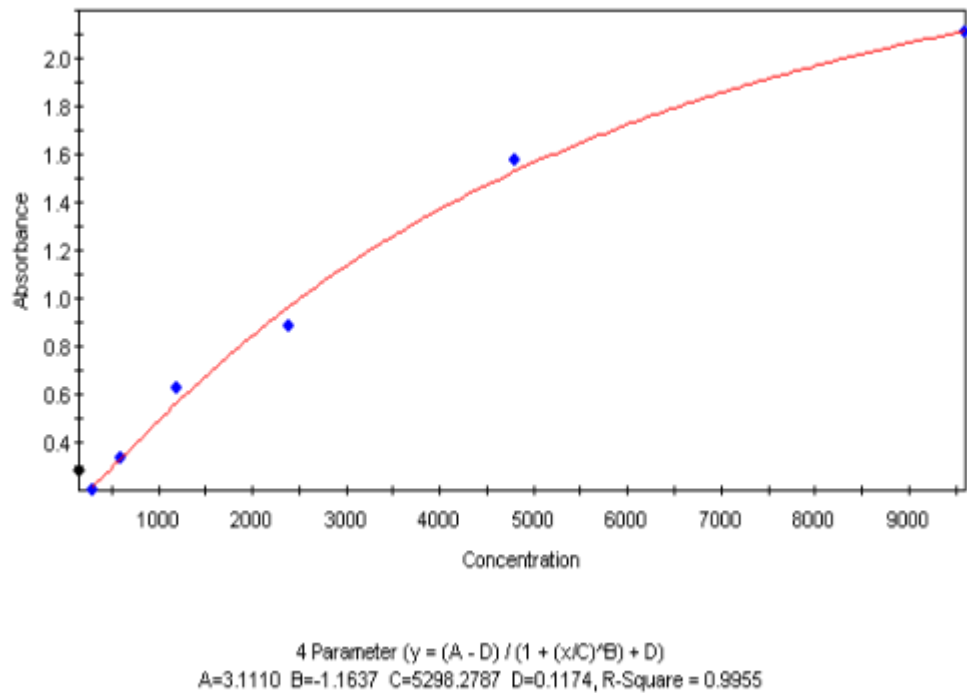
6. Kuyucukların üzeri koruyucu zarf ile sarılarak hafifçe karıştırıldı ve 37°C’de 60 dakika inkübasyona bırakıldı.

7. Kit porsedürüne göre hazırlan yıkama solüsyonundan her bir kuyucuk için 300 µL yıkama solüsyonu kullanılarak beş defa yıkama yapıldı.

8.Kör, standart ve numune kuyucuklarına 50 µL substrat solüsyonu kromojen A ve B eklendi, mavi renk oluşumu gerçekleşti. Kuyucukların üzeri kapatılarak 37°C’de 10 dakika karanlık ortamda inkübe edildi.

9. Her bir kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu eklendi.10 dakika içerisinde 450 nm’de BIO-TEK PowerWave XS mikropate okuyucu cihazında absorbans değerleri ölçüldü

10. Standartların absorbans değerleri ve R² değeri absorbans-konsantrasyon grafiği şekil 3.1’de gösterilmiştir. Stadart grafikten absorbansa karşı grelin konsantrasyonu hesaplandı.



Şekil 3.1. Grelin standart eğrisi

3.2.2. Serum GLP-1 Seviyelerinin Ölçümü

Serum örneklerindeki GLP-1 tayini için kullanılan kit (SunRed Human GLP-1 ELISA Kit, katalog numarası: 201-12-0023) double-antibody sandwich ELISA yöntemi ile çalışmaktadır. İnsan GLP-1 antikoru ile kaplı kuyucuk içeren plaklara ilk olarak numune eklenir ve numunede bulunan GLP-1 antijeni kuyucuklardaki antikora bağlanır. Daha sonra biyotin ile işaretli insan GLP-1 antikoru eklenir ve Streptavidin-HRP ile kombine edilir. 37°C’de 60 dakikalık inkübasyondan sonra yapılan yıkama işlemi sırasında antikora bağlanmamış serbest haldeki Streptavidin-HRP deney ortamından uzaklaştırılır. Ardından substrat solüsyonu kromojen A ve B çözeltisi pipetlenerek renk maviye döner. Renk şiddeti ile GLP-1 konsantrasyonu pozitif orantılı olarak değerlendirilir. 37°C’de 10 dakikalık inkübasyon sonrasında asidik karakterli çözeltinin eklenmesi ile reaksiyon durdurulur ve 450 nm’de absorbans ölçümü gerçekleştirilir. Absorbans düzeyi substrat varlığında enzim aktivitesini yani GLP-1 konsantrasyonunu verir. Serum GLP-1 seviyeleri “pmol/L” olarak hesaplanmıştır.

Tablo 3.3. GLP-1 ELISA kit içeriği

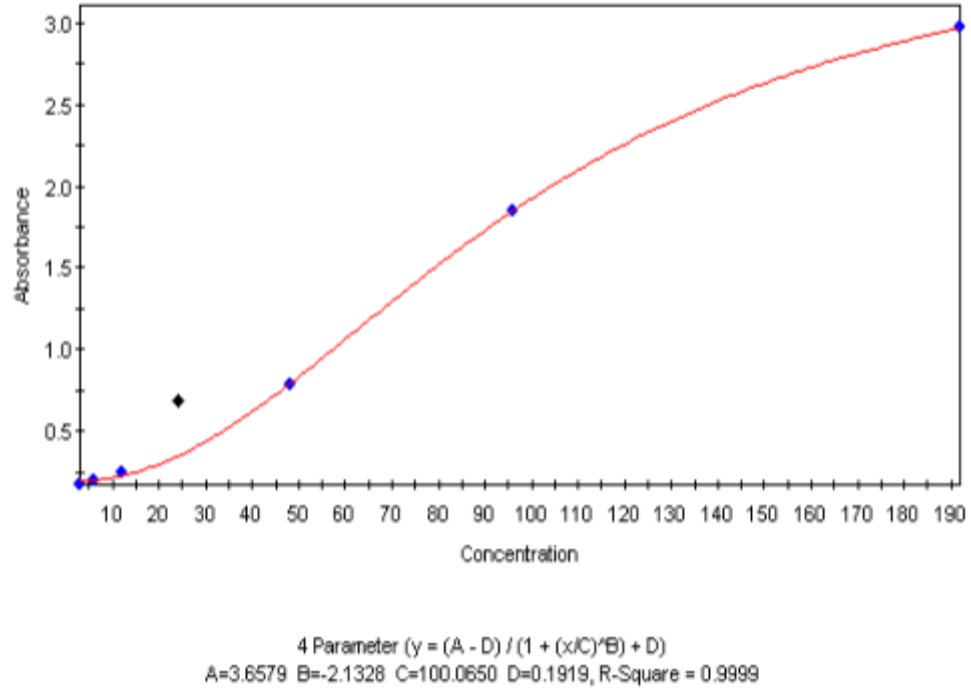
İçerik
Standart çözeltisi
Standart dilüent
PYY antikoru kaplı 96 kuyucuklu ELISA plağı
HRP işaretli Streptavidin
Konsantre yıkama tamponu
Biyotin işaretli insan GLP-1 antikoru
Kromojen Çözeltisi A
Kromojen Çözeltisi B
Stop Solüsyon
Plate kapama membranı
Kapalı zarf

3.2.2.1. Standartların Hazırlanması

Kit içerisindeki standart kullanılarak seyreltme işlemleri ile standartlar hazırlanmıştır.

3.2.2.2. GLP-1 ELISA Testinin Çalışılması

1. Numune, standart ve tüm reaktifler için plate üzerinde kuyucuklar işaretlendi.
2. Kör için belirlenen kuyucuklara kromojen A, B ve stop çözelti eklendi.
3. Standart kuyucuklarına kit porsedürüne göre hazırlanan standartlardan 50 µL eklendi.
4. Numune kuyucuklarına 10 µL GLP-1-antikör, 40 µL numune eklendi.
5. Kör haricindeki tüm standart ve numune kuyucuklarına 50 µL Streptavidin-HRP eklendi.
6. Kuyucukların üzeri koruyucu zarf ile sarılarak hafifçe karıştırıldı ve 37°C’de 60 dakika inkübe edildi.
7. Kit porsedürüne göre hazırlan yıkama solüsyonundan her bir kuyucuk için 300 µL yıkama solüsyonu kullanılarak beş defa yıkama yapıldı.
8. Kör, standart ve numune kuyucuklarına 50 µL substrat solüsyonu kromojen A ve B eklendi, mavi renk oluşumu gerçekleşti. Kuyucukların üzeri kapatılarak 37°C’de 10 dakika karanlık ortamda inkübe edildi.
9. Her bir kuyucuğa 50 µL durdurma çözeltisi pipetlendi. 10 dakika içerisinde 450 nm’de BIO-TEK PowerWave XS mikropate okuyucu cihazında absorbans değerleri ölçüldü
10. Standartların absorbans değerleri absorbans-konsantrasyon grafiği gösterilmiştir (Şekil 3.2.). Standart grafikten absorbansa karşı GLP-1 konsantrasyonu hesaplandı.



Şekil 3.2. GLP-1 standart eğrisi

3.2.3. Serum PYY Düzeylerinin Ölçümü

Serum örneklerindeki PYY tayini için kullanılan kit (SunRed Human PYY ELISA Kit, katalog numarası: 201-12-1370) double-antibody sandwich ELISA yöntemi ile çalışmaktadır. İnsan PYY antikoruna kaplı kuyucuk içeren plaklara ilk olarak numune eklenir ve numunede bulunan PYY antijeni kuyucuklardaki antikora bağlanır. Daha sonra biyotin ile işaretli insan PYY antikoruna eklenir ve Streptavidin-HRP ile kombine edilir. 37°C’de 60 dakikalık inkübasyondan sonra yapılan yıkama işlemi sırasında antikora bağlanmamış serbest haldeki Streptavidin-HRP deney ortamından uzaklaştırılır. Ardından substrat solüsyonu kromojen A ve B çözeltisi pipetlenerek renk maviye döner. Renk şiddeti ile PYY konsantrasyonu pozitif orantılı olarak değerlendirilir. 37°C’de 10 dakikalık inkübasyon sonrasında asidik karakterli çözeltinin eklenmesi ile reaksiyon durdurulur ve 450 nm’de absorbans ölçümü gerçekleştirilir. Serum PYY seviyeleri “pmol/L” olarak hesaplanmıştır.

Tablo 3.4. PYY ELISA kit içeriği

İçerik
Standart çözeltisi
Standart dilüent
PYY antikoru kaplı 96 kuyucuklu ELISA plağı
HRP işaretli Streptavidin
Konsantre yıkama tamponu
Biyotin işaretli insan PYY antikoru
Kromojen Çözeltisi A
Kromojen Çözeltisi B
Stop Solüsyon
Plate kapama membranı
Kapalı zarf

3.2.3.1. Standartların Hazırlanması

Standartlar kit içerisindeki standart kullanılarak seyreltme işlemleri ile hazırlanmıştır.

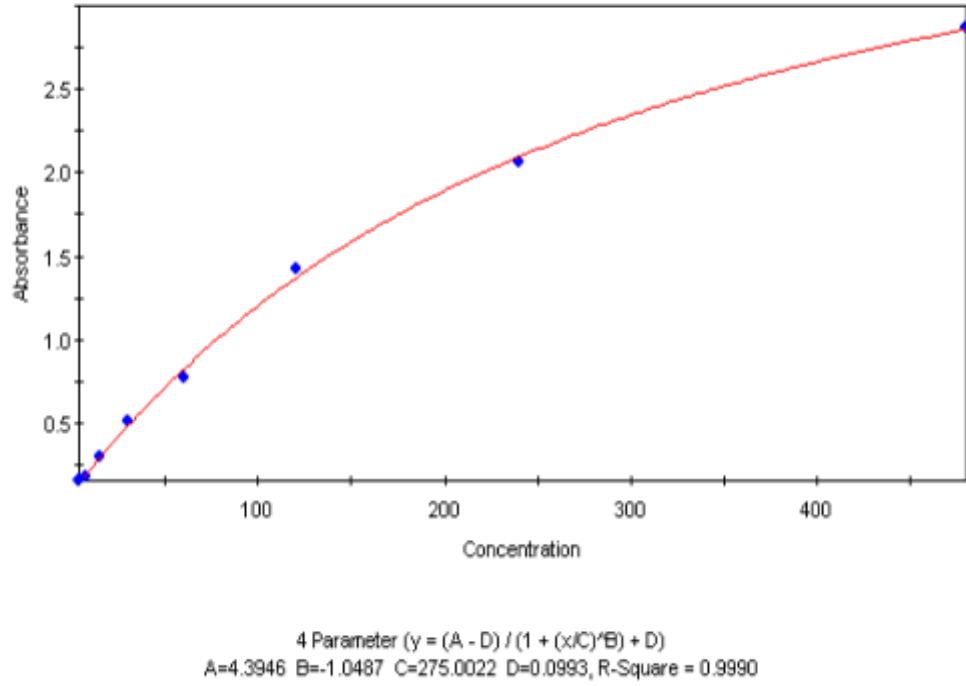
3.2.3.2. PYY ELISA Testinin Çalışılması

1. Numune, standart ve tüm reaktifler için plate üzerinde kuyucuklar belirlendi.
2. Kör için belirlenen kuyucuklara kromojen A, B ve stop çözelti eklendi.
3. Standart kuyucuklarına kit prosedürüne göre hazırlanan standartlardan 50 µL eklendi.
4. Numune kuyucuklarına 10 µL PYY-antikor ve 40 µL numune eklendi.
5. Kör haricindeki tüm standart ve numune kuyucuklarına 50 µL Streptavidin-HRP eklendi.
6. Kuyucukların üzeri koruyucu zarf ile kapatılarak hafifçe karıştırıldı ve 37°C’de 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
7. Kit prosedürüne göre hazırlan yıkama solüsyonundan her bir kuyucuk için 300 µL yıkama solüsyonu kullanılarak beş defa yıkama yapıldı.

8.Kör, standart ve numune kuyucuklarına 50 µL substrat solüsyonu kromojen A ve B eklendi, mavi renk oluşumu gerçekleşti. Kuyucukların üzeri kapatılarak 37°C’de 10 dakika karanlık ortamda inkübasyona bırakıldı.

9. Her bir kuyucuğa 50 µL durdurma çözeltisi eklendi.10 dakika içerisinde 450 nm’de BIO-TEK PowerWave XS mikropate okuyucu cihazında absorbans değerleri ölçüldü

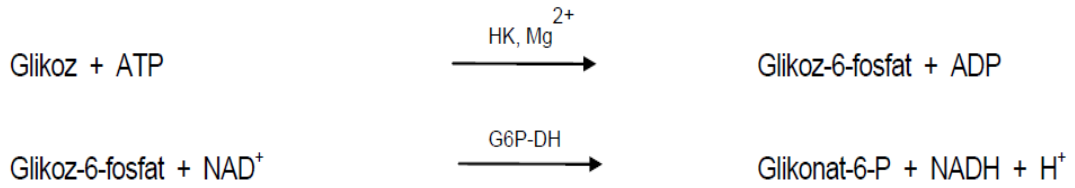
10. Standartların absorbans değerleri, absorbans-konsantrasyon grafiği şekil 3.3.’te gösterilmiştir. Stadart grafikten absorbansa karşı PYY konsantrasyonu hesaplandı.



Şekil 3.3. PYY standart eğrisi

3.2.4. Biyokimyasal Ölçümler

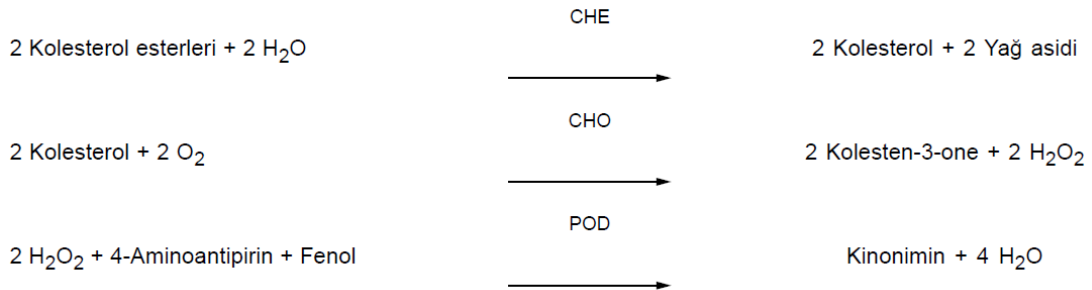
Açlık Glukoz Ölçümü: Numunelerin serum glukoz konsantrasyonu Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe heksokinaz yöntemi kullanılan ticari kitlerle spektrofotometrik olarak ölçüldü.



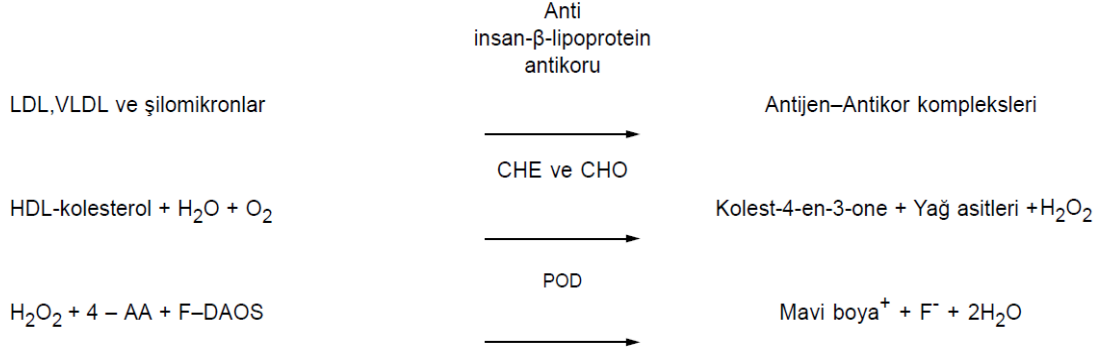
HbA1c Ölçümü: Glukozun nonenzimatik ve irreversibl olarak hemoglobinin N-terminal ucundaki valin amino asidine bağlanması sonucu glikozile hemoglobin, HbA1c oluşur. HbA1c eritrositlerin yaşam ömrü olan 120 günü kapsayan üç aylık kan glukoz düzeyini yansıtan glikozillenmiş proteindir.

HbA1c ölçümü, Trinity Biotech Premier 9210 otoanalizöründe boronat afinitesi ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi yöntemi ile tam kan numunesinden gerçekleştirildi.

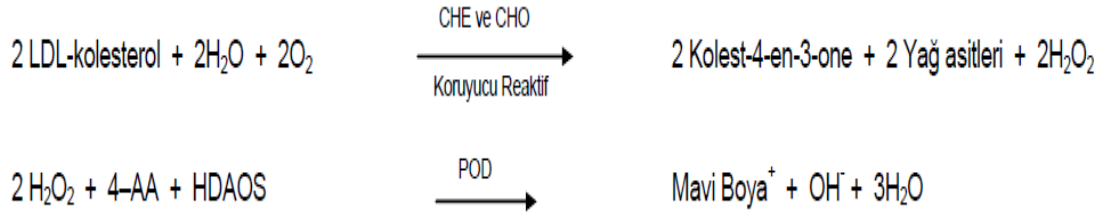
Total Kolesterol Tayini: Numunelerin serum total kolesterol ölçümü Beckman Coulter AU5800 otoanalizörü kullanılarak enzimatik yöntem ile spektrofotometrik olarak gerçekleştirildi.



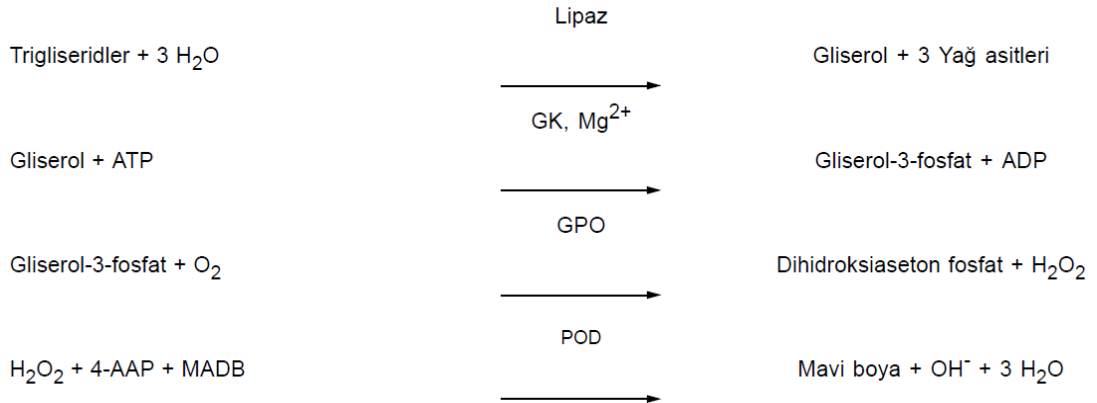
HDL-Kolesterol Ölçümü: Numunelerin serum HDL düzeyleri Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe enzimatik yöntemle, spektrofotometrik olarak ölçüldü.



LDL-Kolesterol Ölçümü: Serum numunesinde LDL ölçümü için Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe Beckman Coulter firması tarafından üretilen, enzimatik yöntemle dayalı ticari kitler kullanılarak spektrofotometrik ölçüldü.



Trigliserid Ölçümü: Serum numunesinde trigliserid ölçümü için Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe enzimatik yöntemle dayanılarak üretilen ticari kitlerle ölçüldü.



3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırmadan elde edilen veriler Analyse-it Software (Analyse-it Software, Ltd. Leeds, United Kingdom) ve SPSS 23.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Veri dağılımının normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan veriler için parametrik testlerden Student's T testi, normal dağılıma uymayan veriler için ise nonparametrik testlerden Mann Whitney U testi uygulandı. Çoklu grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Bağımlı grupların verilerinin analizinde eşleştirilmiş örneklem t testi ve Wilcoxon testi kullanıldı. İki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Bazı parametrelere ait bilgiler box plot grafiği şeklinde gösterildi.

Regresyon analizi için binary lojistik regresyon analiz yöntemi kullanıldı. Regresyon analizi sonuçlarının değerlendirilmesinde Nagelkerke R-kare ve Hosmer-Lemeshow testleri incelendi. Ayrıca odds oranı ve odds oranının %95 güven aralıkları hesaplandı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde medyan değerleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ değeri esas alınarak yapıldı.

4. BULGULAR

Araştırmanın örneklemini vücut kitle indeksine göre 18,5-24,9 kg/m² arasında olan 25 ve 25-29,9 kg/m² arasında olan 24 sağlıklı, 30-34,9 kg/m² arasında olan 19, 35-39,9 kg/m² arasında olan 19 ve ≥ 40 kg/m² olan 24 obez birey oluşturmaktadır.

VKİ'ye göre iki gruba ayrılan sağlıklı kontrollerin demografik bilgileri ve biyokimyasal sonuçları tespit edilmiştir. Biyokimyasal parametre olarak; açlık kan şekeri, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, insülin, HbA1c, grelin, GLP-1 ve PYY seviyeleri belirlenerek sonuçlar tablo 4.1.'de verilmiştir.

Tablo 4.1. VKİ Değerlerine Göre İki Gruba Ayrılan Kontrol Grubunun Demografik Verileri ile Biyokimya Sonuçları

	Medyan (IQR 25-75)	p
VKİ		
Kontrol Grubu 1	21 (19-23)	0,000*
Kontrol Grubu 2	27 (26-27,5)	
Yaş (yıl)		
Kontrol Grubu 1	24 (20-32)	0,003*
Kontrol Grubu 2	37 (26-47)	
Total Kol (mg/dL)		
Kontrol Grubu 1	149 (136-164)	0,347
Kontrol Grubu 2	165 (126,3-178,3)	
HDL (mg/dL)		
Kontrol Grubu 1	51 (43-64)	0,001*
Kontrol Grubu 2	39,5 (32,5-46,5)	
LDL (mg/dL)		
Kontrol Grubu 1	95 (80-102)	0,187
Kontrol Grubu 2	106,5 (69,3-119,3)	
TG (mg/dL)		
Kontrol Grubu 1	88 (55,5-112,5)	0,004*
Kontrol Grubu 2	138,5 (84,3-164,3)	
Açlık Glukoz (mg/dL)		
Kontrol Grubu 1	76 (70,5-81,5)	0,015*
Kontrol Grubu 2	84,5 (75-91)	
HbA1c (%)		
Kontrol Grubu 1	4,8 (4,7-5,1)	0,57
Kontrol Grubu 2	5,0 (4,7-5,4)	
İnsülin (µU/mL)		
Kontrol Grubu 1	4,4 (2,9-9,1)	0,180
Kontrol Grubu 2	7,4 (4,6-11,6)	
Ghrelin (pg/mL)		
Kontrol Grubu 1	868 (482,1-3125,7)	0,395
Kontrol Grubu 2	909,9 (658-2674,8)	
GLP-1 (pmol/L)		
Kontrol Grubu 1	61,5 (36,4-105,7)	0,327
Kontrol Grubu 2	48,6 (38,1-93,08)	
PYY (pg/mL)		
Kontrol Grubu 1	117,3 (47,9-377,4)	0,562
Kontrol Grubu 2	103,6 (44,3-272,2)	

Kontrol grupları arasında grelin, GLP-1 ve PYY düzeyleri anlamlı olarak farklı değildi ($p>0,05$). Bununla birlikte iki grup arasında HDL, TG ve açlık glukoz değerleri bakımından anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,05$). Ayrıca total kolesterol, LDL, HbA1c ve insülin seviyeleri anlamlı olmasa da normal kiloludan kilolu gruba doğru artış göstermiştir.

VKİ'ye göre sınıflandırılan vaka grubunun demografik bilgileri ve biyokimyasal sonuçları belirlendi. Biyokimyasal parametre olarak; açlık kan şekeri, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, insülin, HbA1c, grelin, GLP-1 ve PYY seviyeleri belirlenerek sonuçlar tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. VKİ Değerlerine Göre Üç Gruba Ayrılan Vaka Grubunun Demografik Verileri ile Biyokimya Sonuçları

	Medyan (IQR 25-75)	p
VKİ		
Vaka Grubu 1	32,8 (32,2-34)	0,000
Vaka Grubu 2	38,7 (36,4-39,2)	
Vaka Grubu 3	46 (42,7-49)	
Yaş (yıl)		
Vaka Grubu 1	44,5 (39-51)	0,426
Vaka Grubu 2	45 (34-54)	
Vaka Grubu 3	48 (40-4-56)	
Total Kol (mg/dL)		
Vaka Grubu 1	207,8 (180,4-235)	0,339
Vaka Grubu 2	183,7 (164-229)	
Vaka Grubu 3	195,2 (167,8-220)	
HDL (mg/dL)		
Vaka Grubu 1	48,5 (42,1-58,3)	0,371
Vaka Grubu 2	46,1 (36,5-50)	
Vaka Grubu 3	46,2 (42-53,2)	
LDL (mg/dL)		
Vaka Grubu 1	124,5 (105-151)	0,225
Vaka Grubu 2	109 (92-137)	
Vaka Grubu 3	114 (92,5-129,5)	
TG (mg/dL)		
Vaka Grubu 1	143,5 (84-177,8)	0,865
Vaka Grubu 2	147 (97-190,7)	
Vaka Grubu 3	131,5 (103-176,5)	
Açlık Glukoz (mg/dL)		
Vaka Grubu 1	89 (84-96)	0,596
Vaka Grubu 2	92 (84,2-107,7)	
Vaka Grubu 3	90 (82,5-104)	
HbA1c (%)		
Vaka Grubu 1	5,7 (5,5-5,9)	0,358
Vaka Grubu 2	5,9 (5,6-6,2)	
Vaka Grubu 3	5,9 (5,5-6,1)	
İnsülin (μU/mL)		
Vaka Grubu 1	8,5 (5,7-10,6)	0,002
Vaka Grubu 2	10,5 (6,7-18,3)	
Vaka Grubu 3	15,4 (10,6-19,1)	

Tablo 4.2. (devamı)

	Medyan (IQR 25-75)	p
<i>Grelin (pg/mL)</i>		
<i>Vaka Grubu 1</i>	859 (510,6-1655,8)	0,323
<i>Vaka Grubu 2</i>	459,9 (270-1585,5)	
<i>Vaka Grubu 3</i>	561,6 (448,6-989,4)	
<i>GLP-1 (pmol/L)</i>		
<i>Vaka Grubu 1</i>	53,3 (45,4-69,3)	0,14
<i>Vaka Grubu 2</i>	42,5 (36,5-63,7)	
<i>Vaka Grubu 3</i>	33,2 (30,8-47)	
<i>PYY (pg/mL)</i>		
<i>Vaka Grubu 1</i>	50,4 (45,2-60,3)	0,031
<i>Vaka Grubu 2</i>	47,7 (41,6-53,7)	
<i>Vaka Grubu 3</i>	32,9 (28,5-59)	

Vaka grubunda serum grelin konsantrasyonu en düşük medyan değeri (459,9 pg/mL) obez grupta, en yüksek medyan değeri (859 pg/mL) aşırı kilolu grupta tespit edildi. Vaka grupları arasında grelin değeri anlamlı bir değişim göstermemiştir ($p>0,05$). Şekil 4.2.'de vaka gruplarının grelin sonuçlarına ait box plot grafiği verilmiştir.

Vaka grubunun serum GLP-1 konsantrasyonu en düşük medyan değeri (33,2 pmol/L) morbid obez grupta, en yüksek medyan değeri (53,3 pmol/L) aşırı kilolu grupta tespit edildi. Vaka grubunda VKİ arttıkça GLP-1 değerleri azalma gösterirken gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Vaka grubunun GLP-1 değerleri şekil 4.3.'te box plot grafiği gösterilmiştir.

Vaka grubu PYY en düşük medyan değeri (32,9 pg/mL) morbid obez grupta, en yüksek medyan değeri (50,4 pg/mL) obez grupta belirlenmiştir. Vaka grubunda PYY değerleri VKİ arttıkça azalma kaydederken anlamlı olarak farklıydı ($p<0,05$). Vaka grubunun PYY değerleri şekil 4.1.'de box plot grafiği gösterilmiştir.

Ayrıca vaka grubunda VKİ arttıkça insülin seviyelerinin yükseldiği ve anlamlı olarak farklı olduğu belirlendi ($p<0,05$). Vaka grubunun insülin değerleri şekil 4.4.'te box plot grafiği şeklinde gösterilmiştir. Vaka gruplarındaki glukoz sonuçlarına ait box plot grafiği şekil 4.5.'te verilmiştir.

Kontrol ve vaka grubunun demografik bilgileri, biyokimyasal sonuçları ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri Tablo 4.3.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Vaka ve Kontrol Grubunun Demografik Verileri ve Biyokimya Sonuçları

	Medyan	p
VKI		
Kontrol Grubu	24,5 (21-27)	0,0001
Vaka Grubu	27 (26-27,5)	
Yaş (yıl)		
Kontrol Grubu	28 (21,5-39,5)	0,0001
Vaka Grubu	45,5 (38-55)	
Total Kol (mg/dL)		
Kontrol Grubu	154 (133-168,5)	0,0001
Vaka Grubu	197 (166,3-226,8)	
HDL (mg/dL)		
Kontrol Grubu	43 (37-55)	0,447
Vaka Grubu	46,9 (41-53,5)	
LDL (mg/dL)		
Kontrol Grubu	96 (80-110)	0,0001
Vaka Grubu	117 (96-139,7)	
TG (mg/dL)		
Kontrol Grubu	100 (70-155)	0,004
Vaka Grubu	138,8 (95,8-190)	
Açlık Glukoz (mg/dL)		
Kontrol Grubu	79 (73,5-87)	0,0001
Vaka Grubu	90 (84-103)	
HbA1c (%)		
Kontrol Grubu	4,9 (4,7-5,2)	0,0001
Vaka Grubu	5,9 (5,5-6,1)	
İnsülin (µU/mL)		
Kontrol Grubu	6,6 (3,4-10,6)	0,000
Vaka Grubu	10,6 (7-16)	
Grelın (pg/mL)		
Kontrol Grubu	887,6 (514,3-2994)	0,007
Vaka Grubu	553,7 (401,2-1336,2)	
GLP-1 (pmol/L)		
Kontrol Grubu	57,7 (36,7-101,4)	0,007
Vaka Grubu	41,1 (32-62,6)	
PYY (pg/mL)		
Kontrol Grubu	117,3 (45,2-325)	0,000
Vaka Grubu	46 (33,5-56,3)	

Vaka grubunun serum grelinin medyan değeri 553,7 pg/mL, kontrol grubunun medyan değeri 887,6 pg/mL olarak belirlenmiş ve VKİ arttıkça azalan grelin düzeyi anlamlı olarak farklı bulunmuştur (p<0,05).

Vaka grubunun serum GLP-1 medyan değeri (41,1pmol/L) kontrol grubunun GLP-1 medyan değerine (57,7pmol/L) göre anlamlı olarak düşüş göstermiştir (p<0,05).

Vaka grubunun serum PYY medyan değeri (117,3 pg/mL) kontrol grubunun serum PYY medyan değeri (46 pg/mL) arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Vaka grubunun karbonhidrat ve lipid metabolizması ile ilişkili parametreler (HDL dışında) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Vaka gruplarının serum lipid parametrelerinin grafiksel gösterim şekil 4.6.'da gösterilmiştir.

Vaka gruplarının kendi içerisinde değerlendirildiğinde grelin, GLP-1 ve PYY seviyeleri açısından anlamlı bir farkın olmadığı belirlenmiş ve tablo 4.4.'te gösterilmiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.4. Vaka Grubu Grelın, GLP-1 ve PYY Değerleri

	Medyan (IQR 25-75)	p
Grelın (pg/mL)		
Vaka Grubu 1	859 (510,6-1655,8)	0,323
Vaka Grubu 2	459,9 (269,9-1585,5)	
Vaka Grubu 3	561,6(448,6-989,4)	
GLP-1 (pmol/L)		
Vaka Grubu 1	53,3 (45,4-69,3)	0,14
Vaka Grubu 2	42,5 (36,5-63,7)	
Vaka Grubu 3	33,2 (30,8-47)	
PYY (pg/mL)		
Vaka Grubu 1	50,4 (45,2-60,3)	0,031
Vaka Grubu 2	47,7 (41,6-53,7)	
Vaka Grubu 3	32,9 (28,5-59)	

Vaka grupları grelin, GLP-1 ve PYY değerleri tablo 4.5.'te gösterilmiştir. Birinci-ikinci ve ikinci-üçüncü grupların arasında anlamlı fark olmadığı bununla birlikte birinci-üçüncü grup arasında farklı olduğu belirlendi ($p<0,05$).

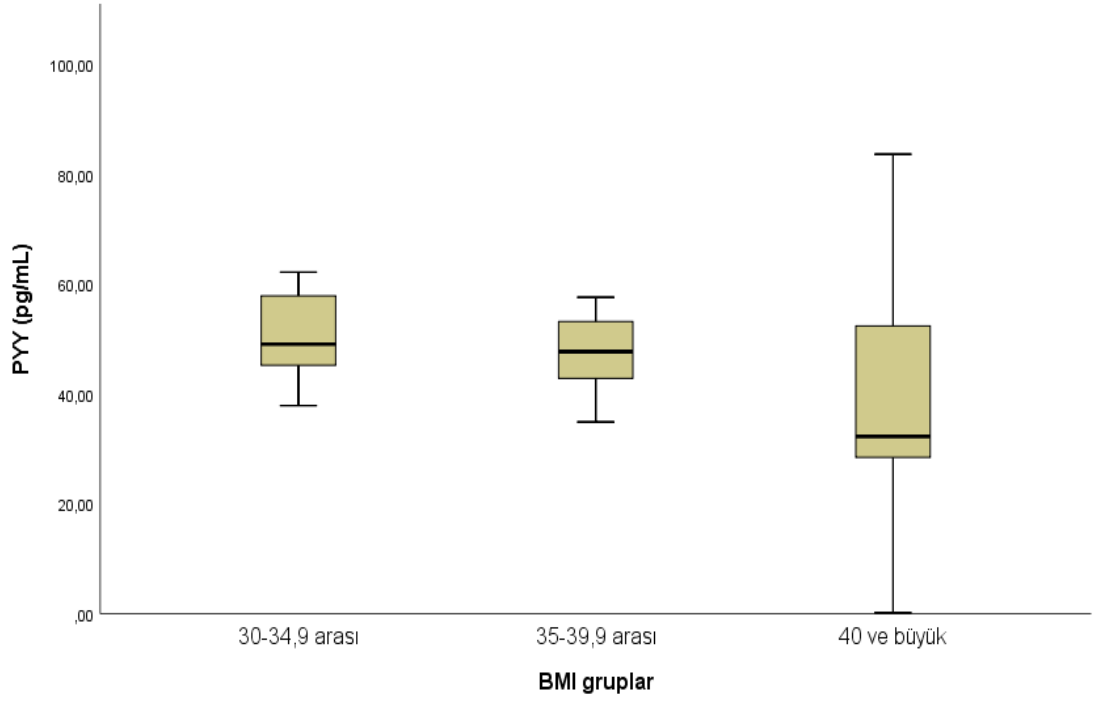
Tablo 4.5. Vaka Grubu Grelin, GLP-1 ve PYY Değerleri Karşılaştırılması

	<i>Grelin (pg/mL)</i>	<i>GLP-1 (pmol/L)</i>	<i>PYY (pg/mL)</i>
	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
<i>Vaka Grubu 1</i> <i>Vaka Grubu 2</i>	0,358	0,233	0,178
<i>Vaka Grubu 1</i> <i>Vaka Grubu 3</i>	0,286	0,007	0,024
<i>Vaka Grubu 2</i> <i>Vaka Grubu 3</i>	0,050	0,163	0,063

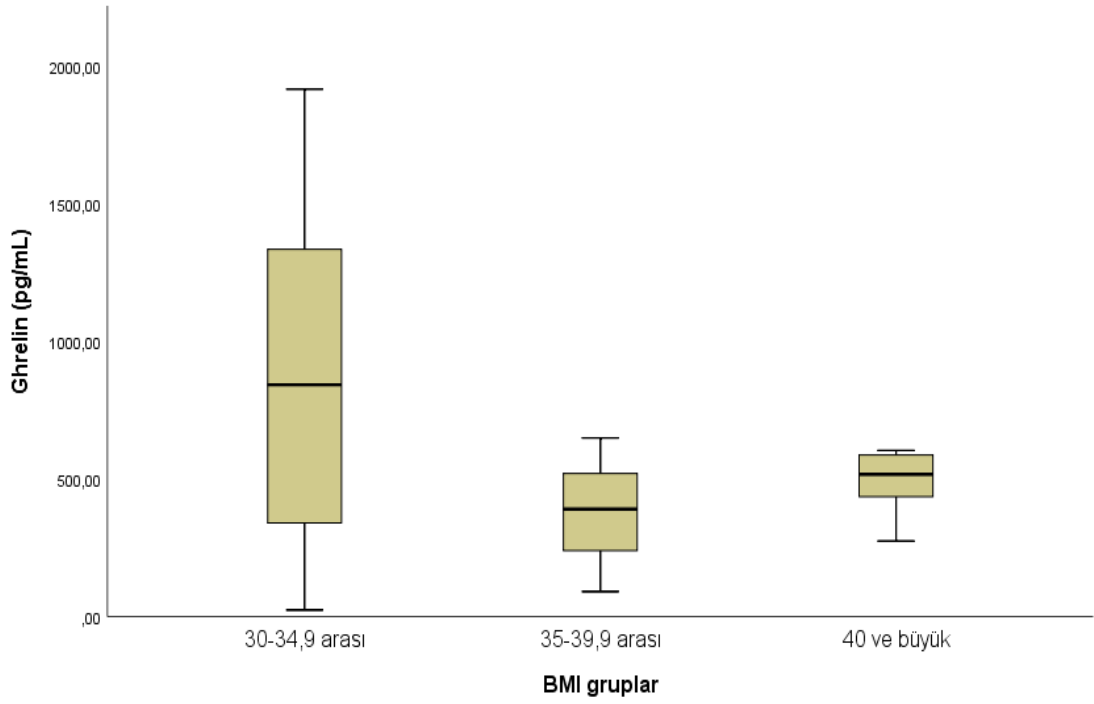
Grupların numune sonuçlarına ait korelasyon analizinde aralarında anlamlı ilişki bulunan parametreler Tablo 4.6.'da özetlenmiştir. Değişkenlerin aralarında pozitif korelasyon olan yani birlikte artan veya azalan parametrelerin r değerleri (+), aralarında negatif korelasyon bulunan yani biri artarken diğeri azalan parametreler ise (-) işaretiyle gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Obezite ve Kontrol Grubunun Korelasyon Analizi Tablosu

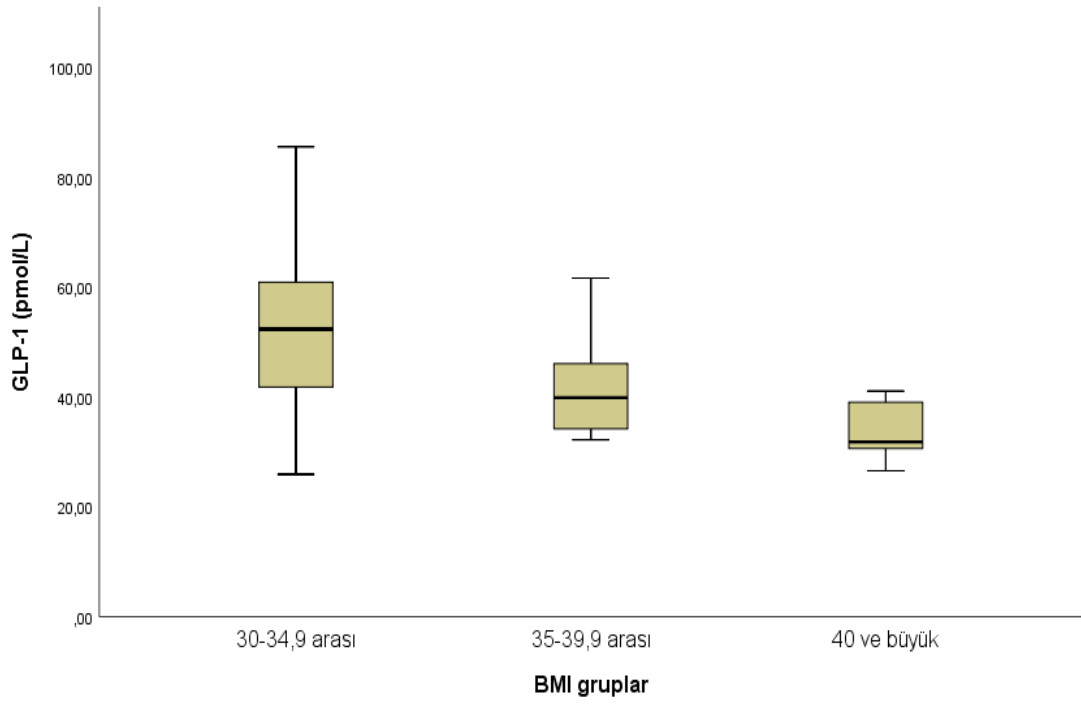
		Yaş	VKİ	Kol (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	TG (mg/dL)	Glukoz (mg/dL)	İnsülin (μ U/mL)	HbA1c (%)	GLP-1 (pmol/L)	Grelın (pg/mL)	PYY (pg/mL)
Yaş	r												
	p												
VKİ	r	0,574											
	p	0,000											
Kol (mg/dL)	r	0,517	0,428										
	p	0,000	0,000										
HDL (mg/dL)	r	0,019	-0,104	0,296									
	p	0,841	0,279	0,002									
LDL (mg/dL)	r	0,406	0,256	0,913	0,216								
	p	0,000	0,007	0,000	0,024								
TG (mg/dL)	r	0,411	0,367	0,506	-0,336	0,355							
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000							
Açlık Glukoz (mg/dL)	r	0,448	0,557	0,428	-0,018	0,314	0,364						
	p	0,000	0,000	0,000	0,853	0,001	0,000						
İnsülin (μ U/mL)	r	0,241	0,471	0,285	-0,061	0,207	0,358	0,299					
	p	0,011	0,000	0,003	0,524	0,030	0,000	0,002					
HbA1c (%)	r	0,569	0,662	0,425	-0,076	0,261	0,437	0,629	0,420				
	p	0,000	0,000	0,000	0,433	0,006	0,000	0,000	0,000				
GLP-1 (pmol/L)	r	-0,077	-0,354	-0,088	0,151	-0,045	-0,097	-0,095	-0,116	-0,206			
	p	0,427	0,000	0,359	0,116	0,638	0,315	0,326	0,226	0,031			
Grelın (pg/mL)	r	-0,074	-0,236	-0,126	0,042	-0,057	-0,091	-0,083	-0,083	-0,192	0,356		
	p	0,441	0,013	0,190	0,666	0,558	0,342	0,389	0,387	0,045	0,000		
PYY (pg/mL)	r	-0,242	-0,446	-0,156	0,125	-0,134	-0,061	-0,149	-0,201	-0,251	0,552	0,412	
	p	0,011	0,000	0,104	0,193	0,162	0,527	0,120	0,035	0,008	0,000	0,000	.



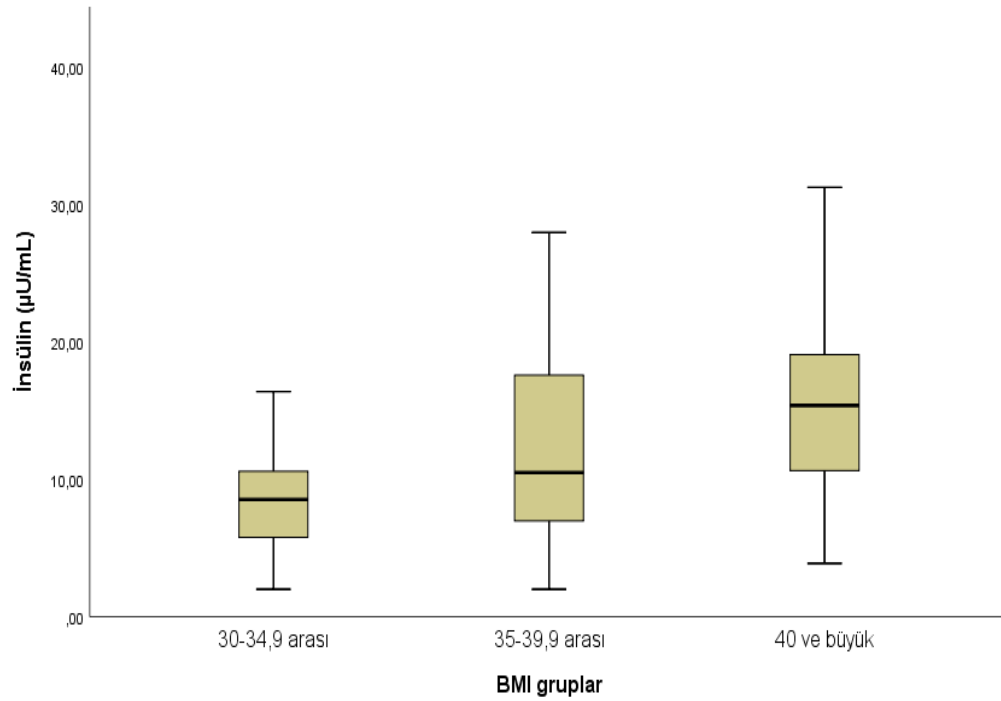
Şekil 4.1. PYY sonuçlarına ait vaka gruplarındaki box plot grafiği



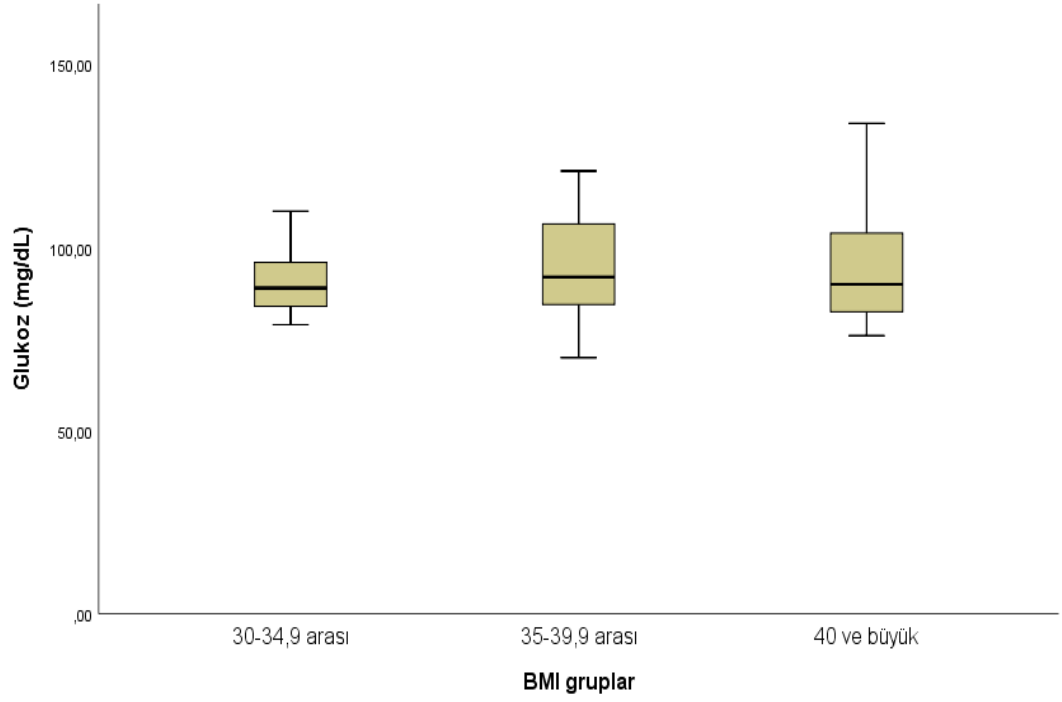
Şekil 4.2. Ghrelin seviyelerine ait vaka gruplarındaki box plot grafiği



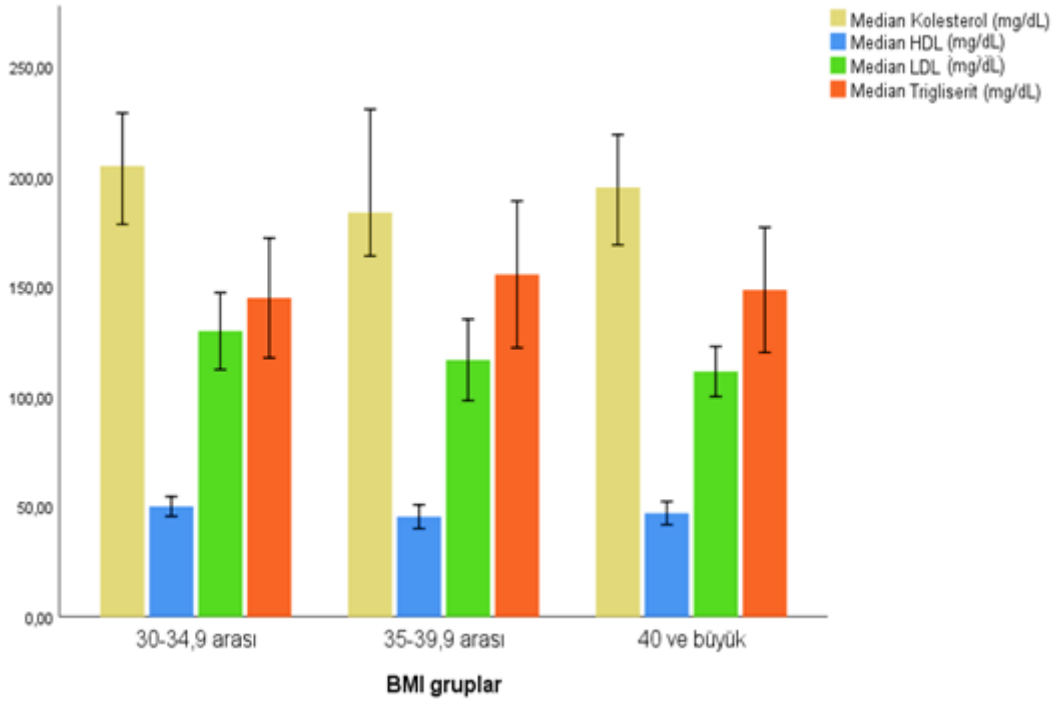
Şekil 4.3. GLP-1 sonuçlarına ait vaka gruplarındaki box plot grafiği



Şekil 4.4. İnsülin sonuçlarına ait vaka gruplarındaki box plot grafiği



Şekil 4.5. Açlık glukoz sonuçlarına ait vaka gruplarındaki box plot grafiği



Şekil 4.6. Vaka gruplarının serum lipit parametrelerinin grafiksel gösterim

Yapılan çoklu regresyon analizinde grelin hormonu bağımlı değişken olarak alındığında, grelinden bağımsız olarak VKİ, Kolesterol, LDL, TG ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Grelın ve VKİ gruplarındaki diğır ölçümler arasındaki ilişkinin çoklu doğrusal regresyon analizi

Değişkenler	Odds Oranı	p Değeri
Yaş	1,024	0,485
VKİ	0,804	0,044
Total Kol	0,889	0,051
HDL	0,955	0,406
LDL	1,169	0,019
TG	1,031	0,008
Açlık Glukoz	1,034	0,343
İnsülin	1,061	0,283
HbA1c	0,665	0,627
Grelın	1,000	0,449

Yapılan çoklu regresyon analizinde GLP-1 hormonu bağımlı değişken olarak alındığında, GLP-1'den bağımsız olarak VKİ, Kolesterol, LDL, TG ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. GLP-1 ve VKİ gruplarındaki diğır ölçümler arasındaki ilişkinin çoklu doğrusal regresyon analizi

Değişkenler	Odds Oranı	p Değeri
Yaş	1,038	0,294
VKİ	0,783	0,028
Total Kol	0,873	0,033
HDL	0,953	0,387
LDL	1,199	0,011
TG	1,035	0,006
Açlık Glukoz	1,048	0,191
İnsülin	1,069	0,223
HbA1c	0,523	0,463
GLP-1	0,976	0,073

Yapılan çoklu regresyon analizinde PYY hormonu bağımlı değişken olarak alındığında, PYY-1'den bağımsız olarak VKİ, Kolesterol, LDL, TG ve insülin ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. PYY Grelin ve VKİ gruplarındaki diğer ölçümler arasındaki ilişkinin çoklu doğrusal regresyon analizi

Değişkenler	Odds Oranı	p Değeri
Yaş	1,043	0,269
VKİ	0,768	0,024
Total Kol	0,855	0,023
HDL	0,970	0,619
LDL	1,219	0,010
TG	1,039	0,005
Açlık Glukoz	1,042	0,250
İnsülin	1,109	0,079
HbA1c	0,589	0,546
PYY	0,992	0,024

5. TARTIŞMA

Multifaktöriyel etiyoloji ile kompleks gelişim gösteren obezite esasen enerji homeostazının kronik olarak pozitif yönde olmasından kaynaklanmaktadır. Enerji homeostazının sürdürülmesi, merkezi sinir sistemi ve periferik organlar aracılığıyla davranışsal, endokrin ve otonomik cevapların entegre edilmesi ile sağlanmaktadır. Fakat özellikle insanlarda beslenme ihtiyacının ötesinde aşırı yemeye yönlendiren fizyolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. ²⁶ Bu doğrultuda araştırmalar iştah ve gıda alımının regülasyonunda etkili olan moleküllere odaklanmıştır. Çalışmamızda farklı VKİ li bireylerin enerji homeostazının nöroendokrin kontrolüne aracılık eden iştah modülatörlerinden grelin, PYY ve GLP-1 seviyeleri ile birlikte karbonhidrat ve lipid metabolizması ile ilişkili bazı biyokimyasal parametreler incelenmiştir.

Vücuttaki karbonhidrat ve lipid profilini gösteren parametreler incelendiğinde kontrol grubunda; total kolesterol, LDL, HbA1c ve insülin seviyeleri anlamlı olmasa da normal kiloludan kilolu gruba doğru artış göstermiştir. Bununla birlikte HDL, TG ve açlık glukoz değerleri normal kilolulara kıyasla kilolu grupta anlamlı olarak yüksek belirlenmiştir ($p<0,05$). Bu durum bozulan karbonhidrat ve lipid metabolizmasının VKİ'ni artırarak obeziteye zemin hazırladığını göstermektedir. Kontrol grubu kendi içinde değerlendirildiğinde kilolu grupta grelin ve PYY düzeyleri azalırken, GLP-1 düzeyleri artış göstermiş fakat anlamlı olarak farklı olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Kontrol ve vaka grupları ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında HDL dışında tüm biyokimyasal parametrelerin vaka grubu lehine anlamlı olarak farklılaştığı tespit edilmiştir. Bu durum bozulan enerji metabolizmasının artan VKİ ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda örneklem gruplarındaki biyokimyasal parametre ilişkileri Pearson korelasyonu ile analiz edilmiştir. Analiz sonucunda yaş ile total kolesterol, LDL, TG,

glukoz ve HbA1c arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğu görülmüştür. Ayrıca VKİ ile lipit parametreleri arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$). Bu durum alınan fazla enerjinin TG ve kolesterolün denovo sentezinde artış göstermesine bağlanabilir.

Çalışmamızda tokluk hormonları GLP-1 ve PYY ile VKİ arasında zayıf düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Bu bulguyu destekleyen araştırma sonucunda VKİ ile besin alımı arasında pozitif yönlü, zayıf düzeyde (%28,2) ancak istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmiştir ($p<0,05$).¹⁶

Çalışmada gruplar arasında VKİ ile glukoz ve HbA1c arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu doğrultusunda artan VKİ'nin insülin direncine yol açarak obezite ile ilişkili diyabet gelişimini tetikleyebileceğini düşündürmüştür.

Grelın, hipotalamus aracılığıyla iştah ve gıda alımını artırdığı bilinen tek oreksijenik hormondur. Bu hormon obezite tedavisinde iştahı azaltmak veya yetersiz beslenme ve kaşeksi durumlarında besin alımını teşvik etmek için terapötik bir ajan olarak kullanılmaktadır. Grelinin keşfinden sonra, yapılan ilk çalışmada intraserebroventriküler grelin uygulamasının sıçanlarda beslenmeyi güçlü bir şekilde uyardığı bildirilmiştir.⁸¹

Çalışmamızda açlık hormonu grelin seviyeleri en düşük obez bireylerde tespit edilirken en yüksek normal kilolu bireylerde belirlenmiştir. Önceki çalışmalarda benzer şekilde serum grelin seviyeleri ile vücut ağırlıkları arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu ve VKİ arttıkça grelin seviyelerinin anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir.^{131,137} Tükürük bezlerinden de salgılanan grelinin kandaki düzeyleri ile lineer korelasyon olduğunu bildiren bir çalışmada tükürük grelin düzeyinin beden kitle indeksi ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.¹³²

Obezitede serum grelin seviyesinin düştüğünü gösteren önceki çalışmalar ile uyumlu olarak kontrol ve vaka grupları arasında grelin düzeyleri arasında anlamlı fark

bulunmuştur ($p<0,05$). Vaka grupları kendi içinde değerlendirildiğinde grelin seviyelerinin anlamlı olarak farklılaşmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Obezlerde bozulan enerji dengesini kompanse etmek amacıyla; açlık hormonu grelin düzeylerinin düşük olabileceği, normal kilolularda ise gıda alımını artırma, büyüme hormonu salgısını ve lipolizi artırma, periferik glukoz alımını kısıtlama ve hipoglisemiye önlemek için insülin salgısını inhibe etme gibi etkiler ile enerji homeostazını koruyucu bir mekanizma olarak yüksek olabileceği tahmin edilmektedir.

Son zamanlardaki oreksijenik hormon grelin ile ilgili araştırmalar gıda alımı ve enerji homeostazının yanı sıra glukoz metabolizması ve insülin salgılanması üzerine yoğunlaşmıştır. ¹³³ Çalışmamızda vaka grubu kendi içinde değerlendirildiğinde VKİ artışına bağlı olarak azalan grelin seviyelerine rağmen insülin seviyelerinin yükseldiği ve anlamlı olarak farklı olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Çalışmamızla benzer şekilde bazı araştırmalarda obez çocuklarda ve yetişkinlerde grelin hormonunun insülin sekresyonunu inhibe ettiği belirlenmiştir. ^{134,135} VKİ değeri arttıkça azalan grelin seviyelerinin insülin salınımını etkileyerek insülin direnci gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir.

HbA1c üç aylık kan glukoz düzeyini yansıtan glukozillenmiş proteindir. ¹³³ Çalışmamızda grelin hormonu ile diğer biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizinde grelin düzeyleri, VKİ ve HbA1c seviyeleri arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki olduğu belirlenmiştir (sırasıyla $r=0,236$ $p<0,013$, $r=0,192$ $p<0,04$). Bununla birlikte yapılan regresyon analizinde grelinin; VKİ, total kolesterol, LDL ve TG ile bağımsız ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu bulgu grelinin gıda alımını teşvik eden ve yağ kütlesini artıran bir hormon olduğu bilgisini doğrulamaktadır. Ayrıca lipid metabolizmasının düzenlenmesinde periferik dokular ile merkezi sinir sistemi arasında köprü görevi yapan grelinin azalması obezitede bozulan lipid metabolizmasından sorumlu olabileceğini düşündürmüştür.

Grelin seviyeleri açlıkta en yüksek seviyeye ulaşmakta ve besin içeriği, egzersiz gibi faktörlerden etkilenmektedir. Obez bireylerde yapılan çalışmalarda enerji içeriği azaltılmış hipokalorik diyetler ile çoklu doymamış yağdan zengin diyetlerin grelini inhibe ederek kilo kaybını desteklediği gözlenmiştir. ¹³⁶ Enerji harcaması ile iştah regülasyonu arasındaki ilişkinin ele alındığı çalışmada "gıda alımı arasındaki farklılıkların enerji harcanmasındaki farklılıklardan kaynaklı olduğu" öne sürülmüştür. Edholm'un yaptığı araştırmada, obez bireylerde diyet sonrası oluşan kilo kaybının serum grelin seviyelerini arttırdığı, PYY'yi azalttığı, ancak GLP-1 üzerinde çok az etkisi olduğu belirlenmiştir. ¹³⁷ Kara ve arkadaşlarının diyet yapan obez bireyler üzerinde yürüttükleri çalışmada kilo kaybı sonrası grelin seviyelerin yükseldiğini ancak bu artışın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Aynı çalışma çalışmamıza benzer olarak vücut ağırlığı ile grelin seviyeleri arasında negatif korelasyon olduğunu fakat anlamlı bir fark olmadığı sonucuna ulaşmıştır. ¹³⁸ Shiiya ve arkadaşları diyet ile kilo kaybeden ve anorektik bozuklukları olan kişilerde grelin seviyelerinin yüksek olduğunu belirlemiştir. ¹³⁹ Bu sonuçlar grelinin enerji dengesinin negatif yöne kaydığı durumlarda daha aktif olan bir hormon olabileceğini göstermektedir. Ayrıca glukoz metabolizmasında önemli etkileri olan grelinin, azalan glukoz seviyelerini algılayarak yaşamın devamlılığı için gereken glukoz seviyelerini koruduğu düşünülmektedir.

Beslenme, çeşitli homeostatik ve dış faktörler tarafından hedonik düzenlenen karmaşık bir olaydır. Hedonik beslenme, ödül ve motivasyonda rol oynayan beyin bölgelerini içeren görsel veya kokusal gıda ipuçlarıyla aktive edilirken; homeostatik beslenme hipotalamus üzerinden hareket eden dolaşımdaki hormonların kontrolü altındadır. ¹⁴⁰ Besin arama davranışını destekleyen açlık hormonu grelinin gıda ile ilgili ipuçlarına cevaben hedonik ve teşvik ediciliği indükleyerek besin alımını artırdığı ileri sürülmüştür. Bu doğrultuda yapılan çalışmada grelin uygulanan kemirgenlerde ¹⁴¹ ve

insanlarda ¹⁴² fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) yöntemleri grelininin mezolimbik dopamin devresini etkileyerek gıda ile ilgili hedonik beyin bölgelerinde nöral aktiviteyi arttırdığı gözlenmiştir. ¹⁴³

Bariatrik cerrahi; obezite ve obezite ile ilişkili komorbidite durumunda önemli ve sürdürülebilir kilo kaybı sağlayan en etkili tedavi yöntemidir. Yapılan çalışmalar sonucunda cerrahi sonrasında tokluk hormon (PYY ve GLP-1) seviyelerinin yükseldiği açlık hormonu grelin seviyesinin azaldığı gözlenmiştir. ^{57,58} Cummings ve Parada'nın yapmış olduğu araştırmalarda gastrik bypass cerrahisi yapılan obez bireylerin grelin düzeyleri düşük olarak tespit edilmiştir. ^{144,145}

Benzer şekilde morbid obeziteli LSG uygulanan 39 hastanın incelendiği araştırmada operasyon öncesi ortalama serum grelin seviyeleri (549.3 ± 36.1 pg/mL), postoperatif dönemde (449.2 ± 8.5 pg/mL) anlamlı olarak azalmıştır ($p < 0.001$). ¹⁴⁶ Elde edilen bulgu doğrultusunda cerrahi sonrasında oluşan kilo kaybına grelinin gastrik boşalmayı yavaşlatıp besin alımını azaltarak negatif enerji dengesine katkı sağladığı ileri sürülmüştür. ¹⁴⁷

Mide tarafından salgılanan grelin biyolojik etkilerinin çoğunu GHSR1a'ya bağlanarak gerçekleştirmektedir. Grelın reseptörünün antagonize edilmesine dayanan çalışmalar vücut ağırlığını azalttığı ve glukoz metabolizmasını iyileştirdiğini göstermiştir. ¹⁴⁸ Bu doğrultuda grelin reseptörünün antagonize edilmesi obezite ve diyabet tedavisi için terapötik olabileceği ileri sürülmüştür. ¹⁴⁹

Grelinin en önemli etkisi hipotalamus aracılığıyla gıda alımını uyarma yeteneğidir. Druce ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada grelin uygulamanın hem zayıf hem de obez insanlarda gıda alımını arttırdığı görülmüştür. ^{150,151} Ayrıca grelinin merkezi ve periferik olarak uygulandığı çalışmalarda iştahı artırdığı gıda ve kilo alımını uyardığı tespit edilmiştir. ^{152,153} Murphy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı gönüllülere

intravenöz grelin uygulamasından 24 saat sonra, büfe tarzı bir öğünde iştah ve gıda alımını yaklaşık %30 oranında arttırdığı belirlenmiştir. ⁴⁴

GLP-1; iştah regülasyonu, glukoz metabolizması, gastrointestinal motilite gibi çeşitli biyolojik etkilere sahip bir hormondur. Hormon son yıllarda obezite ve diyabet için etkili ve yenilikçi terapötik ajanların geliştirilmesinde öne çıkmaktadır. ¹⁵⁴

Çalışmamızda kontrol ve vaka grupları numune sonuçlarının korelasyon analizinde serum GLP-1 seviyeleri ile VKİ arasında negatif yönde zayıf düzeyde ilişki belirlenmiştir ($r=-0,354$ $p<0,000$). Ayrıca GLP-1, HbA1c ile negatif yönde zayıf düzeyde korelasyon göstermiştir ($r=-0,206$ $p<0,03$).

GLP-1 besin alımını takiben salgılanmakta ve kısmen dolaşımdaki diğer hormonlar tarafından düzenlenmektedir. Çalışmamızda açlık GLP-1 seviyeleri ile grelin ($r=-0,356$ $p<0,000$) ve PYY ($r=-0,552$ $p<0,000$) arasında negatif yönde zayıf bir ilişki olduğu belirlenmiştir.

Kontrol grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında GLP-1 düzeylerinin anlamlı olarak farklılaşmadığı bulunmuştur. Vaka ve kontrol grupları karşılaştırıldığında ise tokluk hormonu GLP-1 düzeyi en düşük morbid obez grupta bulunurken en yüksek düzey normol kilolu grupta tespit edilmiştir. Kontrol ve vaka grupları arasında GLP-1 düzeyleri anlamlı olarak farklı olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Kontrol grubunda yüksek GLP-1 düzeyinin iştahı azaltan ve kilo kontrolünün sürdürülmesini sağlayan sinyaller olabileceği bununla birlikte vaka grubunda düşük olan doyumluk sinyallerinin kilo alımını destekleyebileceği düşünülmektedir.

Vaka grubunda VKİ artmasına karşın GLP-1 değerlerinin azaldığı görülmüş ancak bu azalma anlamlı bir fark oluşturmamıştır ($p>0,05$). Vaka grupları kendi içinde değerlendirildiğinde ise sadece birinci ve üçüncü grup arasında GLP-1 ve PYY değerleri

arasında anlamlı fark belirlenmiştir ($p<0,05$). Bu bulgu VKİ artmasının tokluk hormon seviyeleri ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Tokluk hormonu GLP-1 ile ilgili literatür incelendiğinde bazı çalışmalar çalışmamız ile benzer şekilde obezlerde GLP-1 seviyeleri düşük bulurken bazı çalışmalar yüksek veya fark olmadığını belirtmiştir. ^{155,156}

Obezitede dolaşımda artan serbest yağ asitleri GLP-1 düzeylerini olumsuz etkilemektedir. Bu doğrultuda Ranganath ve arkadaşlarının yürüttükleri çalışmada obez kadınların açlık ve tokluk GLP-1 düzeylerindeki azalma, postprandial serbest yağ asitlerinin supresyonunun bozulması sonucunda oluştuğu ileri sürülmüştür. ¹⁵⁷

Yüksek yağlı diyetle beslenen ve leptin direnci oluşturulan farelerin bazal GLP-1 seviyesinin azaldığı, tokluk GLP-1 yanıtın da azalarak daha fazla besin tüketimine yol açtığı görülmüştür. ¹⁵⁸ Algon ve arkadaşlarının VKİ normal sağlıklı kontroller ile morbid obezitesi olan bireylerin GLP-1 seviyelerini karşılaştırdıkları araştırmada kontrol grubunun GLP-1 düzeyleri orta seviyede bulunurken, obez ve leptin direnci olan hastalarda yüksek GLP-1 seviyeleri tespit edilmiştir. Aynı çalışma kontrol ve hasta grubunun tokluk öncesi GLP-1 seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiğini belirlemiştir. Araştırmacılar obez bireylerde GLP-1'in yüksek oluşunun leptin direncine adaptasyon ve tokluk enerji seviyelerine yanıt olabileceği ileri sürülmüştür. ⁹¹ Stinson ve arkadaşlarının aşırı kilolu/obez çocuklar ile normal kilolu çocukların açlık GLP-1 seviyelerini değerlendirdikleri çalışmada açlık GLP-1 seviyeleri HgA1c ve VKİ ile ilişkili olduğu aynı zamanda obezite grubundaki çocukların açlık GLP-1 seviyeleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir. ¹⁵⁹ Meltem ve arkadaşları obez ve normal kilolu çocuklarda GLP-1'in VKİ ve insülin direnci ile ilişkisini araştırmış ve çalışmada gruplar arası açlık GLP-1 seviyeleri; yaş, cinsiyet, VKİ, lipid seviyeleri arasında ilişki gözlenmemiştir. Çalışma da insülin direnci olmayan obezlerde açlık GLP-

1 seviyeleri, insülin direnci olanlara ve kontrol grubuna göre yüksek olduğu fakat istatistiksel olarak farklı olmadığı belirlenmiştir. Elde edilen bulgular doğrultusunda GLP-1 seviyelerinin başlangıçta enerji dengesini sağlamak amacıyla artmaya çalıştığı fakat insülin direnci oluştuktan sonra GLP-1 düzeylerinin azalarak daha fazla besin tüketimine neden olabileceği ileri sürülmüştür. ¹⁶⁰

Adam ve arkadaşlarının fazla kilolu ve obez bireylerde kilo kaybının GLP-1 düzeylerine etkisini araştırdıkları çalışmada fazla kilolu/obez bireylerin kilo kaybından sonraki GLP-1 konsantrasyonları, kilo kaybı öncesine göre azalmış olduğu tespit edilmiştir. Azalmış GLP-1 düzeylerinin devam eden bir negatif enerji dengesine yanıt olabileceği yorumu yapılmıştır. ⁹⁹

GLP-1 PYY ile birlikte 'ileal fren'e katkıda bulunmaktadır. İleal fren, hızlı besin akışı ve üst bağırsakta eksik emilim sonucunda ileumda gıda varlığının, mide boşalmasını yavaşlatan daha fazla GLP-1 ve PYY salan ileal L hücrelerinin yol açtığı bir süreçtir. ¹¹⁹ Obez bireylere fizyolojik konsantrasyonlarda uygulanan GLP-1'in iştaha, mide boşalmasına ve enerji metabolizmasına etkilerini araştıran çalışmalar sonucunda; GLP-1'in gastrik boşalmayı inhibe ederek besinlerin emilim sürecini yavaşlattığı belirlenmiş ve iştah ve gıda alımını azaltarak kilo vermede faydalı bir farmakoterapik ajan olabileceği önerilmiştir. ⁹⁸ Verdich ve arkadaşlarının hem zayıf hem de aşırı kilolu deneklerde GLP-1'in infüzyon uygulamasının enerji alımı üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışma GLP-1'in doza bağımlı olarak mide boşalma hızını yavaşlatarak enerji alımını azalttığı ve tokluğu artırdığı tespit edilmiştir. ¹⁰³ İştah hormonlarının (GLP-1 ve PYY, oksintomodulin ve GLP-1) kombine olarak intravenöz uygulandığı çalışmalar sonucunda gıda alımında önemli bir azalma olduğu tespit edilmiştir. ^{161,162} Tan ve arkadaşları obez gönüllülere subkutan infüze edilen GLP-1, oksitomodulin ve PYY peptitlerinin enerji homeostazı üzerindeki etkisini araştırmıştır. Çalışmada gönüllülere hareket halinde iken

üçlü kombinasyon şeklinde uygulanan GLP-1, oksintomodulin ve PYY peptitlerinin önceki çalışmalara kıyasla çok daha düşük dozlarda gıda alımında azalma sağladığı belirlenmiştir. ¹⁶³

İnsanlarda beslenme durumundaki farklılıklarla ilişkili beyin aktivitesi fMRI araçları kullanılarak araştırılmaktadır. Silva ve arkadaşlarının fMRI çalışmasında sağlıklı bireylere kombine olarak uygulanan PYY 3-36 ve GLP-1 sonrasında beyin aktiviteleri karşılaştırılmış ve kombine infüzyonunun açlığı azalttığı ve tokluk hissini artırdığı belirlenmiştir. GLP-1 agonizmin anoreksijenik etkisinin araştırıldığı fMRI analizinde hem sağlıklı bireylerde hemde tip 2 diyabetli hastalarda GLP-1 in gıda alımı inhibisyonunda merkezi olarak aracılık ettiği belirlenmiştir. ¹¹⁹ Tüm bu bulgular GLP-1 reseptör agonistlerinin öncelikle beyne etki ederek besin alımını inhibe edip vücut ağırlığını azalttığı ve çeşitli beyin bölgelerinin bu etkilere aracılık ettiğini doğrulamaktadır. Sonuç olarak, GLP-1'in doyumluğu artırıp enerji alımını azalttığı dolayısıyla iştah ve enerji homeostazını sürdürmede fizyolojik düzenleyici olduğunu göstermektedir.

GLP-1 seviyelerindeki azalma; hipotalamik tokluk merkezini etkileyerek doyumlukta azalmaya, gastrik boşalmanın hızlanması ile besin alımının artmasına ve sonuç olarak obezite gelişimine yol açabileceği varsayılmıştır. Ayrıca GLP-1 ile paralel olarak azalan insülin salgılanması glukoz intoleransı ve hiperglisemi gelişimini tetikleyebileceği düşünülmüştür.

GLP-1'e %97 homolojiye sahip insan bağırsağından türetilen GLP-1 reseptör agonisti olan Liraglutidin obez bireylerde iştah, bölgesel vücut yağ depoları ve antropometrik ölçümler üzerindeki etkilerinin plasebo grubu ile karşılaştırıldığı çalışmada başlangıç düzeyine göre ilacın tokluk serum GLP-1 seviyeleri azalttığı ve PYY seviyelerini arttığı tespit edilmiştir. Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, liraglutid

grubunda toklukta artışın yüksek olduğu belirlenmiş ve liraglutidin obezlerde iştahı, tat tercihini, bağırsak hormonlarını ve bölgesel vücut yağ depolarını düzenleyebileceği yorumu yapılmıştır. ¹⁶⁴

GLP-1 analogları kan beyin bariyerini kolayca geçerek iştah ve doyumluk ile ilgili nöronların uyarılması ile etkilerini göstermektedir. GLP-1 analogları doza bağımlı olarak obez ve normal insanlarda gastrik boşalma hızını yavaşlatması sonucunda gıda alımını engelleyerek vücut ağırlığının azaltılmasını desteklemektedir. ¹⁶⁵

Bariatrik cerrahi tedavi yöntemi olan Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB) iştah ve tat üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar sonucunda, RYGB takiben hastaların açlıklarının azaldığı, yemek sonrası tokluklarının arttığı, subjektif tatlar ve yiyecek tercihlerinde değişikliklerin olduğu belirlenmiştir. ¹⁷¹ Laparoskopik Roux-en-Y gastrik bypass (LRYGBP) ve LSG iştah hormonlarının salınımında değişiklikler oluşturarak kilo kaybını desteklemektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda LSG, ameliyat öncesi ve LRYGBP'ye kıyasla açlık ve tokluk serum grelin seviyelerin azaldığı, bununla birlikte PYY 3-36 ve GLP-1 seviyelerinin her iki operasyon sonrası yükseldiği belirlenmiştir. Ayrıca LRYGBP de LSG'ye kıyasla daha yüksek ve sürekli PYY 3-36 ve GLP-1 artışı görülmüştür. LRYGBP, LSG'ye kıyasla açlığı daha iyi bastırdığı gözlenirken her iki ameliyat sonrası doyumlukta benzer artışlar belirlenmiştir. ¹⁶⁶ Bu bulgular doğrultusunda bariatrik cerrahiyi takiben değişen gastrointestinal biyosinyallerin iştahı azaltarak ağırlık kaybını kolaylaştırabileceği düşünülmüştür. Ek olarak bariatrik cerrahi sonrası besinlerin distal ileuma daha hızlı ulaşması ile L hücrelerinden GLP-1 sekresyonunun artması, insülin direnci ve glukoz intoleransını düzelterek diyabetin kilodan bağımsız iyileşmesine katkı sağlayabileceği yorumu yapılmıştır. ¹⁶⁷

Clayton ve arkadaşlarının yapmış oldukları araştırmada zayıf genç erişkinlerde 24 saatlik şiddetli enerji kısıtlamasının, geçici olarak iştah düzeyini ve enerji alımını

arttırdığı sonucuna ulaşmışlardır. Ancak hormonal iştah belirteçlerinin hiperfaji gösterecek şekilde tepki vermediği tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre aralıklı şiddetli enerji kısıtlamasının, bu popülasyonda enerji alımını azaltmak ve vücut ağırlığını kontrol etmek için yararlı olabileceği ileri sürülmüştür. ¹⁶⁸

DPP-IV inhibitörleri, DPP-IV enzimini inhibe ederek dolaşımdaki GLP-1'in etki süresini uzatmaktadır. GLP-1 reseptör agonistleri ve DPP-IV inhibitörü içeren farmakolojik ajanların miyokard infarktüsü, iskemi/reperfüzyon hasarı veya kalp yetmezliği dahil olmak üzere çeşitli kardiyovasküler hastalıklar üzerinde koruyucu etkiler gösterdiği epidemiyolojik çalışmalar ile doğrulanmıştır. ^{169,170,171}

PYY gıda alımına yanıt olarak intestinal distal bağırsağın L hücrelerinden sentezlenen hormon üzerine bugüne kadar yapılan araştırmaların büyük çoğunluğu iştahı bastırma ve vücut ağırlığını düzenleme etkilerine yönelik yapılmıştır. Dolaşımda PYY 1-36 ve PYY 3-36 olarak iki formda bulunan hormonun biyolojik olarak aktif formu PYY 3-36 dır ve fizyolojik etkilerini hipotalamik Y2 reseptörü aracılığıyla gerçekleştirmektedir. ¹⁷²

Çalışmamızda kontrol grubu PYY seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmazken bu farkın vaka grupları arasında anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Kontrol grubuna kıyasla vaka grubunda PYY değeri anlamlı olarak düşük tespit edilmistir ($p<0,05$). Ayrıca yapılan korelasyon analizinde PYY; yaş, VKİ, insülin, HbA1c ile negatif korelasyon gösterirken, grelin ve GLP-1 değerleri ile pozitif korelasyon göstermiştir. Tokluk hormonu PYY düzeyinin vaka grubunda azalması hormonun obezite patofizyolojisinde etkili olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte kontrol grubunda yüksek olarak belirlenen bu hormonun anorektik etkisi nedeniyle daha düşük kilo alma riski ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışmamızla benzer şekilde Lafferty ve arkadaşları PYY düzeylerinin obezlerde düşük olduğunu belirterek obezitede PYY'nin olası bir patofizyolojik rolü olabileceğini ileri sürmüştür.¹⁷² Ancak PYY seviyelerinin obezlerde yüksek olduğunu rapor eden bir çalışmaya da rastlanmıştır.¹⁷³

Witjaksono ve arkadaşları iştah regülasyonunda PYY ve grelinin etkisini belirlemek amacıyla obez kadınlarla yürüttükleri çalışmada PYY ve grelin seviyeleri ile birlikte açlık ve tokluk için görsel analog ölçeği (VAS) kullanmışlardır. Çalışma sonucunda obez bireylerde açlık ve tokluk durumunda daha düşük grelin ve PYY seviyeleri belirlenmiştir. Aynı zamanda VAS skorları obezlerde obez olmayanlara kıyasla açlıkta daha düşük toklukta ise daha yüksek değere sahip olmakla birlikte anlamlı olarak farklılaşmıştır.¹⁷⁴ Guo ve arkadaşları endojen PYY'nin iştah üzerindeki rolünü incelediği araştırmada obez bireylerin dolaşımdaki PYY seviyelerini düşük olarak belirlemiş ve açlık PYY konsantrasyonlarının VKİ, vücut yağ yüzdesi ve bel çevresi gibi adipozite ölçümleriyle ters orantılı olduğunu bildirmişlerdir.¹⁷⁵ Ayrıca çalışmada 6 aylık süre boyunca değişen vücut ağırlığı ve bel çevresinin tokluk pik PYY seviyeleri ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Bu doğrultuda endojen PYY'nin vücut ağırlığının uzun vadeli düzenlenmesinde rol oynayabileceği ve bunun yalnızca gıda alımının düzenlenmesi ile değil aynı zamanda enerji harcaması ve lipid metabolizmasının kontrolüyle de yönlendirilebileceği öne sürülmüştür.¹⁷⁵

Le Roux ve arkadaşlarının normal kilolu ve obez deneklerde bazal ve postprandiyal PYY seviyelerini inceledikleri çalışmada, obez gönüllülerin açlık PYY düzeylerinin ($7,1 \pm 1,3$ pmol/L) normal kilolu deneklerden ($9,3 \pm 0,6$ pmol/L; $P < 0,001$) anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir. İlgili çalışmada öğün sonrası obezlerde normal kilolulara kıyasla daha düşük tepe PYY yanıtı azalan doyumluk durumu ile ilişkilendirilmiştir.¹⁷⁶

Batterham ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada kemirgenlerde PYY 3-36'nın intraperitoneal enjeksiyonu gıda alımını doza bağlı olarak azaltmıştır. Normal vücut ağırlığına sahip insanlarda ise PYY 3-36'nın periferik infüzyonunun iştahı ve günlük kalori alımını düşürdüğü tespit edilmiştir.¹¹³ Bu bulgular doğrultusunda PYY 3-36'nın vücut ağırlığının düzenlenmesinde potansiyel bir molekül olabileceğine dikkat çekilmiştir.

Sloth ve arkadaşları insanlarda PYY 3-36'nın periferik infüzyonun enerji harcanması üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada; PYY'nin besin alımını azaltıp enerji harcanmasını artırarak vücut ağırlığını düzenlediğini savunmuşlardır.¹¹⁵

Bariatrik cerrahi, morbid obez hastalarda obezite komorbiditelerini iyileştiren ve mortaliteyi azaltan en etkili kilo verme tedavisidir.¹⁷⁷ Strader ve arkadaşları bariatrik cerrahiye takiben dolaşımda artan PYY'nin bireylerin kilo kaybında etkili olabileceğini ifade etmişlerdir. İleal segmentin proksimal jejunuma transpoze edildiği bu çalışmada sıçanların daha az yemek yediği, vücut ağırlıklarının azaldığı, transpoze segmentte PYY ekspresyonunun artarak dolaşımdaki PYY seviyelerinin yükseldiği gözlenmiştir.¹⁷⁸

Chronaiou ve arkadaşları çalışmalarında bariatrik cerrahiye takiben, obezlerde postprandiyal GLP-1 ve PYY seviyelerinde artış grelin seviyelerinde ise azalma tespit etmişlerdir. Gastrointestinal iştah hormonlarındaki değişimin bypass cerrahisinin bazı metabolik etkilerinden sorumlu olabileceği kabul edilmiştir.¹⁷⁹

RYGB GLP-1, oksintomodulin ve PYY gibi tokluk hormonları üzerinde faydalı etkileri bulunmaktadır. Çalışma diyabet ve obezite hastalarına 4 hafta boyunca bu hormonları deri altı infüzyon (postprandial seviyeleri ile benzer düzeyde) şeklinde vererek hormonların glisemi ve vücut ağırlığı üzerindeki etkilerini incelemiştir. Üçlü kombinasyonun enerji alımını azaltarak vücut ağırlığını azalttığı ve glisemiye iyileştirdiği belirlenmiştir. Çalışma ayrıca RYGB uygulanan deneklere kıyasla üçlü kombinasyonu

hormon uygulanan deneklerin daha iyi glukoz toleransı ve azalmış glukoz değişkenliği tespit etmiştir. Vücut ağırlığı üzerinde olumlu etkileri olan bu hormonların diyabet tedavisi için de alternatif bir tedavi olabileceği önerilmiştir. ¹⁸⁰ Korner ve meslektaşları, RYGBP uygulanan obez hastaların, kilo uyumlu kontroller ve zayıf kontrol denekleri ile karşılaştırıldığında, yemekle uyarılan PYY düzeylerinin önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. ¹⁷³ PYY'nin bariatrik cerrahi sonrası gıda alımında gözlenen azalmaya aracılık etmedeki rolü, endojen PYY'nin PYY antiserum uygulanmasıyla bloke edilmesi sonucunda jejuno-intestinal bypass geçirmiş sıçanlarda gıda alımının artması ile doğrulanmıştır.

PYY nin iştah ve enerji düzenlenmesindeki rolü iyi bilinmesine rağmen PYY 3-36 temelli farmakolojik tedaviler henüz bulunmamaktadır. PYY 3-36'nın 4 saatten kısa yarı ömrü olması ve insanlarda PYY 3-36 uygulamasının ardından mide bulantısı, terleme ve karın ağrısı gibi yan etkilerin ortaya çıkması nedeniyle yeterince araştırılamamıştır. ¹⁷²

Çalışmamızda yapılan regresyon analizinde grelin için p değeri 0,449 olarak bulunurken odd değeri 1 olarak belirlenmiştir. Bu sonuç grelinin obez olma riski ile ilişkili olmadığını göstermektedir. GLP-1 için p değeri 0,073 olarak tespit edilmesine rağmen odd değeri 0,976 olduğundan GLP-1 in obez olma riski ile ilişkilendirilmiştir. PYY için p değeri 0,024 yani istatistiksel olarak anlamlı, odd değeri ise 0,992 olarak belirlenmiş ve bu doğrultuda PYY deki artışın obez olma riskini %0.1 azalttığı tespit edilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Aşırı kilo ve obezite uygulanan tedavilere rağmen 21. yüzyılın yaygınlığı giderek artan en büyük sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Obezitenin dikkat çekici prevalansı ve sağlık üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle, araştırmalar hastalığın temel nedenleri ve buna yönelik alternatif tedaviler üzerine yoğunlaşmıştır.

Çalışmamızda gastrointestinal kaynaklı iştah hormonların vücut kitle indeksine göre değişimleri incelenerek iştah kaynaklı enerji dengesi bozukluklarını araştırılması amaçlanmıştır. Araştırmadan elde edilecek bulguların obezite ile mücadele için etkili yeni moleküler hedefler ve yolların tanımlanmasına yardımcı olacağı düşünülmektedir. Diğer taraftan şiddetli obezitesi ve kombine metabolik bozukluklarda uygulanan bariatrik cerrahi ile başarılı bir şekilde obeziteyi tedavi etmektedir. Bariatrik cerrahi sonrası GLP-1, PYY ve grelin gib iştah hormonlarındaki değişiklikler bu tedavinin faydalı etkilerinin bir kısmını açıklamakta ve intestinal sistemin önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Fakat hala bu tedavi yönteminin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu doğrultuda besin alım regülasyon mekanizmaları hakkındaki anlayışımızı genişletmek ve nihayetinde obezite ve buna bağlı metabolik bozuklukların üstesinden gelmemizi sağlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Çalışma sonucunda;

1. VKİ ye göre iki alt gruba ayrılan kontrol grupları arasında HDL, TG ve açlık glukoz değerleri bakımından anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,05$).
2. Yaş ile total VKİ, kolesterol, LDL, TG, glukoz ve HbA1c arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir.
3. VKİ ile lipit profili arasındaki pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$).
4. Kontrol ve vaka grupları biyokimyasal sonuçları karşılaştırıldığında tüm parametreler (HDL hariç) istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır ($p<0,05$).

5. Gruplar arasında VKİ ile glukoz ve HbA1c arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir.
6. Vaka grubunda VKİ arttıkça insülin seviyelerinin yükseldiği ve anlamlı farklı olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).
7. VKİ ile tokluk hormonları GLP-1 ve PYY arasında zayıf düzeyde negatif yönde korelasyon göstermiştir (sırasıyla $r=-0,354$ $p<0,000$, $r=-0,446$ $p<0,000$).
8. VKİ ile grelin düzeyleri arasında negatif yönde zayıf bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($r=-0,236$ $p<0,013$).
9. Kontrol grubuna kıyasla vaka grubu grelin düzeyleri anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,05$).
10. Ghrelin ile HbA1c arasında negatif yönde zayıf korelasyon tespit edilmiştir ($r=-0,192$ $p<0,04$).
11. Grelın seviyeleri vaka grubu 2 ve vaka grubu 3 arasında anlamlı olarak farklı belirlenmiştir ($p<0,05$).
12. GLP-1 seviyeleri HbA1c seviyeleri ile negatif yönde zayıf düzeyde korelasyon bulunmuştur ($r=-0,206$ $p<0,03$).
13. Vaka grubuna kıyasla kontrol grubu GLP-1 düzeyleri anlamlı olarak yüksek belirlenmiştir ($p<0,05$).
14. GLP-1 düzeyleri vaka grubu 1 ve vaka grubu 3 arasında anlamlı olarak farklı belirlenmiştir ($p<0,05$).
15. GLP-1 seviyeleri ile grelin ve PYY arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki olduğu belirlenmiştir (sırasıyla $r=0,356$ $p<0,000$, $r=0,552$ $p<0,000$).
16. Vaka grubunda VKİ değeri arttıkça GLP-1 seviyeleri azalmasına rağmen anlamlı olarak farklı değildi ($p>0,05$).

17. Vaka grubuna kıyasla kontrol grubu PYY seviyeleri anlamlı olarak yüksek belirlenmiştir ($p<0,05$).
18. Vaka grupları arasında PYY düzeyleri anlamlı olarak farklıydı ($p<0,05$).
19. PYY seviyeleri vaka grubu 1 ve vaka grubu 3 arasında anlamlı olarak farklı olarak belirlenmiştir ($p<0,05$).
20. PYY ile yaş, VKİ, insülin, HbA1c arasında zayıf düzeyde negatif yönde ilişki bulunmuştur (sırasıyla $r=-0,242$ $p<0,011$, $r=-0,448$ $p<0,000$, $r=-0,201$ $p<0,035$, $r=-0,251$ $p<0,008$).
21. PYY ile grelin ve GLP-1 değerleri arasında pozitif korelasyon belirlenmiştir ($r=0,552$ $p<0,000$, $r=0,412$ $p<0,000$).

Bu araştırmada göz önünde bulundurulması gereken bazı sınırlılıklar vardır. Çalışma örneklemindeki özellikle de vaka gruplarında kadın sayısının erkek sayısına göre fazla olması ve vaka-kontrol grubunda yaş değerlerinin birbirine yakın olmaması elde edilen sonuçları etkilemiştir. Ayrıca çalışmamızda obezite gelişiminde etkili olan beslenme alışkanlıkları, genetik ve sosyo ekonomik faktörleri de değerlendiremedik. Ek olarak belirli bir merkeze başvuran kişilerden tek seferlik alınan numunelerin ölçümleri kullanılmıştır. Bununla birlikte VKİ değişimine göre karbonhidrat ve lipid parametreleri ile grelin, GLP-1 ve PYY hormonu ilişkilerini değerlendiren çalışmanın obezite fizyopatogeneze ışık tutacağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*, 2019, 92: 6-10.
2. Adair T, Lopez AD. The role of overweight and obesity in adverse cardiovascular disease mortality trends: an analysis of multiple cause of death data from Australia and the USA. *BMC medicine*, 2020, 181: 1-11.
3. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9·1 million participants. *The lancet*, 2011, 557-567.
4. Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, Stevens GA, Woodward M, Wormser D, Di Angelantonio E. The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. *PloS one*, 2013, 8.7: e65174.
5. Czernichow S, Kengne AP, Stamatakis E, Hamer M, Batty GD. Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio: which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk? Evidence from an individual-participant meta-analysis of 82 864 participants from nine cohort studies. *Obesity reviews*, 2011, 12.9: 680-687.
6. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism*, 2019, 92: 98-107.
7. Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V. Obesity and dyslipidemia. *Metabolism*, 2019, 92: 71-81.
8. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*, 2019, 92: 82-97.

9. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif, K. Body fatness and cancer-viewpoint of the IARC Working Group. *New England Journal of Medicine*, 2016, 375.8: 794-798.
10. Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obesity Reviews*, 2011, 12.5: e426-e437.
11. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*, 2016, 387.10026: 1377-1396.
12. Oussaada SM, van Galen KA, Cooman MI, Kleinendorst L, Hazebroek EJ. van Haelst MM, ter Horst KW, Serlie MJ. The pathogenesis of obesity. *Metabolism*, 2019, 92: 26-36.
13. Chapelot D, Charlot K. Physiology of energy homeostasis: Models, actors, challenges and the glucoadipostatic loop. *Metabolism*, 2019, 92: 11-25.
14. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *New England Journal of Medicine*, 2017, 376.3: 254-266.
15. Deveci E. Obezite cerrahisi adayı olan ve olmayan obez bireylerde yeme özellikleri, beden bölgesinden hoşnutsuzluk, tedavi motivasyonu ve psikopatolojinin değerlendirilmesi. Sosyal Bilimler Enstitüsü, Psikoloji Anabilim Dalı. Yüksek lisans tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi, 2013.
16. Öznur Ö. Obez bireylerde yeme tutumu, algılanan sosyal destek ile psikopatolojilerinin değerlendirilmesi ve motivasyonel süreç yönünden ilişkisi. Sosyal Bilimler Enstitüsü, Klinik Psikoloji Yüksek Lisans Programı. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: Işık Üniversitesi, 2018.

17. Baldini G, Phelan KD. The melanocortin pathway and control of appetite-progress and therapeutic implications. *J Endocrinol*, 2019, 241(1):R1-R33.
18. World Health Organization. Preventing and managing the global epidemic. *WHO technical report series*, 1998, 894: 1-252.
19. Obezite, T.E. M. D. & Grubu, H. Ç. Obezite tanı ve tedavi kılavuzu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*, 2017: 11-19.
20. OECD Health Statistics, 2017. Health At A Glance, 2017. StatLink <http://dx.doi.org/10.1787/888933602956>,
21. GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *New England Journal of Medicine*, 2017, 377.1: 13-27.
22. Jaacks LM, Vandevijvere S, Pan A, McGowan CJ, Wallace C, Imamura F, & Ezzati M. The obesity transition: stages of the global epidemic. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 2019, 7.3: 231-240.
23. Satman İ. Türkiye'de obezite sorunu. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji-Özel Konular*, 2016, 9.2: 1-11.
24. WHO. World Health Organisation: obesity and overweight. 2017
25. Hopkins M, Blundell JE. Energy balance, body composition, sedentariness and appetite regulation: pathways to obesity. *Clinical Science*, 2016, 130.18: 1615-1628.
26. Miller GD. Appetite regulation: hormones, peptides, and neurotransmitters and their role in obesity. *American journal of lifestyle medicine*, 2019, 13.6: 586-601.
27. Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, Blüher M, Kovacs P, Böttcher Y. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism*, 2019, 92: 37-50.
28. Chaput JP, Périus L, Després JP, Tremblay A & Bouchard C. Findings from the Quebec family study on the etiology of obesity: genetics and environmental highlights. *Current obesity reports*, 2014, 3.1: 54-66.

29. Loos RJF & Bouchard C. FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. *Obesity reviews*, 2008, 9.3: 246-250.
30. den Hoed M, et al. "Genetic susceptibility to obesity and related traits in childhood and adolescence: influence of loci identified by genome-wide association studies." *Diabetes*, 2010, 59.11: 2980-2988.
31. Rao KR, Lal N & Giridharan NV. Genetic & epigenetic approach to human obesity. *The Indian journal of medical research*, 2014, 140.5: 589.
32. Kim DD & Basu A. Estimating the medical care costs of obesity in the United States: systematic review, meta-analysis, and empirical analysis. *Value in Health*, 2016, 19.5: 602-613.
33. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, Gortmaker SL. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *The Lancet*, 2011, 378.9793: 804-814.
34. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *New England Journal of Medicine*, 1995, 332.10: 621-628.
35. Loh K, Zhang L, Brandon A, Wang Q, Begg D, Qi Y, Brüning JC. Insulin controls food intake and energy balance via NPY neurons. *Molecular metabolism*, 2017, 6.6: 574-584.
36. Augustine V, Gokce SK, Oka Y. Peripheral and central nutrient sensing underlying appetite regulation. *Trends in Neurosciences*, 2018, 41.8: 526-539.
37. Parker JA, Bloom SR. Hypothalamic neuropeptides and the regulation of appetite. *Neuropharmacology*, 2012, 63.1: 18-30.
38. Delzenne N, Blundell J, Brouns F, Cunningham K, De Graaf K, Erkner A, Westerterp-Plantenga, M. Gastrointestinal targets of appetite regulation in humans. *Obesity reviews*, 2010, 11.3: 234-250.

39. Hu J, Lin S, Zheng B, Cheung PC. Short-chain fatty acids in control of energy metabolism. *Critical reviews in food science and nutrition*, 2018, 58.8: 1243-1249.
40. Chakraborti CK. New-found link between microbiota and obesity. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*, 2015, 6.4: 110.
41. Cornejo-Pareja I, Munoz-Garach A, Clemente-Postigo M, Tinahones FJ. Importance of gut microbiota in obesity. *European journal of clinical nutrition*, 2019, 72.1: 26-37.
42. Pilitsi E, Farr OM, Polyzos SA, Perakakis N, Nolen-Doerr E, Papathanasiou AE, Mantzoros CS. Pharmacotherapy of obesity: available medications and drugs under investigation. *Metabolism*, 2019, 92:170-192.
43. Polyzos SA, Mantzoros CS. Obesity: seize the day, fight the fat. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 2019, 92: 1-5.
44. Murphy KG, Bloom SR. Gut hormones in the control of appetite. *Experimental physiology*, 2004, 89.5: 507-516.
45. Nimptsch K, Konigorski S, Pischon T. Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine. *Metabolism*, 2019, 92: 61-70.
46. López-Suárez A. Burden of cancer attributable to obesity, type 2 diabetes and associated risk factors. *Metabolism*, 2019, 92: 136-146.
47. Feingold KR. Obesity and dyslipidemia. *Endotext [Internet]*, 2020
48. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: from pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*, 2019, 92: 82-97.
49. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*, 2019, 92: 121-135.
50. Hryhorczuk C, Sharma S, Fulton SE. Metabolic disturbances connecting obesity and depression. *Frontiers in neuroscience*, 2013, 7: 177.

51. Sharafi SE, Garmaroudi G, Ghafouri M, Bafghi SA, Ghafouri M, Tabesh MR, Alizadeh Z. Prevalence of anxiety and depression in patients with overweight and obesity. *Obesity medicine*, 2020, 17: 100169.
52. Yılmaz MV. Obez Bireylerde Kahvaltının Glisemik İndeks ve Glisemik Yükünün İştah ve Tokluk Üzerine Etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik programı, Doktora Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2019
53. Yannakoulia M, Poulimeneas D, Mamalaki E, Anastasiou CA. Dietary modifications for weight loss and weight loss maintenance. *Metabolism*, 2019, 92: 153-162.
54. Petridou A, Siopi A, Mougios V. Exercise in the management of obesity. *Metabolism*, 2019, 92: 163-169.
55. Saunders KH, Umashanker D, Igel LI, Kumar RB, Aronne LJ. Obesity pharmacotherapy. *Medical Clinics*, 2018, 102.1: 135-148.
56. Gutzwiller JP, Drewe J, Göke B, Schmidt H, Rohrer B, Lareida J, Beglinger C. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 1999, 276.5: R1541-R1544.
57. Yousseif A, Emmanuel J, Karra E, Millet Q, Elkalaawy M, Jenkinson AD, Batterham RL. Differential effects of laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic gastric bypass on appetite, circulating acyl-grelin, peptide YY3-36 and active GLP-1 levels in non-diabetic humans. *Obesity surgery*, 2014, 24.2: 241-252.
58. Müftüoğlu S, Küçükağdaş Ş. Bariatrik Cerrahi Sonrası Bireylerin İştah Kontrolü ve Yeme Bağımlılıklarının Değerlendirilmesi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 2019, 47.2:30-39.
59. Chen Y, Lin YC, Kuo TW, Knight ZA. Sensory detection of food rapidly modulates arcuate feeding circuits. *Cell*, 2015, 160.5: 829-841.

60. Andermann ML, Lowell BB. Toward a wiring diagram understanding of appetite control. *Neuron*, 2017, 95.4: 757-778.
61. Augustine V, Gokce SK, Oka Y. Peripheral and central nutrient sensing underlying appetite regulation. *Trends in neurosciences*, 2018, 41.8: 526-539.
62. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004, 89.6: 2548-2556.
63. Marques-Oliveira GH, Silva TM, Lima WG, Valadares HMS, Chaves VE. Insulin as a hormone regulator of the synthesis and release of leptin by white adipose tissue. *Peptides*, 2018, 106: 49-58.
64. Monteiro L, Pereira JADS, Palhinha L, Moraes-Vieira PMM. Leptin in the regulation of the immunometabolism of adipose tissue-macrophages. *Journal of leukocyte biology*, 2019, 106.3: 703-716.
65. Yang G, Ge H, Boucher A, Yu X, Li C. Modulation of direct leptin signaling by soluble leptin receptor. *Molecular Endocrinology*, 2004, 18.6: 1354-1362.
66. Morgan RC, Considine RV. Leptin. 2018.
67. Ingalls AM, Dickie MM, Shell GD. Obese, a new mutation in the house mouse. *Journal of Heredity*, 1950, 41: 317-318.
68. Schaab M, Kausch H, Klammt J, Nowicki M, Anderegg U, Gebhardt R, Kratzsch J. Novel regulatory mechanisms for generation of the soluble leptin receptor: implications for leptin action. *PLoS One*, 2012, 7.4: e34787.
69. Berglund ED, Vianna CR, Donato J, Kim MH, Chuang JC, Lee CE, Elmquist JK. Direct leptin action on POMC neurons regulates glucose homeostasis and hepatic insulin sensitivity in mice. *The Journal of clinical investigation*, 2012, 122.3: 1000-1009.

70. Larue-Achagiotis C, Le Magnen J. The different effects of continuous night and day-time insulin infusion on the meal pattern of normal rats: Comparison with the meal pattern of hyperphagic hypothalamic rats. *Physiology & Behavior*, 1979, 22.3: 435-439.
71. Larue-Achagiotis C, Le Magnen J. Insulin infusion during a nocturnal fast suppresses the subsequent day-time intake. *Physiology & behavior*, 1984, 33.5: 719-722.
72. Spanswick D, Smith MA, Mirshamsi S, Routh VH, Ashford MLJ. Insulin activates ATP-sensitive K⁺ channels in hypothalamic neurons of lean, but not obese rats. *Nature neuroscience*, 2000, 3.8: 757-758.
73. Baskin DG, Lattemann DF, Seeley RJ, Woods SC, Porte Jr D, Schwartz MW. Insulin and leptin: dual adiposity signals to the brain for the regulation of food intake and body weight. *Brain research*, 1999, 848.1-2: 114-123.
74. Oomura Y, Kita H. Insulin acting as a modulator of feeding through the hypothalamus. *Diabetologia*, 1981, 20: 290-298.
75. Qiu J, Wagner EJ, Rønnekleiv OK, Kelly MJ. Insulin and leptin excite anorexigenic pro-opiomelanocortin neurons via activation of TRPC 5 channels. *Journal of neuroendocrinology*, 2018, 30.2: e1250
76. Berthoud HR. Interactions between the “cognitive” and “metabolic” brain in the control of food intake. *Physiology & behavior*, 2007, 91.5: 486-498.
77. Hill JW, Elias CF, Fukuda M, Williams KW, Berglund ED, Holland WL, Lauzon D. Direct insulin and leptin action on pro-opiomelanocortin neurons is required for normal glucose homeostasis and fertility. *Cell metabolism*, 2010, 11.4: 286-297.
78. Benoit SC, Air EL, Coolen LM, Strauss R, Jackman A, Clegg DJ, Woods SC. The catabolic action of insulin in the brain is mediated by melanocortins. *Journal of Neuroscience*, 2002, 22.20: 9048-9052.

79. Delzenne N, Blundell J, Brouns F, Cunningham K, De Graaf K, Erkner A, Westerterp-Plantenga, M. Gastrointestinal targets of appetite regulation in humans. *Obesity reviews*, 2010, 11.3: 234-250.
80. Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, Andrews ZB, Anker SD, Argente J, Casanueva FF. Ghrelin. *Molecular metabolism*, 2015, 4.6: 437-460.
81. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 1999, 402.6762: 656-660.
82. Doucet E, Pomerleau M, Harper ME. Fasting and postprandial total ghrelin remain unchanged after short-term energy restriction. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004, 89.4: 1727-1732.
83. Nunez-Salces M, Li H, Feinle-Bisset C, Young RL, Page AJ. The regulation of gastric ghrelin secretion. *Acta Physiologica*, 2021, 231.3: e13588.
84. Müller TD, Perez-Tilve D, Tong J, Pfluger PT, Tschöp MH. Ghrelin and its potential in the treatment of eating/wasting disorders and cachexia. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 2010, 1.2: 159-167.
85. Kirsz K, Zieba DA. Ghrelin-mediated appetite regulation in the central nervous system. *Peptides*, 2011, 32.11: 2256-2264.
86. Kamiji MM, Inui A. The role of ghrelin and ghrelin analogues in wasting disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 2008, 11.4: 443-451.
87. Lv Y, Liang T, Wang G, Li Z. Ghrelin, a gastrointestinal hormone, regulates energy balance and lipid metabolism. *Bioscience reports*, 2018, 38: 5
88. Jin SL, Han VKM, Simmons JG, Towle AC, Lauder JM, Lund PK. Distribution of glucagonlike peptide I (GLP-I), glucagon, and glicentin in the rat brain: an immunocytochemical study. *Journal of Comparative Neurology*, 1988, 271.4: 519-532.

89. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiological reviews*, 2007, 87.4: 1409-1439.
90. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, Tschöp MH. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular metabolism*, 2019, 30:72-130.
91. Algon AAA, Almulla A, Najm AH, Keshwan RA. Role of Glucagon-Like Peptide-1 in Appetite Regulation in Patients with Morbid Obesity and Leptin Resistance. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 2020, 26.1: 579-583.
92. Schirra J, Nicolaus M, Roggel R, Katschinski M, Storr M, Woerle HJ, Göke B. Endogenous glucagon-like peptide 1 controls endocrine pancreatic secretion and antropyloro-duodenal motility in humans. *Gut*, 2006, 55.2: 243-251.
93. Turton MD, O'shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CMB, Meeran K, Wilding JPH. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature*, 1996, 379.6560: 69-72.
94. Zhang J, Gu S, Sun X, Li W, Tang Y, Liu G. Computational insight into conformational states of glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) and its binding mode with GLP-1. *Rsc Advances*, 2016,6.16: 13490-13497.
95. Shousha S, Nakahara K, Nasu T, Sakamoto T, Murakami N. Effect of glucagon-like peptide-1 and-2 on regulation of food intake, body temperature and locomotor activity in the Japanese quail. *Neuroscience letters*, 2007, 415.2: 102-107.
96. Henderson SJ, Konkar A, Hornigold DC, Trevaskis JL, Jackson R, Fritsch Fredin M, Bhagroo N. Robust anti-obesity and metabolic effects of a dual GLP-1/glucagon receptor peptide agonist in rodents and non-human primates. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2016, 18.12: 1176-1190.

97. Beiroa D, Imbernon M, Gallego R, Senra A, Herranz D, Villarroya F, Dieguez C. GLP-1 agonism stimulates brown adipose tissue thermogenesis and browning through hypothalamic AMPK. *Diabetes*, 2014, 63.10: 3346-3358.
98. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *The Journal of clinical investigation*, 1998, 101.3: 515-520.
99. Holst JJ, Schwartz TW, Lovgreen NA, Pedersen O, Beck-Nielsen H. Diurnal profile of pancreatic polypeptide, pancreatic glucagon, gut glucagon and insulin in human morbid obesity. *International journal of obesity*, 1983, 7.6: 529-538.
100. Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, Naslund E, Beglinger C, Hellstrom PM, Astrup A. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7–36) amide on ad libitum energy intake in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001, 86.9: 4382-4389.
101. Adam TC, Jocken J, Westerterp-Plantenga MS. Decreased glucagon-like peptide 1 release after weight loss in overweight/obese subjects. *Obesity research*, 2005, 13.4: 710-716.
102. de Fonseca FR, Navarro M, Alvarez E, Roncero I, Chowen JA, Maestre O, Blázquez E. Peripheral versus central effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on satiety and body weight loss in Zucker obese rats. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 2000, 49.6: 709-717.
103. Creutzfeldt WO, Kleine N, Willms B, Ørskov C, Holst JJ, Nauck MA. Glucagonostatic actions and reduction of fasting hyperglycemia by exogenous glucagon-like peptide I (7–36) amide in type I diabetic patients. *Diabetes care*, 1996, 19.6: 580-586.

104. Herrmann C, Göke R, Richter G, Fehmann HC, Arnold R, Göke B. Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients. *Digestion*, 1995, 56.2: 117-126.
105. Van Bloemendaal L, Ten Kulve JS, La Fleur SE, Ijzerman RG, Diamant M. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. *J Endocrinol*, 2014, 221.1: T1-16.
106. Behary P, Tharakan G, Alexiadou K, Johnson N, Wewer Albrechtsen NJ, Kenkre J, Tan TM. Combined GLP-1, oxyntomodulin, and peptide YY improves body weight and glycemia in obesity and prediabetes/type 2 diabetes: a randomized, single-blinded, placebo-controlled study. *Diabetes care*, 2019, 42.8: 1446-1453.
107. Chronaiou A, Tsoi M, Kehagias I, Leotsinidis M, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Lower ghrelin levels and exaggerated postprandial peptide-YY, glucagon-like peptide-1, and insulin responses, after gastric fundus resection, in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass: a randomized clinical trial. *Obesity surgery*, 2012, 22.11: 1761-1770.
108. Spreckley E, Murphy KG. The L-cell in nutritional sensing and the regulation of appetite. *Frontiers in nutrition*, 2015, 2: 23.
109. Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ, Fuessl HS, Polak JM, Bloom SR. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology*, 1985, 89.5: 1070-1077.
110. Batterham RL, Bloom SR. The gut hormone peptide YY regulates appetite. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2003, 994.1: 162-168.
111. Gibbons C, Caudwell P, Finlayson G, Webb DL, Hellström PM, Näslund E, Blundell JE. Comparison of postprandial profiles of ghrelin, active GLP-1, and total PYY to meals varying in fat and carbohydrate and their association with hunger and the phases of satiety. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013, 98.5: E847-E855.

112. Henry KE, Elfers CT, Burke RM, Chepurny OG, Holz GG, Blevins JE, Doyle RP. Vitamin B12 conjugation of peptide-YY3–36 decreases food intake compared to native peptide-YY3–36 upon subcutaneous administration in male rats. *Endocrinology*, 2015, 156.5: 1739-1749.
113. Batterham RL, Heffron H, Kapoor S, Chivers JE, Chandarana K, Herzog H, Withers DJ. Critical role for peptide YY in protein-mediated satiation and body-weight regulation. *Cell metabolism*, 2006, 4.3: 223-233.
114. Essah PA, Levy JR, Sistrun SN, Kelly SM, Nestler JE. Effect of macronutrient composition on postprandial peptide YY levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2007, 92.10: 4052-4055.
115. Sloth B, Holst JJ, Flint A, Gregersen NT, Astrup A. Effects of PYY1–36 and PYY3–36 on appetite, energy intake, energy expenditure, glucose and fat metabolism in obese and lean subjects. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2007, 292.4: E1062-E1068.
116. Karra E, Chandarana K, Batterham, RL. The role of peptide YY in appetite regulation and obesity. 2009.
117. Lambeir AM, Durinx C, Scharpé S, De Meester I. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 2013, 40.3: 209-294.
118. Borg CM, Le Roux CW, Ghatei MA, Bloom SR, Patel AG, Aylwin SJB. Progressive rise in gut hormone levels after Roux-en-Y gastric bypass suggests gut adaptation and explains altered satiety. *British Journal of Surgery*, 2006, 93.2: 210-215.
119. De Silva A, Salem V, Long CJ, Makwana A, Newbould RD, Rabiner EA, Dhillon WS. The gut hormones PYY3-36 and GLP-17-36 amide reduce food intake and modulate brain activity in appetite centers in humans. *Cell metabolism*, 2011, 14.5: 700-706.

120. Moran TH, Robinson PH, Goldrich MS, McHugh PR. Two brain cholecystokinin receptors: implications for behavioral actions. *Brain research*, 1986, 362.1: 175-179.
121. Buchan AM, Polak JM, Solcia E, Capella C, Hudson D, Pearse AG. Electron immunohistochemical evidence for the human intestinal I cell as the source of CCK. *Gut*, 1978, 19.5: 403-407.
122. Cawthon CR, Claire B. The critical role of CCK in the regulation of food intake and diet-induced obesity. *Peptides*, 2021, 138: 170492.
123. Rehfeld JF, Bundgaard JR, Friis-Hansen L, Goetze JP. On the tissue-specific processing of procholecystokinin in the brain and gut—a short review. *Journal Of Physiology And Pharmacology*, 2004, 55: 73-80.
124. D'Agostino G, Luckman SM. Brainstem peptides and peptidergic neurons in the regulation of appetite. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, 2022, 24: 100339.
125. Noble F, Wank SA, Crawley JN, Bradwejn J, Seroogy KB, Hamon M, Roques BP. International Union of Pharmacology. XXI. Structure, distribution, and functions of cholecystokinin receptors. *Pharmacological reviews*, 1999, 51.4: 745-781.
126. Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin elicits satiety in rats with open gastric fistulas. *Nature*, 1973, 245.5424: 323-325.
127. Beglinger C, Degen L. Fat in the intestine as a regulator of appetite—role of CCK. *Physiology & behavior*, 2004, 83.4: 617-621.
128. Woods SC. The control of food intake: behavioral versus molecular perspectives. *Cell metabolism*, 2009, 9.6: 489-498.
129. Pathak V, Flatt PR, Irwin N. Cholecystokinin (CCK) and related adjunct peptide therapies for the treatment of obesity and type 2 diabetes. *Peptides*, 2018, 100:229-235.

130. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences (2nd ed.). Hillsdale, 1988, NJ: Erlbaum
131. Cebeci D, Tülüceoğlu EE, Gonca T, Calapoğlu NŞ, Öztürk Ö, Calapoğlu M. Açlık serum grelin düzeyleri vücut kitle İndeksi, kolesterol, trigliserit ve C-reaktif protein ile negatif ilişkilidir. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 2019, 26.2: 141-149.
132. Benedix F, Westphal S, Patschke R, Luley C, Lippert H, Wolff S. Comparison of serum and salivary grelin in healthy adults, morbidly obese, and patients with metastatic carcinoma. *Obesity surgery*, 2011, 21.8: 1265-1271.
133. Poher AL, Tschöp MH ve Müller TD. Grelın glukoz metabolizmasının düzenlenmesi. *Peptitler*, 100, 2018, 236-242.
134. Ikezaki A, Hosoda H, Ito K, Iwama S, Miura N, Matsuoka H, Sugihara S. Fasting plasma grelin levels are negatively correlated with insulin resistance and PAI-1, but not with leptin, in obese children and adolescents. *Diabetes*, 2002, 51.12: 3408-3411.
135. Poykko SM, Kellokoski E, Horkko S, Kauma H, Kesaniemi YA, Ukkola O. Low plasma grelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes*, 2003, 52.10: 2546-2553.
136. Buss J, Havel PJ, Epel E, Lin J, Blackburn E, Daubenmier J. Associations of grelin with eating behaviors, stress, metabolic factors, and telomere length among overweight and obese women: preliminary evidence of attenuated grelin effects in obesity? *Appetite*, 2014, 76: 84-94.
137. Edholm T, Degerblad M, Grybäck P, Hilsted L, Holst JJ, Jacobsson, H, Hellström PM. Differential incretin effects of GIP and GLP-1 on gastric emptying, appetite, and insulin-glucose homeostasis. *Neurogastroenterology & Motility*, 2010, 22.11: 1191-e315.

138. Kara H. Diyet yapan obez bireylerde leptin, grelin, nesfatin1 ve obestatin biyokimyasal parametreleri ile kilo verme arasındaki ilişki. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya AD. Doktora Tezi, Balıkesir: Balıkesir Üniversitesi, 2014
139. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, Matsukura S. Plasma grelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on grelin secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002, 87.1: 240-244.
140. Camilleri M. Peripheral mechanisms in appetite regulation. *Gastroenterology*, 2015, 148.6: 1219-1233.
141. Wellman PJ, Clifford PS, Rodriguez JA, Hughes S, Di Francesco C, Melotto S, Gozzi A. Brain reinforcement system function is grelin dependent: studies in the rat using pharmacological fMRI and intracranial self-stimulation. *Addiction biology*, 2012, 17.5: 908-919.
142. Malik S, McGlone F, Bedrossian D, Dagher A. Grelins modulates brain activity in areas that control appetitive behavior. *Cell metabolism*, 2008, 7.5: 400-409.
143. Egencioglu E, Jerlhag E, Salomé N, Skibicka KP, Haage D, Bohlooly-Y M, Dickson SL. Grelins increases intake of rewarding food in rodents. *Addiction biology*, 2010, 15.3: 304-311.
144. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ. Plasma grelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *New England Journal of Medicine*, 2002, 346.21: 1623-1630
145. Parada D. Quantitative and Topographic Analysis by Immunohistochemical Expression of Grelins Gastric Cells in Patients with Morbid Obesity. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2020, 13: 2855.

146. Itlaybah A, Elbanna H, Emile S, Thabet W, Elkashef W, Abdelsalam N, Elkaffas H. Correlation between the number of ghrelin-secreting cells in the gastric fundus and excess weight loss after sleeve gastrectomy. *Obesity surgery*, 2019, 29.1: 76-83.
147. le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, Borg CM, Coyle F, Prasad V, Bloom SR. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Annals of surgery*, 2006, 243.1: 108.
148. Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Lean mean fat reducing “ghrelin” machine: hypothalamic ghrelin and ghrelin receptors as therapeutic targets in obesity. *Neuropharmacology*, 2010, 58.1: 2-16.
149. Vodnik M, Štrukelj B, Lunder M. Ghrelin receptor ligands reaching clinical trials: from peptides to peptidomimetics; from agonists to antagonists. *Hormone and Metabolic Research*, 2016, 48.01: 1-15.
150. Druce MR, Wren AM, Park AJ, Milton JE, Patterson M, Frost G, Bloom SR. Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. *International journal of obesity*, 2005, 29.9: 1130-1136.
151. Druce MR, Neary NM, Small CJ, Milton J, Monteiro M, Patterson M, Bloom SR. Subcutaneous administration of ghrelin stimulates energy intake in healthy lean human volunteers. *International journal of obesity*, 2006, 30.2: 293-296.
152. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Bloom SR. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. 2001.
153. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, 2000, 407.6806: 908-913.
154. Kadouh H, Chedid V, Halawi H, Burton DD, Clark MM, Khemani D, Camilleri M. GLP-1 analog modulates appetite, taste preference, gut hormones, and regional body fat

stores in adults with obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2020, 105.5: 1552-1563.

155. Tan T, Behary P, Tharakan G, Minnion J, Al-Najim W, Albrechtsen NJW, Bloom SR. The effect of a subcutaneous infusion of GLP-1, OXM, and PYY on energy intake and expenditure in obese volunteers. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2017,102.7: 2364-2372.

156. Schmidt JB, Gregersen NT, Pedersen SD, Arentoft JL, Ritz C, Schwartz TW, Sjödin A. Effects of PYY3–36 and GLP-1 on energy intake, energy expenditure, and appetite in overweight men. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2014, 306.11: E1248-E1256.

157. Rahat-Rozenbloom S, Fernandes J, Cheng J, Wolever TM. Acute increases in serum colonic short-chain fatty acids elicited by inulin do not increase GLP-1 or PYY responses but may reduce ghrelin in lean and overweight humans. *European journal of clinical nutrition*, 2017, 71.8: 953-958.

158. Williams DL, Hyvarinen N, Lilly N, Kay K, Dossat A, Parise E, Torregrossa AM. Maintenance on a high-fat diet impairs the anorexic response to glucagon-like-peptide-1 receptor activation. *Physiology & behavior*, 2011, 103.5: 557-564.

159. Stinson SE, Jonsson AE, Lund MA, Frithioff-Bøjsøe C, Aas Holm L, Pedersen O, Hansen T. Fasting Plasma GLP-1 Is Associated With Overweight/Obesity and Cardiometabolic Risk Factors in Children and Adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2021, 106.6: 1718-1727.

160. Tayfun M. Obez Çocuklarda Açlık Ve Glukoz Yüklenmesi Sonrası Plazma Glukagon Benzeri Peptid-1 Düzeyleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

- 161 Field BC, Wren AM, Peters V, Baynes KC, Martin NM, Patterson M, Bloom SR. PYY3–36 and oxyntomodulin can be additive in their effect on food intake in overweight and obese humans. *Diabetes*, 2010, 59.7: 1635-1639.
162. Drucker, D. J. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Molecular Metabolism*, 2021, 101351.
163. Tan T, Behary P, Tharakan G, Minnion J, Al-Najim W, Albrechtsen NJW, Bloom SR. The effect of a subcutaneous infusion of GLP-1, OXM, and PYY on energy intake and expenditure in obese volunteers. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2017, 102.7: 2364-2372.
164. van Bloemendaal L, Veltman DJ, Ten Kulve JS, Groot PF, Ruhé HG, Barkhof F, IJzerman RG. Brain reward-system activation in response to anticipation and consumption of palatable food is altered by glucagon-like peptide-1 receptor activation in humans. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2015, 17.9: 878-886.
165. Scott KA, Moran TH. The GLP-1 agonist exendin-4 reduces food intake in nonhuman primates through changes in meal size. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2007, 293.3: R983-R987.
166. Makaronidis JM, Neilson S, Cheung WH, Tymoszyk U, Pucci A, Finer N, Batterham RL. Reported appetite, taste and smell changes following Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: effect of gender, type 2 diabetes and relationship to post-operative weight loss. *Appetite*, 2016, 107:93-105.
167. Manning S, Pucci A, Batterham RL. Roux-en-Y gastric bypass: effects on feeding behavior and underlying mechanisms. *The Journal of clinical investigation*, 2015, 125.3: 939-948.
168. Clayton DJ, Burrell K, Mynott G, Creese M, Skidmore N, Stensel DJ, James LJ. Effect of 24-h severe energy restriction on appetite regulation and ad libitum energy

- intake in lean men and women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2016, 104.6: 1545-1553.
169. Calsolaro V, Edison P. Novel GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) Analogues and Insulin in the Treatment for Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Diseases. *CNS Drugs*, 2015, 29.12:1023-39.
170. Raffort J, Chinetti G, Lareyre F. Glucagon-Like peptide-1: A new therapeutic target to treat abdominal aortic aneurysm? *Biochimie*, 2016, 152:149-154.
171. Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell metabolism*, 2016, 24.1: 15-30.
172. Lafferty RA, Flatt PR, Irwin N. Emerging therapeutic potential for peptide YY for obesity-diabetes. *Peptides*, 2018, 100: 269-274.
173. Korner J, Inabnet W, Conwell IM, Taveras C, Daud A, Olivero-Rivera L, Bessler M. Differential effects of gastric bypass and banding on circulating gut hormone and leptin levels. *Obesity*, 2006, 14.9: 1553-1561.
174. Witjaksono F, Simadibrata M, Lukito W, Wijaya A, Nurwidya F. Profiles of peptide YY and ghrelin, levels of hunger and satiety, and intake in obese and non-obese Indonesian women. *Romanian Journal of Internal Medicine*, 2019, 57.1: 15-22.
175. Guo Y, Ma L, Enriori PJ, Koska J, Franks PW, Brookshire T, Tataranni PA. Physiological evidence for the involvement of peptide YY in the regulation of energy homeostasis in humans. *Obesity*, 2016, 14.9: 1562-1570.
176. Le Roux CW, Batterham RL, Aylwin SJB, Patterson M, Borg CM, Wynne KJ, Bloom SR. Attenuated peptide YY release in obese subjects is associated with reduced satiety. *Endocrinology*, 2006, 147.1: 3-8.

177. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, Carlsson LM. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *New England Journal of medicine*, 2007, 357.8: 741-752.
178. Strader AD, Vahl TP, Jandacek RJ, Woods SC, D'Alessio DA, Seeley RJ. Weight loss through ileal transposition is accompanied by increased ileal hormone secretion and synthesis in rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 2005, 288.2: E447-E453.
179. Chronaiou A, Tsoli M, Kehagias I, Leotsinidis M, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Lower ghrelin levels and exaggerated postprandial peptide-YY, glucagon-like peptide-1, and insulin responses, after gastric fundus resection, in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass: a randomized clinical trial. *Obesity surgery*, 2012, 22.11: 1761-1770.
180. Behary P, Tharakan G, Alexiadou K, Johnson N, Wewer Albrechtsen NJ, Kenkre J, Tan TM. Combined GLP-1, oxyntomodulin, and peptide YY improves body weight and glycemia in obesity and prediabetes/type 2 diabetes: a randomized, single-blinded, placebo-controlled study. *Diabetes care*, 2019, 42.8: 1446-1453.
- 181.

8. EKLER

EK 1. ÖZ GEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı:	Gülşah ALYAR
Doğum tarihi:	05 Haziran 1987
Doğum Yeri:	Erzurum
Medeni Hali:	Evli
Uyruğu:	T.C.
Adres:	Atatürk Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO
Tel:	-
Faks:	-
E-mail:	gulsah.kiymik@atauni.edu.tr
Eğitim	
Lise:	Mehmet Akif Ersoy Lisesi
Lisans:	Atatürk Üniversitesi, Hemşirelik Yüksekokulu
Yüksek lisans:	Atatürk Üniversitesi Tıbbi Biyokimya AD (2011-2015)
Doktora:	Atatürk Üniversitesi Tıbbi Biyokimya AD (2017-2022)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce:	İyi (71,25)
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
İlgi Alanları ve Hobiler	

EK 2. ETİK KURUL ONAY FORMU



**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU**



Bölümü : Dekanlık
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/358
Konu : Etik Kurul Kararı

26.06.2020

Sayın:Prof.Dr.Fatma Zuhul UMUDUM
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz
"Vücut Kitle İndeksine Göre Bireylerde Bazı İştah Parametrelerinin Belirlenmesi" isimli
bilimsel tez çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Zeynep ÇAKIR
Etik Kurul Başkanı

Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı

Sorumlu Araştırmacı :
1. Prof.Dr.Fatma Zuhul UMUDUM

Yardımcı Araştırmacı :
1. Öğr.Gör.Gülşah ALYAR
2.

EK 3. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU¹

Öğrencinin Adı ve Soyadı	Gülşah ALYAR
Öğrencinin Numarası	17023901002
Ana Bilim Dalı	Tıbbi Biyokimya
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Doktora

Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	% 0	% 15
II. Genel Bilgiler	% 11	% 35
III. Materyal ve Metod	% 19	% 35
IV. Bulgular	% 8	% 15
V. Tartışma	% 4	% 20

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı
Gülşah ALYAR	Prof. Dr. F. Zuhal UMUDUM
30.6.2022	30.6.2022
İmza:	İmza:

¹ Bu form bilgisayar ortamında doldurulmalı, çıktısı imzalanıp Tez Savunması Jüri Öneri Formu'yla birlikte Ana Bilim Dalı Başkanlığı aracılığıyla UBYS üzerinden Enstitüye iletilmelidir.