



**RATLARDA OBEZİTE OLUŞUMUNDA BALIK YAĞI VE MISIR
ŞURUBUNUN ETKİSİ İLE ZENCEFİL VE NİKOTİNİN OBEZİTE
OLAN RATLARDAKİ ANTİ OBEZİTE ETKİSİNİN BELİRLENMESİ**

Handan EVSEN

MEDİKAL BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN
Doç.Dr. Mine DOSAY AKBULUT
Tez No: 2016-010**

2016 - Afyonkarahisar

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
AFYONKARAHİSAR KOÇATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**RATLARDA OBEZİTE OLUŞUMUNDA BALIK YAĞI VE MISIR
ŞURUBUNUN ETKİSİ İLE ZENCEFİL VE NİKOTİNİN OBEZİTE
OLAN RATLARDAKİ ANTİOBEZİTE ETKİSİNİN
BELİRLENMESİ**

Handan EVSEN

**MEDİKAL BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mine DOSAY AKBULUT

**Bu Tez Afyonkarahisar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
tarafından 14.SAĞ.BİL.05 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**Tez No: 2016-010
2016 - Afyonkarahisar**

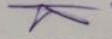
KABUL VE ONAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

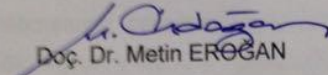
Medikal Biyoloji ve Genetik Programı

çerçevesinde yürütülmüş bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

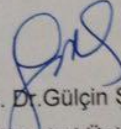
Tez Savunma Tarihi : 25/11/2016



Doç. Dr. Mine DOSAY AKBULUT
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Jüri Başkanı

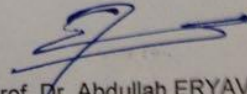


Doç. Dr. Metin EROGAN
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Üye



Yrd. Doç. Dr. Gülçin ŞATIR
Süleyman Demirel Üniversitesi
Üye

Medikal Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Handan EVSEN'in 'Ratlarda Obezite Oluşumunda Balık Yağı ve Mısır Şurubunun Etkisi İle Zencefil Ve Nikotinin Obezite olan Ratlardaki Antiobezite Etkisinin Belirlenmesi' başlıklı tezi 06/12/2016 günü, saat 15:00' de Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Abdullah ERYAVUZ
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Tezimi sunarken başta tez çalışmamın her aşamasında bana destek olan ve yol gösteren değerli danışman hocam Medikal Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Mine DOSAY AKBULUT'a saygı, sevgi ve şükranlarımı sunarım. Veteriner Fakültesinde geçen master dönemimde eğitimime katkıda bulunmuş olan Medikal Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Cevdet UĞUZ'a ve yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Medikal Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Metin ERDOĞAN'a saygı, sevgi ve şükranlarımı sunarım. Tezimin hazırlık aşaması sırasında bana patoloji çalışmalarında yardım ve desteğini esirgemeyen Yrd.Doç. Mehmet Fatih BOZKURT'a ve laboratuvar çalışmalarında yardımlarını ve desteğini esirgemeyen Sayın Bio. Ayhan VAROL'a ve Vet. Engin GÖKSEL'e sonsuz teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemi sabır, emek ve özveriyle sağlayan babam İmran ÖZGÜLER ve annem Nalan ÖZGÜLER'e teşekkürü bir borç bilirim. Her türlü sıkıntıyı benimle paylaşan ve her zaman bana destek olan eşim Nurullah EVSEN'e yaşam kaynağım oğlum Alperen EVSEN'e teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Kabul ve Onay	i
Önsöz	ii
İçindekiler	iii
Simgeler ve Kısaltmalar	v
Şekiller	vi
Tablolar	vii
1. GİRİŞ	1
1.1. Obezite	1
1.2. Obezitenin Epidemiyolojisi	2
1.2.1. Obezite Nedir?	2
1.2.2. Obezite Nasıl Saptanır?	3
1.2.3. Obeziteye Neden Olan Çeşitli Faktörler	4
1.2.3.1. Şişmanlığın Patolojik Nedeni Olarak Beslenme Regülasyon Bozukluğu	5
1.2.3.2. Psikojenik Şişmanlık	5
1.2.3.3. Şişmanlığa Neden Olan Nörojenik Bozukluklar	6
1.2.3.4. Şişmanlıkta Genetik Faktörler	6
1.2.4. Obezite Türleri Nelerdir?	7
1.2.4.1. Yağ Dağılımına Göre	7
1.2.4.2. Obezitenin Başlama Yaşına Göre	8
1.3. Balık Yağı	9
1.4. Yağ Asitleri	10
1.4.1. Doymamış Yağ Asitleri	10
1.4.1.1. Çoklu Doymamış Yağ Asitleri	10
1.5. Mısır Şurubu	12
1.6. Obezite Tedavisinde Kullanılan Yöntemler	16
1.6.1. Davranış Tedavisi	16
1.6.2. Diyet Tedavisi	17
1.6.3. Egzersiz	17
1.6.4. İlaç Tedavisi	18
1.6.4.1. Sempatometik İlaçlar	19
1.6.4.2. Gastrointestinal Lipaz İnhibitörü Olan İlaçlar	19
1.6.4.3. Serotonin Agonistleri	20
1.6.4.4. Kombine İlaçlar	20
1.6.4.5. Diğer İlaçlar	20
1.7. Zencefil	21
1.7.1. Zencefilin Kimyasal Bileşenleri	22
1.8. Nikotin	23
1.8.1. Nikotinin Kimyasal Bileşenleri	23
1.9. Leptin	24
1.9.1. Leptin Direncini Arttıran Faktörler	27

	Sayfa
2. MATERYAL ve METOD	28
2.1. Hayvan Materyali	28
2.2. Biyokimyasal Analizler	31
2.2.1. Total Kolesterol, Trigliserid, HDL ve LDL Ölçümleri	31
2.2.2. Rat Serum Leptin Düzeyleri Ölçümü	32
2.3. Patolojik İnceleme	32
2.4. Genetik Analizler	33
2.4.1. RNA İzalasyonu	33
2.4.2. cDNA Sentezi	34
2.4.3. Real- Time PCR	34
2.4.4. Veri Analizi	35
2.5. İstatistiksel Analizler	36
3. BULGULAR	37
3.1. Grupların haftalık ağırlık izlemi tablosu	37
3.2. Kilo almalarına göre ortalamaların karşılaştırılması	38
3.3. Kilo vermelerine göre ortalamaların karşılaştırılması	39
3.4. Balık yağı ile nikotin ve mısır şurubu ile nikotin kilo verme özelliğine göre karşılaştırılması	40
3.5. Balık yağı ile zencefil ve mısır şurubu ile zencefil kilo verme özelliğine göre karşılaştırılması	41
3.6. Balık yağı ile nikotin ve balık yağı ile zencefil kilo verme özelliğine göre karşılaştırılması	41
3.7. Mısır şurubu ile nikotin ve mısır şurubu ile zencefil kilo verme özelliğine göre karşılaştırılması	42
3.8. Biyokimyasal Analiz Sonuçları	43
3.9. Patolojik İnceleme Sonuçları	44
3.10. Genetik Analiz Sonuçları	49
4. TARTIŞMA	51
5. SONUÇ	57
ÖZET	58
SUMMARY	61
KAYNAKLAR	65
ÖZGEÇMİŞ	78

SİMGELER ve KISALTMALAR

AA	Araşidonik asit
ACC	Asetil CoA karboksilaz
AMPK	Aktife protein kinaz
BKİ	Beden kitle indeksi
CPT-1	Karnitin palmitail transferaz-1
CRP	C reaktif protein
ÇDYA	Çoklu doymamış yağ asitleri
DM	Diyabetüs mellütüs
DHA	Dokosahekzaenoik asit
DNA	Deoksiribonükleik asit
EPA	Eikosapentaenoik asit
EYA	Esansiyel yağ asitleri
FAS	Yağ asidi sentez
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
LA	Linoleik asit
LCAT	Lesitinkolin açil transferaz
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LPL	Lipoprotein lipaz
METSAR	Metabolik sendrom araştırması
NEFA	Nonesteriye yağ asitleri
OB Geni	Obezite geni
PTP-İB	Peroksizom biyosentez
RNA	Ribonükleik asit
TAT	Tamamlayıcı alternatif tıp
TDYA	Tekli doymamış yağ asidi
THSK	Türkiye halk sağlığı kurumu
YFMŞ	Yüksek fruktozlu mısır şurubu
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1. Doymuş ve Doymamış Yağ Asitlerinin Açık Formülü	11
Şekil 2. Glukozun ve Fruktozun Kimyasal Yapısı	12
Şekil 3. Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu Üretimi	14
Şekil 4. Zencefilin Kimyasal Bileşenleri	22
Şekil 5. Nikotinin Kimyasal Yapısı	23
Şekil 6. Leptin Yapısı	25
Şekil 7. Ratların Gruplara Göre Sınıflandırılması	31
Şekil 8. YFMŞK Grubu Karaciğer Kesiti ORO Boyaması	46
Şekil 9. YFMŞK Grubu PAS-Diastase Boyama Tekniği	46
Şekil 10. YFMŞK Grubu Zencefil Tedavisi PAS-Diastase Boyama Tekniği Portal ve Midzonal Bölgede Azalan Glikojen Boyanması	47
Şekil 11. YFMŞK Grubu Nikotin Tedavisi. PAS-Diastase Boyama Tekniği Portal Bölgede Azalan Glikojen Boyanması	47
Şekil 12. Balık Yağı Kontrol Grubu PAS-diaastase Boyama Tekniği Tüm Karaciğer Bölümlerinde Hafif derecede Glikojen Boyanması	48
Şekil 13. Kontrol Grubu PAS-Diastase Boyama Tekniği Sadece Normal Yem ve Su ile Beslenen Grup Tüm Karaciğer Bölümlerinde Hafif Derecede Glikojen Boyanması	48
Şekil 14. Leptin Karaciğer Doku Örneği mRNA Sonuçları	49

TABLULAR

	Sayfa
Tablo 1. Yetişkinlerde BKİ'ne göre zayıflık, fazla kiloluk ve obezitenin sınıflandırılması.....	3
Tablo 2. Bazı ürünlerin şeker içerikleri.....	15
Tablo 3.1. Grupların Haftalık Ağırlık İzlenim Tablosu	37
Tablo 3.2. Kilo almalarına göre ortalamaların karşılaştırılması.....	38
Tablo 3.3. Kilo vermelerine göre ortalamaların karşılaştırılması.....	39
Tablo 3.4. Balık yağı ile nikotin ve mısır şurubu ile nikotin kilo verme özelliğine göre karşılaştırılması.....	40
Tablo 3.5. Balık yağı ile zencefil ve mısır şurubu ile zencefil kilo verme özelliğine göre karşılaştırılması.....	41
Tablo 3.6. Balık yağı ile nikotin ve balık yağı ile zencefil kilo verme özelliğine göre karşılaştırılması.....	41
Tablo 3.7. Mısır şurubu ile nikotin ve mısır şurubu ile zencefil kilo verme özelliğine göre karşılaştırılması.....	42

1. GİRİŞ

1.1. Obezite

Obezite, vücutta aşırı yağ depolanmasıyla meydana gelen, ruhsal ve fiziksel sorunlara sebep olabilen enerji metabolizması bozukluğudur. Sadece ileri yaşlarda değil, çok küçük yaşlarda da görülebilmektedir. Erişkinlerin büyük çoğunluğundaki obezite başlangıcının, çocukluk çağlarına uzandığı bilinmektedir (Zitsma ve ark.,2014). Obezite, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığı hızla artan, toplum sağlığını ve sağlık harcamalarını önemli derecede etkileyen, en önemli sağlık ve beslenme sorunlarından biridir (Arslan ve ark., 2012). Dünya’da 2008 yılında toplam 1.4 milyar fazla kilolu ve 400 milyon da obez olduğu, 2015 yılın da ise 2.3 milyar fazla kilolu ve 700 milyon obez olduğu bildirilmiştir (THSK, 2015). Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan ‘Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması, 2010’ ön çalışma raporuna göre obezite görülme sıklığı erkeklerde %20.5, kadınlarda %41.0, toplam oran ise %30.3 olarak saptanmıştır. Ayrıca morbid obezite sıklığı %2.9 olarak belirlenmiştir (THSK, 2015).

Erişkinlerde mortalite ve morbidite ile ilişkilendirilen obezite tanısı beden kitle indeksine (BKİ) dayanılarak konulabilir. Genetik, endokrin, fiziksel aktivite, diyet ve sosyoekonomik nedenler olarak sınıflandırılabilen birçok bilinen ve potansiyel faktörler obeziteye sebep oluşturur. Alınan enerjinin harcanan enerjiye eşit olması temel denklemini bu faktörler etkilemektedir. Obeziteye bu denklemdeki bozukluklar yol açabilir (Strock ve ark., 2005). Obezite bireylerde hem fiziksel görünümün hem de vücut içyapısının çalışmasında bozulmalara sebep oluşturarak çeşitli kronik rahatsızlıklarının ortaya çıkmasına neden olur. Bu kronik rahatsızlıklar Dünya Sağlık Örgütü’

nce (WHO) hipertansiyon, diyabet hastalığı, kalp damar hastalıkları gibi belirtilmiştir (WHO, 2014).

1.2. Obezitenin Epidemiyolojisi

Obezite, genel olarak bedenin yağ kütlesinin, yağsız kütlesine oranının aşırı artması sonucu, boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının arzu edilen düzeyin üzerine çıkması olarak tanımlarken, WHO ise 1997'deki bildirgesinde sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal ya da aşırı yağ birikmesi olarak tanımlanmaktadır (Tam ve Çakır, 2012). Vücut yağ oranının artması ve endokrin, metabolik değişikliklerle karakterize kompleks, multifaktöriyel bir hastalıktır. Obezite, kalori alımı ve kullanımı arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıksa da etyolojisinde çeşitli faktörler etkilidir (Günöz, 2002). Bu faktörlerden bazıları; genetik faktörler, yaş, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite, psikolojik etkenler ve sosyoekonomik kültürel düzeydir. Son yıllarda yapılan araştırmalara göre, dünyada ve ülkemizde, fiziksel aktivite düzeyinin azalması, beslenme enerjisi yüksek doymuş yağ asitleri ve tuz içeriği zengin ancak posa içeriği, A ve C vitaminleri, kalsiyum yönünden yetersiz olan beslenmenin tercih edilmesi, televizyon ve bilgisayar başında zaman geçirme süresinin artması, obezite prevalansının yetişkin kadın ve erkeklerle birlikte çocuk ve gençler arasında da alarm düzeyine geldiğini göstermektedir (WHO, 2013).

1.2.1. Obezite Nedir ?

Vücut yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine oranla artması ile karakterize olan obezite, vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan kronik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (WHO, 2013). Çeşitli bozukluklara ve hatta ölümlere yol açabilen önemli bir sağlık problemi olan obezite, başta kardiyovasküler ve endokrin sistem olmak üzere

vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyen, dünya genelinde sıklığı giderek artan, ciddi morbitide ve mortaliteye sahip bir hastalıktır (Weiss ve ark., 2013).

1.2.2. Obezite Nasıl Saptanır?

Beden Kitle İndeksi (BKİ), WHO tarafından obezite sınıflandırması esas alınarak obeziteyi belirlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır (WHO, 2013). BKİ, bireyin vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun metrekaresine ($BKİ=kg/m^2$) bölünmesiyle elde edilen bir değerdir. BKİ boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının tahmin edilmesinde kullanılmakta, vücutta yağ dağılımı hakkında bilgi vermemektedir. WHO'nun 1995 ve 2000 yıllarında yayımlanarak 2004'te güncellediği obezite tanımına göre obezite, BKİ bağlamında sınıflandırması Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Yetişkinlerde BKİ'ne göre zayıflık, fazla kiloluluk ve obezitenin sınıflandırılması (WHO, 2004).

Sınıflandırma	BKİ (kg/m ²)	
	Temel kesişim noktaları*	Geliştirilmiş kesişim noktaları*
Zayıf (düşük ağırlıklı)	<18.50	<18.50
Aşırı düzeyde zayıflık	<16.00	<16.00
Orta düzeyde zayıflık	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Hafif düzeyde zayıflık	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
Normal	18.50 - 24.99	18.50 - 22.99
		23.00 - 24.99
Toplu, hafif şişman, fazla kilolu	≥25.00	≥25.00
Şişmanlık öncesi (Pre-obez)	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49
		27.50 - 29.99
Şişman (Obez)	≥30.00	≥30.00
Şişman I. derece	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49
		32.50 - 34.99
Şişman II. derece	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99
Şişman III. derece	≥40.00	≥40.00

WHO tarafından optimum sağlığa ulaşmak için erişkin nüfus için medyan BKİ 21 ile 23 kg/m² dağılımda olmalıdır. Ancak yine de kişiler için hedef BKİ'yi 18,5-24,9 kg/m² dağılımda korumalıdır. 25,0-29,9 kg/m² dağılımdaki BKİ'lerde hastalık riski artar. 30 kg/m²den fazla BKİ söz konusu olduğunda ise ilgili hastalık riski orta dereceden şiddetliye doğru artış gösterir. Son yıllarda araştırmacılar vücuttaki toplam yağ miktarından çok yağın vücutta bulunduğu bölge ve dağılımı üzerinde durmaktadırlar. WHO tarafından vücuttaki yağın bulunduğu bölge ve dağılımı hastalıkların morbidite ve mortalitesi ile ilişkilendirilmektedir (WHO, 2013). Erkek ve kadınlarda bölgesel yağ dağılımı genetik olarak farklılık göstermektedir. Erkek tipi obezitede yağ, vücudun st bölümünde, bel, st karın ve göğüs bölgelerinde (elma tip) toplanmaktadır. Kadın tipi obezitede ise yağ, vücudun alt bölümünde kalça, uyluk ve bacaklarda (armut tip) toplanmaktadır. Bel evresi /kalça çevresi oranı karın (abdominal) yağ miktarını yansıtan basit yöntemlerden bir tanesidir. Bu oranda payda bulunan bel çevresi değeri başlıca viseral organlar ve karın yağ dokusunu yansıtmakta, paydada yer alan kalça çevresi ölçümü ise kas kitlesi ve iskelet dokusundan oluşmaktadır.

1.2.3. Obeziteye Neden Olan eşitli Faktörler

- Aşırı ve yanlış beslenme alışkanlıkları
- Yetersiz fiziksel aktivite
- Yaş
- Cinsiyet
- Eğitim düzeyi
- Sosyo – Kültürel etmenler
- Gelir durumu
- Hormonal ve metabolik etmenler
- Genetik etmenler
- Psikolojik problemler
- Sık aralıklarla çok düşük enerjili diyetler uygulamak

- Sigara – alkol kullanma durumu
- Kullanılan bazı ilaçlar (antidepresanlar vb.)
- Doğum sayısı ve doğumlar arası süre

1.2.3.1. Şişmanlığın Patolojik Nedeni Olarak Beslenme Regülasyon Bozukluğu:

Vücuttaki yağ ve karbonhidrat depolarıyla orantılı olarak yemek yeme hızı düzenlenmektedir. Beslenme hızı normal bir insanda depolar optimal düzeyi aştığı zaman aşırı depolanmayı önlemek amacıyla azaltılmaktadır. Obez kişilerde bu durum gerçekleşmez. Obez kişilerin besin alımı vücut ağırlığının çok üzerine çıkmadığı sürece azaltılamaz ve düzenleyici sistemin kendisindeki anormalliklerden ve etkileyen psikolojik faktör anormalliklerden kaynaklanabilir (Guyton, 2001).

1.2.3.2. Psikojenik Şişmanlık:

Şişmanlığın en yaygın nedeni, sağlıklı beslenmenin günde sadece üç öğün şeklinde ve eksiksiz olması gerektiği düşüncesidir. Hayatları boyunca da bu alışkanlığı sürdüren birçok çocuk, aileleri tarafından buna zorlanır. Oysa sağlıklı beslenme için esas olan, abartıdan kaçınmak suretiyle üç öğün alınan normal diyetin hafif ara öğünlerle desteklenmesidir. İnsanların büyük ölçüde kilo aldığı sık görülen durumlar; bir yakınının ölmesi, ağır hastalık, stres gibi durumlarda ya da mental depresyondur. Gerilimden kurtulma çaresi olarak yemek yeme görülmektedir (Guyton, 2001).

1.2.3.3. Şişmanlığa Neden Olan Nörojenik Bozukluklar:

Hipotalamusun ventro-medial çekirdeklerinde görülen lezyonlar aşırı yeme sonucu şişmanlığa neden olur. Bu lezyonlar aynı zamanda aşırı insülin yapımına da neden olur. Yağ depolanmasını sağlar (Guyton, 2001). İnsanlarda hipotalamus lezyonları sonucu şişmanlama eğilimi gelişebileceğini hipotalamusa doğru uzanan hipofiz adenomu olan kişilerin birçoğunda gelişen ilerleyici şişmanlık eğilimi gelişebileceğini kesin olarak göstermektedir (Guyton, 2013). Beyin sapındaki merkezler tarafından beslenmenin temel mekaniği kontrol edilmektedir (Fox ve Byerly, 2004). Hipokampusla yakından ilişkili olan amigdala ve prefrontal korteks iştahı etkileyen diğer bir merkezdir (Killgore ve ark., 2003). Beslenmeyi mekanik olarak kolaylaştıran amigdalanın bazı alanlarının uyarılmasıdır. Besinlerin seçimi ile ilgili olarak ortaya çıkan sorunlar amigdalanın her iki yanlı harabiyetine ilişkin en önemli etkileridir (King ve ark., 2003).

1.2.3.4. Şişmanlıkta Genetik Faktörler:

Ailelere özgü bir durum olarak şişmanlık karşımıza çıkmaktadır. Çeşitli yollardan genler, beslenme derecesini etkiler (Guyton, 2013). Bu yollar:

- Beslenme merkezinin enerji deposunun düzenlenmesindeki anormallikleri,
- Bir rahatlama mekanizması olarak iştahı açan ya da kişiyi yemeye sevk eden anormal ve kalıtsal psikolojik faktörler,
- Karbonhidrat ve yağ depolanmasıyla ilgili genetik bozukluklar olarak sıralanabilir.

Güncel kanıtlar obezitenin %20-25'inin genetik faktörlere bağlı olacağını düşündürmektedir. Genler; beslenme merkezleri, yağ depolanması ve enerji tüketimini düzenleyen yollardan bir veya birkaçının bozukluğuna yolaçarak şişmanlığın oluşumuna katkıda bulunabilir. Şişmanlığın üç monojenik (tek

genli) nedeni vardır. İlk olarak MCR-4 mutasyonları, şişmanlığın en yaygın monojenik şeklidir. İkinci olarak çok seyrek görülen leptin geni mutasyonlarının neden olduğu doğuştan leptin eksikliğidir. Son olarak yine çok seyrek görülen leptin reseptörlerinin mutasyonlarıdır. Şişmanlığın sadece çok küçük bir yüzdesini şişmanlığın bu tüm monojenik formları oluşturur. Birçok genin, vücut yağının dağılımı ve miktarını etkileyen çevresel faktörlerle etkileşerek değişime uğraması olasıdır (Guyton, 2013).

Obezite Genini (OB) bazı araştırmacılar obezitenin genetik yönü ile ilgili çalışmalarında yalnız diyabete yatkınlığı değil, aynı zamanda şişmanlama eğilimine de neden olduğunu tanımlamışlardır. Ratlarda yapmış oldukları çalışmalarında bu geni taşımayanların, şişmanlıkla ve yüksek yağ içerikli diyetle yakından bağlantılı olan Tip 2 diyabetin belirtilerini göstererek şişmanladıkları ve ne kadar yerse yesinler doymadıklarını belirtmişlerdir. Diyabet ve obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar için aynı araştırmacılara göre insanlarda aynı gen varsa iyi bir hedef oluşturabilmektedir (Bouchard, 2001).

1.2.4. Obezite Türleri Nelerdir ?

Her hastalıktaki bulguların aynı olmaması, oluşum biçimindeki farklılıklar sebebiyle obezite değişik biçimlerde sınıflandırılmıştır (Kandemir, 2000).

1.2.4.1. Yağ Dağılımına Göre

- **Santral (Erkek Tipi) Obezite:** Elma tipi, abdominal, kayış ya da kemer üstü ve merkezi şişmanlık olarak bu obezite türü bilinmektedir. Santral obezitede birim başına düşen yağ hücresi miktarı daha yüksektir. Gövde ve karın bölgesinde yağlar, kollar ve bacaklardan daha çok toplanır. Bu obezite tipi metabolik hastalıklara daha çok neden olmaktadır. Bel çevresinde oluşan yağlanma iç organlara zarar

verebilir. Başlıca kanser hastalıkları, kronik hastalıklar (şeker hastalığı, kalp rahatsızlıkları), karaciğer yağlanması riski oldukça fazladır. Yaşam süresini ve yaşam kalitesini düşürür.

- **Subkutanöz (Kadın Tipi) Obezite:** Bu obezite türünün diğer isimleri arasında; glutefemoral, kemer altı, cilt altı, kadın tipi (jinekoid), armut tipi vardır. Cilt altında ve kalça bölgesinde yağların birikimi bu obezite türünde görülür. Riskleri ve tehlikeleri erkek tipi obeziteye oranla daha azdır.

1.2.4.2. Obezitenin Başlama Yaşına Göre

- **Hipersellüler Obezite:** Obezite tipi çocukluk çağında görülmektedir. Meydana gelme sebebi vücutta yağ bulunduran hücre sayısının artmasıdır.
- **Hiperplastik Obezite:** Obezite tipi erişkinlerde görülmektedir. Meydana gelme sebebi vücuttaki yağ depolayan hücrelerinin hacminin artmasıdır. Hücre sayısında herhangi bir değişiklik olmamasına rağmen hücrelerin hacminin artmasına sebep olmaktadır.

Obeziteye neden olan ana faktör vücuda giren enerji miktarının harcanan enerji miktarından fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Bu ekstra enerji fazlalığının büyük bir kısmı karbonhidrat ve yağ tüketiminin artmasından ileri gelmektedir. Özellikle son yıllarda karbonhidrat, yağ içeriği zengin yiyeceklerin ve gazlı içeceklerin tüketiminin artışına bağlı olarak obezitenin görülme sıklığı artmıştır. Beslenme kaynaklı olarak obeziteye neden olabilecek faktörlerden balık yağı ve mısır şurubu çalışmamızda incelenmeye çalışılmıştır.

1.3. Balık Yağı:

Balık yağı omega-3 yağ asitleri açısından çok zengindir. Ancak balık yağı kalori açısından da zengin olup, fazla miktarda tüketildiğinde kalori alımına ve kilo artışına neden olur. Bunun yanı sıra içerdiği omega-3 nedeniyle özellikle hastalıktan korunma ve ağrıları dindirici etkisi yaygın olarak görülmektedir. Omega-3 yağ asidinin trigliserit başta olmak üzere toplam kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerini azalttığı, HDL düzeylerini de artırdığı saptanmıştır. Uskumru, ringa, tuna, somon, sardalye gibi soğuk su (dip) balıkları yağlı olup, omega-3 bakımından zengindir. Omega-3 soğuğa karşı koruyucu olması nedeniyle en çok dip balıklarında bulunur (Çakmakçı ve Kahyaoğlu, 2012). Yağ dokusundan salgılanan bazı ürünlerin bir kısım risk faktörlerinin oluşumunu arttırdığı belirtilmiştir. Bunlar nonesterifiye yağ asitleri (NEFA), sitokinler ve PAİ-1'dir. Yüksek NEFA seviyesi karaciğer ve kasta lipit yüklenmesi ve insülin rezistansı oluşumunu artırır. Yüksek C- reaktif protein (CRP) seviyeleri obeziteye eşlik etmekte olup, bunun da yağ dokularından sitokin salınımı ile ilgili olduğu ifade edilmiştir (İslamoğlu ve ark., 2008).

Esansiyel yağ asitleri (EYA) insan ve diğer memelilerde yaşam için mutlak gerekli olduğu ve vücutta sentezlenememesi sebebiyle diyetle alınması gereken yağ asitleridir. Vücutta doğal olarak iki tipi bulunur. Omega-6 serisi cis-linoleik asitten, omega-3 serisi α -linolenik asitten kaynaklanmaktadır. Çeşitli organ ve hastalıklarda omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin yararlı etkileri bulunur. EYA metabolizması; obezite, hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner kalp hastalıkları, şizofreni, Alzheimer hastalığı, ateroskleroz ve kanser oluşumunda değişir (Harris ve Schocky, 2004).

1.4. Yağ Asitleri

Yağların fiziksel, kimyasal ve fizyolojik özellikleri birinci derecede yapısındaki yağ asitlerinin cins ve miktarına bağlıdır. Yağ asitlerinin fiziksel, kimyasal ve beslenmedeki rolleri de moleküldeki karbon atomu sayısı, doymuşluk derecesi, karbon atomları arasındaki çift bağ sayısı ve karbon atomlarına bağlı hidrojenlerin pozisyonu ile belirlenmektedir. Yağ asitleri öncelikle doymuş ve doymamış olarak iki ana gruba ayrılmaktadır:

1.4.1. Doymamış Yağ Asitleri

Doymamış yağ asitleri zincir üzerinde en az bir çift bağ içermektedir. Bir çift bağı olanlar tekli doymamış yağ asitleri (TDYA), birden fazla çift bağ içerenler ise çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA) olarak adlandırılırlar. Gıdalarda yaygın olarak bulunan TDYA oleik asit; ÇDYA ise linoleik asittir. ÇDYA insan vücudunda sentezlenemezler ve bu nedenle gıdalarla alınmaları gerekmektedir. Doymamış yağ asitleri; zeytinyağı, fındık, kanola, mısır, soya, ayçiçeği yağı gibi bitkisel yağlar ve özellikle soğuk sularda yaşayan uskumru, ton balığı, somon gibi balıklarda bol miktarda bulunmaktadır (Taşan ve Dağlıoğlu, 2005).

1.4.1.1. Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

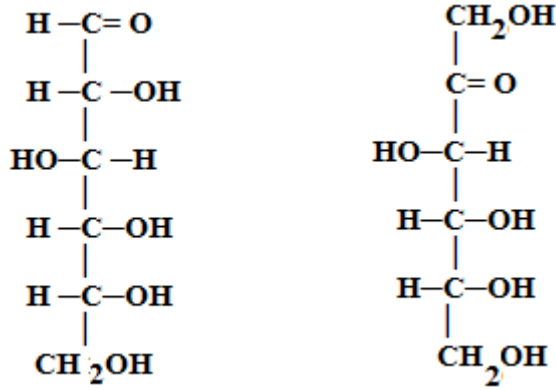
Birden fazla çift bağ içeren yağ asitleri ÇDYA olarak isimlendirilir. Bu yağ asitleri omega-6 (co-6) ve omega-3 (to-3) olmak üzere ikiye ayrılmakta olup; en önemlileri (C18, C20 ve C22) aşağıda sıralanmıştır. Bunlar;

- Linoleik asit (LA); [C18:2 (n-6 omega)],
- α -linolenik asit (α -LN); [C18:3 (n-3 omega)],
- Araşidonik asit (AA); [C20:4 (n-6 omega)],
- Eikosapentaenoik asit (EPA); [C20:5 (n-3 omega)],
- Dokosahekzaenoik asit (DHA); [C22:6 (n-3 omega)] (Akpınar Bayizit, 2003).

Başka bir çalışmada ise yüksek yağ içerikli diyetle beslenen ratlarda obezite görülmüştür. 19 hafta boyunca C57BL/6J ratlarına farklı rasyonlarla besleme yapılmış olup, balık yağı da dahil olarak yapılan besleme sonucunda farklı düzeylerde obezite belirtileri gözlenmiştir (Ikemoto ve ark., 1996).

1.5. Mısır Şurubu

Basit bir şeker (monosakkarit) olan glukoz; yaşam için en önemli karbonhidratlardan biridir. Hücreler onu bir enerji kaynağı ve metabolik reaksiyonlarda bir ara ürün olarak kullanırlar. Glukoz, fotosentezin ana ürünlerinden biridir ve hücresel solunum onunla başlar.

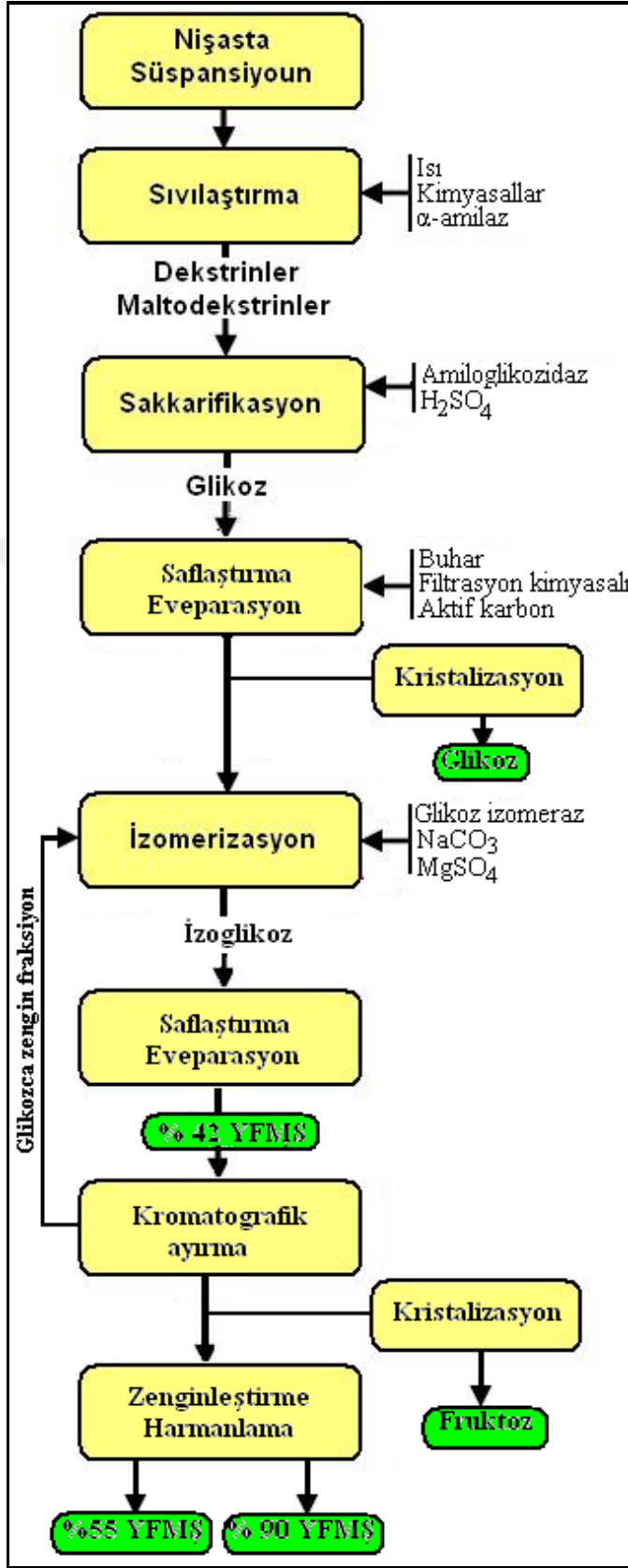


Şekil 2. Glukozun ve Fruktozun Kimyasal Yapısı (Vural, 1992).

Glukozun bir kısmı doğrudan beyin ve alyuvarlara giderek onlara enerji kaynağı olur, geri kalan ise glikojen olarak depolanmak üzere karaciğer ve kaslara yağ olarak gitmektedir.

Yüksek fruktozlu mısır şurubu (YFMŞ) mısır nişastasından enzimatik hidroliz ile üretilen, sakkarozaya alternatif sıvı bir tatlandırıcıdır. YFMŞ

sakkarozdan daha ucuzdur ve bazı gıdalara arzu edilen özellikleri kazandırmaktadır. Bu etkisiyle birçok işlenmiş üründe yaygın olarak gazlı ve meyveli içecekler, çikolata, kek, şekerleme, reçel, marmelat ve jöle de kullanılmaktadır. Şişmanlık, kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendromun riskini uzun süre YFMŞ bakımından zengin diyetle beslenme artırılabilir. Temel kullanım alanları gazlı içecekler başta olmak üzere tüm tatlandırılmış hazır içecekler, çikolata, kek, şekerleme türleri, reçel marmelat ve diğer jöle türü yiyeceklerdir. Tadını fruktozdan alan yiyecek ve içecekler doyma hissini geciktirmekte daha çok tüketilmesine neden olmakta ve ikinci acıkma hissini öne çekmektedir (Korkmaz, 2008). Mısır nişastasından YFMŞ üretim akım şeması Şekil 3' de gösterilmiştir.



şekil 3. Yüksek fruktozlu mısır şurubu retimi (Karaoğlu, 2014).

Tablo 2. Bazı ürünlerin şeker içerikleri (Sarı ve Babacan, 2014).

Şeker	Fruktoz	Glukoz	Sakkaroz (Fruktoz-Glukoz)	Diğer şekerler
Toz şeker	(50)	(50)	100	0
Esmer şeker	1	1	97	1
HFCS-42	42	53	0	5
HFCS-55	55	41	0	4
HFCS-90	90	5	0	5
Bal	50	44	1	5
Akçaağaç şurubu	1	4	95	0
Pekmez	23	21	53	3
Mısır şurubu	0	35	0	0

Birçok çalışma YFMŞ bakımından zengin yemle beslemenin vücut ağırlığı ve abdominal yağlanmaya neden olduğunu göstermiştir. Bir çalışmada wistar cinsi 30 rat 3 gruba ayrılarak 8 hafta boyunca nişasta, nişasta ile YFMŞ ve nişasta şurubu ile beslenmiştir. Grup 2' de nişasta ile YFMŞ verilerek daha fazla kilo artışı ve yağlanma gözlenmiştir. Buna göre yüksek fruktoz içerikli mısır şurubu ile beslemenin daha fazla kilo ve yağlanmaya sebep olarak obeziteye neden olduğu ileri sürülmüştür (Tetsuo ve ark., 2013).

Belli sürelerde YFMŞ ve sakkaroz verilmiş ratlarda vücut ağırlığı, yağ ve trigliserit üzerine etkisi araştırılmıştır. Erkek Sprague–Dawley cinsi ratlar 8 hafta boyunca 4 ayrı grupta 12 saat olarak YFMŞ, 12 saat sakkaroz, 24 saat YFMŞ ve 24 saat sakkaroz olacak şekilde beslenmişler ve sonuçta 24 saat YFMŞ verilerek beslenen grupta obezite göstergeleri elde edilmiştir. Daha fazla kilo artışı ve adipoz yağlanma ile beraber trigliserit düzeyinde de artış

gözlenmiştir. Bu nedenle, sonuçları insan için yorumladıklarında YFMŞ'nin aşırı tüketiminin obezitede önemli bir faktör olduğu vurgulanmıştır (Bocarsly, 2010). Çalışmamızda da YFMŞ obezite oluşumunda anlamlı çıkmıştır.

1.6. Obezite Tedavisinde Kullanılan Yöntemler

Obezite tedavisinde amaçlanan vücuttaki enerji alımını enerji tüketiminin altına indirmektir. Bu yüzden diyetlerin çoğu selülozlu maddelerden oluşur. Bu besin değeri yüksek olmayan maddeler midede şişerek tokluk hissi yaratır (Grenway ve Smith, 2000). Bu yüzden diyet tedavisinde bu maddelerin alımına dikkat edilmelidir. Çalışmamızda diyet tedavisinde kullandığımız zencefil maddesi de iştah kesici olması, sindirimi kolaylaştırması gibi etkileriyle kullanılmaktadır. Obezitenin diyet tedavisinin yeterli olmadığı durumlarda davranış tedavisi ve egzersiz yapılması alternatif tedavi yöntemleri olarak kullanılmaktadır.

1.6.1. Davranış Tedavisi

Davranış tedavisi ile hasta tarafından aşırı yeme eğilimine yol açan çevresel faktörlerin, yaşam tarzının tanınması ve değiştirilmesi sağlanır. Obezite tedavisinde kullanılan ilk basamaktır. Bu tedavi yöntemiyle bireyin kendi kendini takip yeteneğinin artırılması, atıştırma ve televizyon karşısında yeme gibi davranışların düzeltilmesi hedeflenir (Dunitz, 2001). Davranış tedavisi tek başına orta ve şiddetli obezite tedavisinde yeterli değildir ancak obez kişilerin yaşam tarzının değiştirilmesini sağladığından tüm zayıflama programlarında kişinin kilo verme isteğini arttırmaktadır (Tam ve Çakır, 2012). Davranış tedavisi sonlandırıldığında hastalar genellikle verilen kilonun 1/3' ünü yeniden almaktadırlar. Bununla birlikte haftada en az iki kez terapist ile yapılan düzenli iletişiminin uzun süreli kilo kontrolüne yardımcı olduğu bildirilmektedir (Latner ve ark., 2002).

1.6.2. Diyet Tedavisi

Obezitenin sağlıklı beslenme tedavisinde enerji açığı oluşturarak kas ve yaşamsal organlarda kas kütleye kaybı olmadan vücut yağ depolarının azalmasının sağlanması ile birlikte ideal kiloya ulaşmak ve ideal kiloyu korumak amaçlanmaktadır (Grenway ve Smith, 2000). Sağlıklı beslenme tedavisi, kilolu ve obezlerin tedavisinde basit, kolay, uygulanabilir, ucuz ve güvenli bir yoldur. Diyet uzmanları tarafında kişilerin enerji ihtiyaçlarına göre kadınlar için ortalama 1000-1200 kkal/gün, erkekler için 1200-1600 kkal/gün enerji veren düşük kalorili diyetler önerilmektedir (Akbulut, 2010). Öğün atlanması, öğün aralarında yağlı ve karbonhidrat içeriği yüksek besinlerin tüketimi obezitenin oluşumuna zemin hazırladığı bilinmektedir (Türkiye Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Programı, 2013). Her kişiye uygun tek bir diyet programının olmadığı ayrıca beslenme alışkanlıklarının ve besin tüketim durumunun değerlendirilerek kişiye özgü farklılıklar dikkate alınarak kilo kontrolünde günlük beslenme listelerinin oluşturulmasına dikkat edilmesi gerektiği bildirilmektedir (Mercanlığil, 2003).

1.6.3. Egzersiz

Fiziksel aktivite yetersizliği veya sedanter yaşam olarak tanımlanan hareketsizlik, yetişkin ve çocuklarda dünyada epidemiy şeklinde artan obeziteye neden olarak gösterilmektedir. Dünyada 1.9 milyon ölüm, fiziksel aktivite yetersizliğine bağlanmaktadır (WHO, 2009).

Düzenli fiziksel aktivite enerji dengesinin düzenlenmesinde, obezite ile gelişen sağlık sorunlarının ve bu sorunlara bağlı ölümlerin azaltılmasında önemli bir role sahiptir. Obez kişilerin yeni bir fiziksel aktivite uygulamasına

başlamadan önce kardiyopulmoner kontrollerinin yapılarak yaş, kronik hastalıklar ve semptomları birlikte değerlendirilmektedir (Baltacı, 2012).

Zayıflama programının önemli bir bölümünü oluşturan egzersiz ile kiloda %5 oranında kayıp sağlanabilmektedir. Her gün ortalama en az 30 dakika orta şiddette yapılan egzersiz 840 kj (200 kkal) enerji tüketimini sağlamaktadır (Akbulut, 2010). Haftada en az beş gün sıklıkla yapılan egzersizlerin en verimli olduğu; yağ dokusundan kaybı sağlamak için egzersiz programının en az iki ay süreyle devam etmesi gerektiği bildirilmektedir (Yetkin ve Çimen, 2010).

1.6.4. İlaç Tedavisi

İlaç tedavisi; diyet, egzersiz ve yaşam tarzı değişikliğine ilave olarak fazla kilolu ve obez hastaların tedavisinde kullanılabilir. Ancak ilaçların etkinliği, güvenilirliği, tedavi sırasında kilo vermenin yavaşlaması, ilaç kesilince tekrar kilo alınması gibi sorunlar obezitede ilaç tedavisinin kısıtlayıcı noktalarıdır. İlaç tedavisi; BKİ>30 kg/m² olanlar, BKİ 27-29.9 kg/m² olup ilave morbiditesi olanlar ve gastrointestinal bypass cerrahisi planlanan hastalarda yararlı olabilir (Yanovski, 2014).

1.6.4.1. Sempatomimetik İlaçlar

Fentermin, dietilpropion, fendimetrazin, benzfetamin; santral olarak noradrenerjik etki gösteren ve FDA tarafından kısa süreli (≤ 12 hafta) kullanım için onayı olan dört ilaçtır. Adrenerjik ve dopaminerjik reseptörleri aktive ederek iştahı azaltırlar (Ioannides ve ark., 2005). Kilo verme amaçlı kullanılan ilaçlardan fenterminin, tüm dünyada sıklıkla reçete edilen bir ilaç olmasına rağmen, sempatomimetik ilaçlar yan etkileri, bağımlılık yapıcı etkileri ve kısıtlı kullanım süreleri nedeni ile dikkatli kullanım gerektirirler.

1.6.4.2. Gastrointestinal Lipaz İnhibitörü Olan İlaçlar

Orlistat bir gastrointestinal lipaz inhibitörüdür. Günde 3 kez 120 mg olarak kullanımında, alınan yağın %30'undan fazlasının atılımına neden olur. (Yanovski, 2014). Orlistatin %1'inden azı emilir ve bu da iki major metabolite dönüşür. Digoksin, fenitoin, warfarin, oral kontraseptifler, alkol, furosemid, kaptopril, nifedipin ve atenololün farmokokinetiğini etkilemezken yağda eriyen vitaminlerin emilimini azaltabilir. Warfarin kullanan hastalarda, K vitaminindeki azalmaya bağlı olarak warfarin dozunda azaltma gerekebilir. Orlistat kullanımı sırasında ciddi karaciğer hasarı bildirilmiştir (Leblanc ve ark., 2011). Ayrıca, orlistat kullanımı sırasında oksalata bağlı akut böbrek yetmezliği olguları da bildirilmiştir (Weir ve ark., 2011).

1.6.4.3. Serotonin Agonistleri

Serotoninin gıda alımını azaltıcı etkisi vardır. Bu nedenle serotonin reseptör agonistleri bu konuda yararlı ilaçlar olabilirler. Lorcaserin, selektif serotonin 2C (5HT_{2C}) reseptör agonistidir. Fenfluraminin istenmeyen kardiyak etkileri olmadan, kilo verdirici etkisinden yararlanmak üzere geliştirilmiştir (Connonly ve ark., 1997). Lorcaserine bağlı yan etkiler; baş ağrısı, üst solunum yolu infeksiyonu, nasofarenjit, baş dönmesi, bulantı, sırt ağrısıdır (Fidler ve ark., 2011).

1.6.4.4. Kombine İlaçlar

Fentermin/topiramet ER kombinasyonu FDA tarafından obezite tedavisinde onaylı ilk kombine ilaç formülasyonudur (Yanovski, 2014). En sık yan etkiler ağız kuruluğu, konstipasyon, parastezi, uykusuzluk, tat alma duyusunda bozulma, kalp hızında artış, psikiyatrik bozukluklar ve kognitif değişikliklerdir (Allison ve ark., 2012). İlaç gebelikte kontraendikedir. Gebeliğin ilk trimesterinde ilaca maruz kalanlarda orofasial yarık görülme riski artar (Yanovski, 2014).

1.6.4.5. Diğer İlaçlar

Bupropion bir noepinefrin dopamin re-uptake inhibitörüdür. Depresyon tedavisinde ve sigara bırakma sırasında kilo alımını engellemek amaçlı kullanımı vardır (Gadde ve ark., 2001). Metformin diyabet tedavisinde kullanım onayı olan bir biguaniddir. Metabolik sendrom ve obezitesi olup metformin kullananlarda plaseboya göre daha fazla (1-2 kg) kilo kaybı

gözlenmiştir (Fontbonne ve ark.,1996). Zonisamid, serotoninerjik ve dopaminerjik aktivitesi olan, ayrıca sodyum ve kalsiyum kanallarını inhibe eden bir antiepileptiktir. Bir yıllık, 225 obez hastanın katıldığı bir çalışmada; 200-400 mg zonisamid kullanımında yüksek doz grubunda 7.3 kg, düşük doz grubunda 4.4 kg, plasebo grubunda 4 kg kayıp gözlenmiştir (Gadde ve ark., 2012).

Bu amaçlarla bilinen obezite tedavilerine alternatif olarak diyet tedavisinde bazı maddeleri kullanır hale getirmiştir. Bu maddeler arasında Tamamlayıcı Alternatif Tıp (TAT) altında sayabileceğimiz ek besinlerde yer almaktadır. Diyet tedavisi içerisinde yer alan maddelerden biri de zencefil kullanımıdır. Zencefilin en büyük ve en önemli özelliği ise tok tutmasıdır. İştah kesici özelliği ile metabolizmayı hızlandırmaktadır. Özellikle Çin’ de alternatif tedavi ediciler arasında yoğun olarak kullanılmaktadır. Zencefil fenol bileşenleri; nişasta, B3 vitamini, B6 vitamini, demir, fosfor, kalsiyum, potasyum, sodyum, magnezyum mineralleri bulundurur (Frank ve ark.,2010).

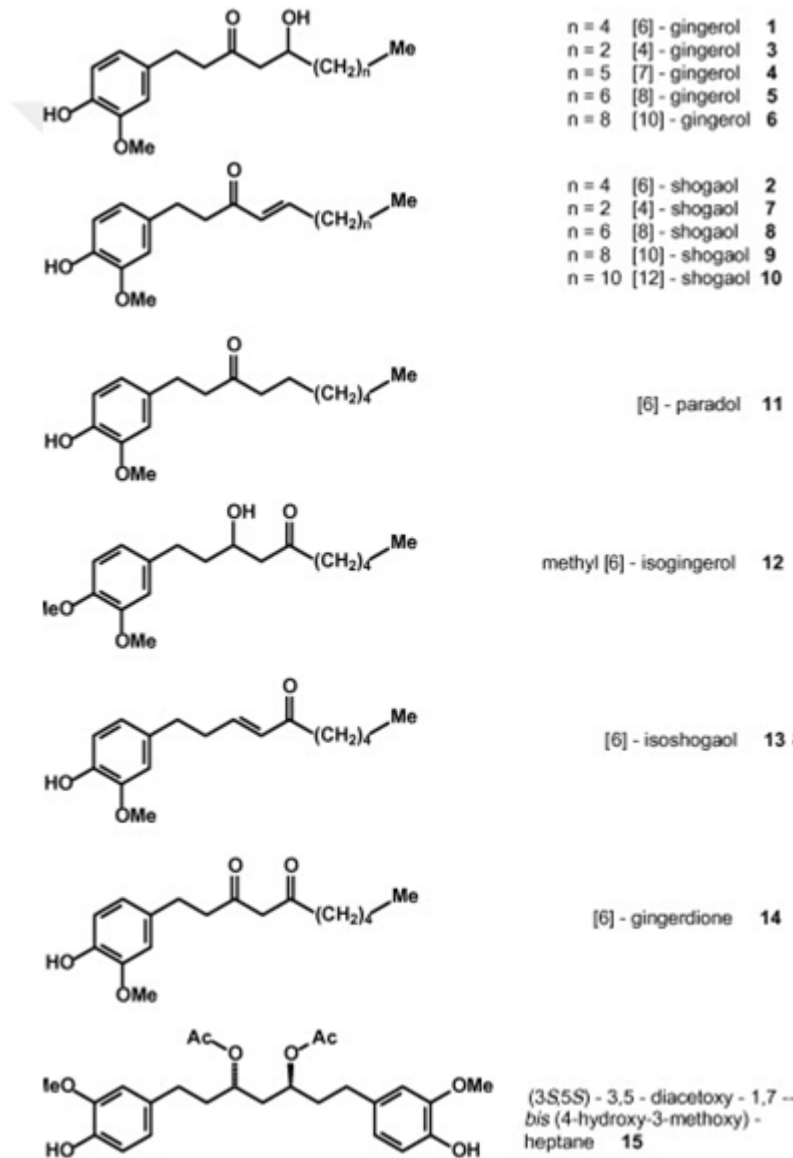
1.7. Zencefil

- İştah kesicidir,
- Antiseptik özelliktedir,
- Sindirimi kolaylaştırıcıdır,
- İyi bir antioksidandır.

Yapılan bir çalışmada zencefilin, mısır yağı ile beslemeden sonra artan rat plasma triaçilgliserol düzeyini yağın hidrolizini engelleyerek emilimini de engellediği ortaya konmuştur. Ratlarda zencefilin antiobezite etkisini araştırmak için 8 hafta süre ile yüksek yağ ve zencefil içerikli beslemeye tabi tutulmuştur. Sonuçta kilo ağırlığı zencefil içeren grupta kontrol grubuna göre daha az elde edilmiştir. Yem içindeki zencefilin oranı arttıkça adipoz doku

ağırlığı da düşmüştür. Buna göre zencefilin antiobezite etkisinin yağ emilimini engellemek suretiyle gerçekleştirdiği ve bunda zencefil içindeki etkili bileşenlerin rol oynadığı ileri sürülmüştür (Han ve ark., 2005).

1.7.1. Zencefilin Kimyasal Bileşenleri



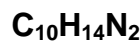
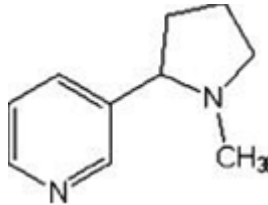
Şekil 4. Zencefilin kimyasal bileşenleri (Ali ve ark., 2008).

Zencefil yağının GC-MS analizi ile belirlenen kimyasal içeriğinde temel olarak zingiberene ($27.45 \pm 0.30\%$), copaene ($13.82 \pm 0.06\%$), camphane ($11.10 \pm 0.16\%$) ve geranial (10.98 ± 0.10) yer almaktadır. Zencefil dünyada diyetle ilgili çalışmalarda en çok kullanılan baharatların başında gelmektedir. Zencefilin kökünden elde edilen oleoresin çok önemli bileşikler içermekte olup bunlar arasında keskin tadı veren [6]-gingerol (1-[4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl]-5-hydroxy-3-decanone) farmakolojik ve fizyolojik birçok aktiviteden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Şu anda sadece catecholamine receptörleri üzerine etkili olan Mazindol anti-obesite etkili ilaç olarak Japonya'da olur almıştır (Han ve ark., 2005).

1.8. Nikotin

Nikotin, beyindeki hipotalamus bölgesindeki bir grup sinir hücrelerini, vücut yeterince beslendiğinde uyarı göndererek olağanlardan farklı olarak harekete geçirmektedir. Nikotine maruz kalan bireylerde anksiyete azalması, gece yemesi, yüksek kalori içeren yiyeceklerin tüketiminin azalması ve iştah azalması görülmektedir (Mineur ve ark., 2011).

1.8.1. Nikotinin Kimyasal Bileşenleri

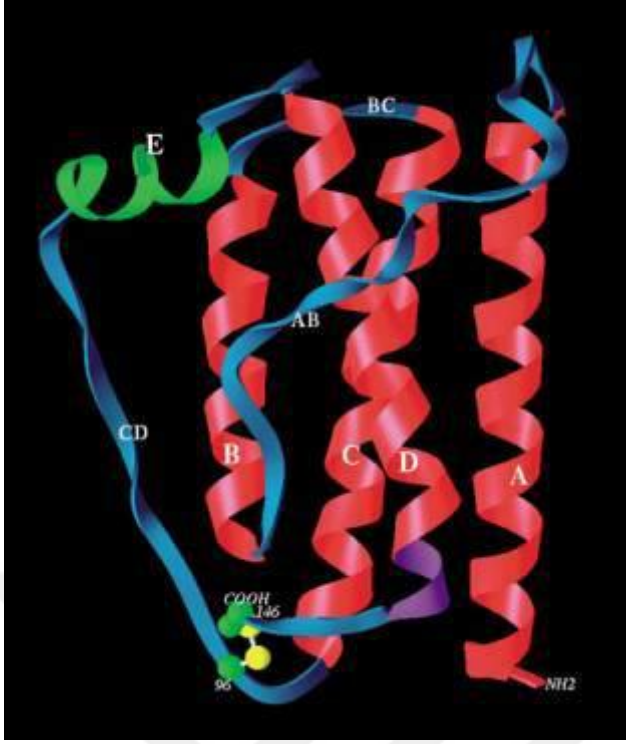


Şekil 5. Nikotinin kimyasal yapısı (Zhou ve ark., 2009).

Sigaranın ana maddelerinden biri olan nikotin insan ve ratlarda kilo kaybını teşvik etmektedir. Nikotinin merkezi sinir sisteminde enerji dengesi sağlayıcı olarak rol oynadığı belirlenmiştir. Özellikle nikotin hipotalamik AMPK (aktive protein kinaz)' ları uyararak beslenmeyi azaltmakta ve adipoz doku birikimini teşvik ederek kilo kaybına yol açmaktadır. Ayrıca serum yağ içeriğinin düzeldiği ve serum insülin seviyesinin de düştüğü gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre nikotinin metabolik bozukluklara iyi geldiği ve genel bir kilo kaybına neden olduğu böylece obeziteye karşı alternatif bir tedavi olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir. Nikotin obeziteyi ve hepatik steatosisi iyileştirici rol oynamaktadır (Collazo ve ark., 2014).

1.9. Leptin

Tıp dünyası için çok yeni sayılabilecek Leptin, 1994'de keşfedilmiştir. Leptin, vücut yağ hücreleri tarafından üretilen bir hormondur. 167 amino asit içeren protein yapısında olup, molekül ağırlığı 16 kDa'dur. Yapısı IL-6 ve IL-11 ile benzerlik gösterir. Leptin, OB geni tarafından kodlanır. OB geni, ratlarda 6 no'lu kromozomda; insanda ise 7. Kromozomun uzun kolunun 3,1 bölgesinde bulunur ve DNA'sında 15.000'den fazla baz çifti vardır. Biyolojik aktiviteden N-terminal bölgesi sorumludur (Büyükokuroğlu ve ark., 1999).



Şekil 6. Leptin yapısı (Imagawa ve ark., 1998).

Leptine 'obezite hormonu' ya da 'açlık hormonu' da denilir. Leptin yağ hücrelerinden salgılanır, kanda dolaşır ve beyine tokluk sinyali gitmesinde etkilidir. Yağ yakımı için önemlidir. Metabolizma ve açlığı düzenleyerek vücuttaki enerji dengesini sağlamakla görevlidir. Leptin hormonu; iştah ve enerji seviyesini kontrol ederek vücut ağırlığını düzenler. Salgılanması adipoz doku kütlesi ve beslenme durumuyla direkt olarak ilişki göstermektedir. Düzeyleri en iyi beden kitle indeksi ve vücut yağ oranıyla pozitif korelasyon içindedir. Kadınlarda leptin düzeyleri erkeklerden daha yüksektir (Lönnqvist ve ark., 1997). Leptin reseptörü, 1996 yılında leptine rezistans olduğu gösterilen ratlarda db gen ürünü olarak keşfedilmiştir (Imagawa ve ark., 1998).

OB-Rb (uzun form) reseptörlere, en çok hipotalamusta; az miktarda akciğer, böbrekler, karaciğer, iskelet kası, kalp, pankreas, ince barsaklar, overler, testisler, hematopietik hücreler ile yağ dokuda rastlanılır (Wallace, 2000). Leptinin en iyi bilinen fonksiyonu, hipotalamus üzerine negatif geri

dönüşüm etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir. Leptin, beyinde kilo alımına neden olan anabolik sinyal iletimini inhibe edip, enerji harcanmasını arttıran katabolik sinyal iletimini aktive ederek fazla kilo alımına engel olur. Kronik pozitif enerji dengesinde (gıda alımı>enerji harcanması) artmış leptin sekresyonunun etkileri, negatif enerji dengesinde (enerji harcanması>gıda alımı) ise azalmış leptin sekresyonunun etkileri gözlenir. (Pelleymounter ve ark., 1995 ; Jéquier ve Taaop, 1999).

Obezitenin biyokimyasal temeli; beslenmenin kontrolü, enerji dengesi ve adipogeneze dayanır. Yememin kısa süreli hormonal düzenlenmesinde ghrelinile kolesistokinin; uzun süreli hormonal düzenlenmesinde insülin, leptin rol oynar. Leptin, enerji dengesi ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde insülin ile birlikte önemli rol oynar (Chen ve Garg, 1999). Adipositlerde leptin üretiminde azalma, obezite gelişmesine yol açar. İnsanlarda konjenital leptin eksikliğinin obeziteye neden olduğu 1997 yılından beri bilinmektedir. Obezitede asıl sorunun leptin eksikliğinden çok leptin rezistansı olduğunu düşündüren bulgular vardır ve leptin rezistansı sıklıkla insülin rezistansı ile birlikte bulunur. Leptin rezistansının olası mekanizmaları ile ilgili olarak; kan-beyin bariyerinden leptin transportunda bozulma, beyin içine leptin alımında bozulma ve inhibitör proteinlerin etkisi düşünülmektedir. Obezite, leptin yokluğunda ve yüksek leptin düzeylerinde ortaya çıkabilmektedir (Auwerx ve Staels, 1998).

Leptini veya leptin reseptörünü kodlayan gende inaktive edici mutasyon olan ratlarda obezdirler ve aynı zamanda manifest diyabet ve soğuk intoleransı gösterirler. Ratlarda leptin ve leptin reseptör gen mutasyonlarının ciddi obeziteye yol açtığına gözlenmesi üzerine aynı durumun insanlar için de geçerli olabileceği fikri ileri sürülmüştür. Yapılan klinik araştırmalar, obezlerde leptin hormonunun çalışmadığını göstermiştir. Araştırmalara göre

fazla kilolu kişiler yüksek miktarda leptine sahip olup, beyinleri yeme eylemini durdurmak için gerekli sinyalleri alamamaktadır. “Leptin yağ hücrelerinden oluşur, yağ hücreleri de beyne, “Daha fazla yememe gerek yok,” der ama direnç var ise beyin bu sinyali algılayamaz ve yemeye devam edilirse, bu durum kısır bir döngüye dönüşür. Eğer sinyaller de algılanamıyorsa bu durum obeziteye sebep olabilir (Houseknecht ve ark., 1998).

1.9.1. Leptin Direncini Arttıran Faktörler:

- YFŞM tüketimi (özellikle yüksek fruktozlu mısır şurubu gibi),
- Yüksek stres seviyesi,
- Basit karbonhidratlı diyetler,
- Az uyku uyumak,
- Yüksek insülin seviyesi,

olarak sınıflandırılmaktadır (Houseknecht ve ark., 1998).

Bütün bu bilgiler doğrultusunda bu çalışmada; mısır şurubu ve balık yağının obezite oluşumundaki rolü ile zencefil ve nikotinin antiobezite etkeni olarak fonksiyon ve etkilerini belirlemeyi amaçladık. Beslenmemizde nelere yer vermemiz gerektiği ve neleri daha fazla tüketmemizin yararlı olabileceği özellikle de TAT içerisinde yer alan zencefil ve nikotinin etkinliği belirlenerek daha doğal beslenmenin önemini ve sonuçlarını ortaya çıkarmayı hedefledik. Bulgularımızın günlük diyet programının oluşturulmasında yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

2. MATERYAL ve METOD

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (AKUHADYЕК) AKUHADYЕК-388-14 nolu Etik Kurul Raporu alınarak uygulamalar gerçekleştirilmiştir.

2.1. Hayvan Materyali

Bu çalışmada 42 adet, 1-1,5 aylık 110 g Sprague –Dawley erkek rat kullanılmış ve kontrol grubundan bir tane rat kaybıyla 41 ratla tamamlanmıştır. Tüm deney gruplarında çevresel şartlar kontrol altında tutulmuştur (12 saat/ 12 saat aydınlık/karanlık siklusu, 25-28 °C tam ısısı).

Araştırmanın evreni rat sayısı her gruptan 2-4'er rat olmak üzere, 15 kafesten toplam 42 erkek rat ile araştırma grubu oluşturulmuştur. Araştırmanın niteliğine uygun ratlar, araştırmada kullanılacak malzemelerin standartlara uygunluğu tespit edildikten sonra ratlara kilogramlarına göre ayarlanılan dozlarda etken maddeler (balık yağı, mısır şurubu, zencefil, nikotin) belirlenen saatlerde her gün 7 hafta süresince uygulanmıştır. Kullanılan balık yağı; Zincomega balık yağı olup, 100 ml'dir. Her 5 ml (1 Ölçek) değeri: Rafine balık yağı 750 mg, Vitamin C 7,5 mg, Vitamin E 1,5 mg, A Vitamin 600 mcg, D Vitamin 5 mcg içerir. Kullanılan mısır şurubu ise; 5 lt olarak alınan şişede glukoz ve fruktoz bulunmaktadır (Fruktoz içeriği %5 den fazladır). Ratlara verilen yem standart ticari pelet formunda (çapı 12-16 mm) , içeriğinde % 20-22 ham protein, % 4-5 ham yağ ve % 5-7 ham selüloz bulunmakta olup 2600-2650 kcal/kg enerji vermektedir. Ratlar günlük ortalama olarak 15-25 gr yem tüketmektedir (Nutrient Requirements of Laboratory Animals, 1995).

Çalışma prosedürüne göre; 42 adet erkek ratlar rasgele yöntemle 19'ar adet olarak Grup 1 ve Grup 2 olarak ayrılmıştır. Grup 1 ve Grup 2 içerisinde yer alan ratlar kendi grupları arasında 3'er rat bir kafeste olacak şekilde kafeslere yerleştirilmiştir. Kontrol grubu ve deney grubunu da içerisinde alan toplam 15 kafes ile deney çalışılmaya başlanmıştır.

Grup 1 Balık Yağı Uygulaması (n=19): İçerisinde yer alan 19 rata her bir ratın günlük 0,4 cc balık yağı yemleriyle beraber oral yolla alması sağlanmıştır. Deneysel olarak obezite rahatsızlığı oluşturmaya başlanmıştır. Bu grup içerisinden 2 rat kontrol grubu olarak ayrılmış ve yemlerine balık yağı dahil edilmemiştir. 30 gün obezite hastalığı oluşturmak amaçlı tedaviye devam edilmiştir. 30 gün sonunda antiobezite tedavisi için grup 8'erli olarak iki gruba ayrılmıştır. Grup içerisinde 3 rat kontrol grubu olarak ayrılmış ve antiobezite tedavisi uygulanmamıştır.

Grup 1a Tedavi Amaçlı Zencefil Uygulaması (n=8): Grup 1' de yer alan 8 rata yaklaşık 30 günde obezite oluşturulmuştur. Bu grup içerisindeki 8 rata antiobezite tedavisi için üç hafta boyunca günlük 0,1gr /200 gr zencefil 1cc'lik gavaj yöntemiyle verilmiştir. Her hafta pazar günleri tartılıp haftalık kilo takibi yapılmıştır.

Grup 1b Tedavi Amaçlı Nikotin Uygulaması (n=8): Grup 1 içerisinde yer alan 8 rata yaklaşık 30 günde obezite oluşturulmuştur. Bu grup içerisindeki 8 rata antiobezite tedavisi için inhaler olarak nikotin verilmiştir. 8 rat boyutları 70x50x50cm olan kafeslere 3'erli olarak yerleştirilerek, etrafı hava almayacak şekilde kapatıldı. Bir adet sigaranın ucu kibritle yakıldıktan sonra tamamen bitinceye kadar bütün dumanı, özel bir düzenek yardımıyla etrafı kapatılmış kafes içerisine püskürtüldü. Denekler bu şekilde 20 dk sigara dumanına maruz bırakıldı ve bu süre sonunda kafesin üzeri açılarak kafes

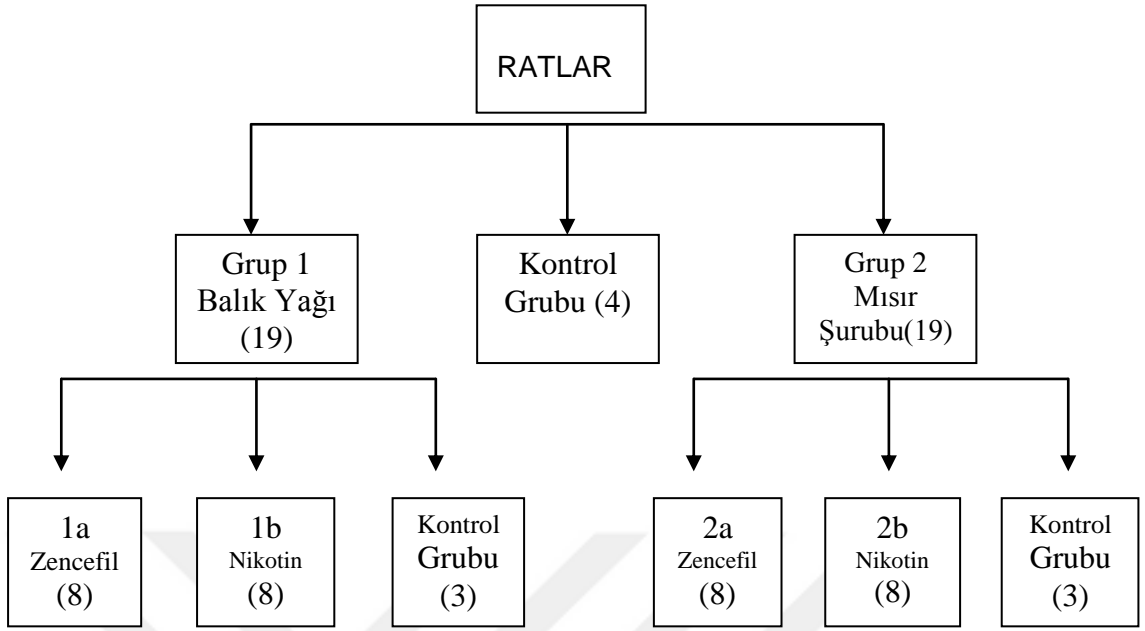
havalandırıldı. Bu işlem 3 hafta boyunca günde iki kez 20 dk olacak şekilde tekrarlandı (Waldum ve ark., 1996).

Grup 2 Mısır Şurubu Uygulaması (n=19): İçerisinde yer alan 19 rata her bir ratın günlük alması gereken 8 gr mısır şurubu 100 ml suyla karıştırılarak suluklarına konulmuş ve oral yolla almaları sağlanmıştır. Deneysel olarak obezite rahatsızlığı oluşturulmaya başlanmıştır. Bu grup içerisinden 2 rat kontrol grubu olarak ayrılmış ve mısır şurubu sularına dahil edilmemiştir.

Grup 2a Tedavi Amaçlı Zencefil Uygulaması (n=8): Grup 2'de yer alan 8 rata yaklaşık 30 günde obezite oluşturulmuştur. Bu grup içerisindeki 8 rata antiobezite tedavisi için üç hafta boyunca günlük 0,1gr /200 gr zencefil 1cc'lik gavaj yöntemiyle verilmiştir. Her hafta pazar günleri tartılıp haftalık kilo takibi yapılmıştır.

Grup 2b Tedavi Amaçlı Nikotin Uygulaması (n=8): Grup 2 içerisinde yer alan 8 rata yaklaşık 30 günde obezite oluşturulmuştur. Bu grup içerisindeki 8 rata antiobezite tedavisi için inhaler olarak nikotin verilmiştir. 8 rat boyutları 70x50x50cm olan kafeslere 3'erli olarak yerleştirilerek, etrafı hava almayacak şekilde kapatıldı. Bir adet sigaranın ucu kibritle yakıldıktan sonra tamamen bitinceye kadar bütün dumanı, özel bir düzenek yardımıyla etrafı kapatılmış kafes içerisine püskürtüldü. Denekler bu şekilde 20 dk sigara dumanına maruz bırakıldı ve bu süre sonunda kafesin üzeri açılarak kafes havalandırıldı. Bu işlem 3 hafta boyunca günde iki kez 20 dk olacak şekilde tekrarlandı (Waldum ve ark., 1996).

Her hafta pazar günleri denekler tartılarak kilo takipleri yapılmıştır.



Şekil 7. Ratların gruplara göre sınıflandırılması.

Operasyon öncesi ratlar yaklaşık 12 saat aç bırakıldılar. Ratlar sırtüstü yatırılarak operasyon masasına dört ekstremitelerinden tespit edildi. Batın açılıp heparinli enjektörle yaklaşık 5 ml kan intrakardiyak yöntemle alınarak heparinli tüplere konulduktan sonra ratlar dekapite edildi.

2.2. Biyokimyasal Analizler

2.2.1. Total Kolesterol, Trigliserid, LDL ve HDL Ölçümleri:

Serum Rat Total Kolesterol, Trigliserid, LDL ve HDL ölçümleri Roche marka ticari kitler kullanılarak Roche Cobas C501 otoanalizöründe çalışıldı (Roche Diagnostics International Ltd., Rotkreuz, Switzerland). Sonuçlar mg/dl olarak verilmiştir.

2.2.2. Rat Serum Leptin Düzeyleri Ölçümü:

Rat serum örneklerinde Leptin düzeyleri SunRed marka Rat Leptin Elisa Kiti (Sunred Biological Technology, Jufengyuan Road, Baoshan District, Shanghai) ile çalışıldı. Absorbans okuması ChemWell 2910 marka Elisa Reader cihazında yapıldı (Awareness Technology, Inc. Morton Hwy. Palm City, USA). Sonuçlar pg/ml olarak verildi.

2.3. Patolojik İnceleme

Çıkarılan karaciğer ve böbrek doku kesitleri %15'lik formaldehit solüsyonunda 72 saat süreyle tespit edildi. Dokular trimlenerek doku takip kasetlerine aktarıldı. Dokular 8 saat süreyle akan suda yıkandı. Doku takip cihazı ile (Leica TP 1020) dereceli alkol serilerinden ve ksilenden geçirilerek parafinde bloklandı. Rotary mikrotomla (Leica RM 2155) 6-8 mikron kalınlığında kesitler alındı. Kesitler Cresyl Violet ile boyandı. Zeiss ICC 5 kamera, ZEN görüntüleme yazılımı ile ışık mikroskopunda (Zeiss Axiolab.A1) değerlendirildi ve gerekli görüldüğünde dijital kamera ile mikroskopik olarak görüntüler alındı.

2.4. Genetik Analizler

2.4.1. RNA İzolasyonu

Doku örnekleri alındıktan hemen sonra kriyo tüplere konularak ve sıvı azot içerisinde dondurulmuştur. Tüm örnekler RNA izolasyonu aşamasına kadar -80°C' de muhafaza edilmiştir.

RNA izolasyonu ticari bir kit (GeneJet RNA purifikasyon, Thermo K0732) kullanım klavuzuna uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Buna göre: her bir örneğe ait 30 mg doku örneği tartılarak 1,5 ml'lik mikro santrifüj tüpüne konuldu. Üzerine 1mm zirkonyum bilye, 300 µl lizis ve 600 µl Proteinaz-K solüsyonu eklendi ve 1 dk homojenize edildi. Daha sonra 10 dk 12000 g'de santrifüj edildi. Süpernatant başka bir mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı. Üzerine 450 µl etanol eklendi ve pipetleyerek karıştırıldı. Daha sonra 700 µl'lik karışım kolonlara aktarıldı ve 12000 g'de 1 dk santrifüj edildi. Toplama tüpünün altındaki sıvı döküldü ve kolona kalan karışım konularak tekrar 12000 g'de 1 dk santrifüj edildi. Toplama tüpünün altındaki sıvı tekrar döküldü. Kolonun üzerine 700 µl Yıkama Solüsyonu-1 eklendi ve 12000 g'de 1 dk santrifüj edildi. Toplama tüpünün altındaki sıvı döküldü. Kolonun üzerine 700 µl Yıkama Solüsyonu-2 eklendi ve 12000 g'de 1 dk santrifüj edildi. Toplama tüpünün altındaki sıvı tekrar döküldü. Kolonun üzerine 250 µl yıkama solüsyonu-2 eklendi ve 12000 g'de 3 dk santrifüj edildi. Kolon yeni bir 1,5 ml' lik mikro santrifüj tüpüne aktarıldı, üzerine 50 µl DNase/RNase free ultra saf su konuldu ve 12000 g'de 2 dk santrifüj edildi. İzole edilen total RNA'lar kalite ve miktar açısından değerlendirilmek üzere hem Multiskan Go (Thermo Scientific) cihazı ile hem de Qubit RNA HS Assay Kiti (Thermo Fisher, Q32855) kullanılarak Qubit 2.0 Florometre (Invitrogen) cihazıyla ölçülmüştür. RNA/DNA oranı 1.7 ve üzeri olanlar çalışmada kullanılmıştır.

2.4.2. cDNA Sentezi

İzole edilen RNA'lardan DNA'yı uzaklaştırmak için RNaz içermeyen DNaz I (Thermo Scientific, EN0525) kullanılmıştır. Bunun için 1 µg total RNA, 1 µL MgCl₂ içeren 10X Reaksiyon Solüsyonu, 1 µL DNaz I (1u), RNaz içermeyen ve DEPC ile muamele edilmiş su eklenerek toplam hacim 10 µl'ye tamamlanmıştır. Karışım 30 dk 37°C inkübe edilmiştir. Daha sonra tüplere 1 µL 50mM EDTA eklenmiş ve 10 dk 65°C'de inkübe edilmiştir. Tek zincir cDNA sentezi için Maxima First Strand cDNA sentez kiti (Thermo Scientific, K1672) kullanılmış olup kit kullanım metoduna bağlı kalarak yöntem devam ettirilmiştir. Bu amaçla tüplere 1 µL Oligo (dT)₁₈ eklenmiş ve 5 dk 65°C'de bekletilmiştir. Tüplere sırasıyla 4 µL 5X reaksiyon solüsyonu, 1 µL RiboLock RNaz inhibitör (20 u/µl), 2 µL dNTP karışımı (10mM) ve 1 µL RevertAid H Minus M-MuL V Revers Traskriptaz (200 u/µl) eklenmiştir. Daha sonra 42°C'de 60 dk ve 70°C'de 5 dk inkübe edildikten sonra sentezlenen cDNA'lar -80°C'de muhafaza edilmiştir.

2.4.3. Real-Time PCR

Proje aşamasında literatürlerden (Donohoue ve ark., 1996) alınan primerler çalışmadığı için primerler FastPCR 6.0 bilgisayar programı yardımıyla tekrar dizayn edilmiştir (Kalender ve ark., 2009). Ekspresyon analizinde kullanılacak primerlerin optimal T_m derecelerini belirlemek amacıyla gradient PCR yapılmıştır. Ekspresyon düzeyleri arasındaki farklılığı daha iyi görebilmek için cDNA'lar 1/4 oranında azalan oranda sulandırılarak Real-Time PCR analizi yapılmış ve ekspresyon düzeyinin belirleneceği en iyi sulandırma oranı tespit edilmiştir. Tüm genlerde cDNA'lar için en iyi sulandırma oranı 1:20 olarak belirlenmiştir. cDNA'lar sulandırılarak analize kadar -80°C'de muhafaza edilmiştir.

Real-Time PCR analizinde Maxima SYBR Green/ROX qPCR Master Mix (Thermo Scientific, K0223) kullanılmıştır. Bu amaçla: her 25 µL PCR reaksiyonu için, 1:30 oranında sulandırılmış 2 µL cDNA, 12.5 µL SYBR Green Master Mix, 9.5 µL ultra distile su, 0.5 µL forward (5µM) ve 0.5 µL reverse primerden (5µM) eklenmiştir. Real-Time PCR cihazı 95°C' de 10 dakika ve 40 döngü 95°C' de 30 sn, 60°C' de 1 dakika olacak şekilde programlanmış ve Stratagene MxPro Mx3005P Real Time PCR cihazına yerleştirilmiştir. Her pleytte iki negatif kontrol olarak cDNA yerine ultra saf su kullanılmıştır. DNA kontaminasyonunu belirlemek amacıyla her örnek ve gen bölgesi için melting curve analizi yapılmıştır. Her örnek için analizler 3 kez tekrar edilmiş ve istatistik analizlerde bu üç tekrarın ortalaması kullanılmıştır.

2.4.4. Veri Analizi

Analiz LightCycler 480 cihazının 465-510 kanalı kullanılarak yapılır. Rölatif kantitasyon analizi ile elde edilen değerler (Target gene/referans gen) kullanılarak, hedef genlerin mRNA ekspresyon düzeylerinin değişim oranları 2^{-ΔΔCt} metodu ile hesaplanarak grafik oluşturulmuştur (Pfaffl 2001). Hesaplama $\Delta\Delta C_t = (C_t \text{ hedef gen} - C_t \text{ App}) \text{ denek grubu} - (C_t \text{ hedef gen} - C_t \text{ App}) \text{ kontrol grubu}$ formülünden yararlanılmıştır.

Primerler:

M_053842,1 Rattus norvegicus leptin mRNA

F5': CCTGTGGCTTTGGTCCTATCTG 3'

R 5': AGGCAAGCTGGTGAGGATCTG 3'

NC- 005111.4 Rattus norvegicus β-actin

F 5': GAGGGAAATCGTGCGTGACAT 3'

R 5': ACATCTGCTGGAAGGTGGACA 3'

2.5. İstatistiksel Analiz

Araştırmada, 15 kafeste her bir kafeste 2-4'er hayvan olmak üzere toplam 42 hayvandan veri toplanmıştır. Toplanan verilerin analizinde iki grup içeren değişkenler için bağımsız örneklemeler T Testi (Independent Samples T Test) uygulanmıştır. Ayrıca bazı değişkenlerin analizinde denek sayısı yetersiz olduğu için parametrik olmayan testler tercih edilmiş olup iki grup içeren değişkenler için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Bir veri setini büyükten küçüğe veya küçükten büyüğe sıraladığımızda dört eşit parçaya ayıran üç değere kartil adı verilir. Birinci kartil, değişkenin aldığı en küçük değer ile medyan arasının orta değeri, üçüncü kartil ise medyan değeri ile en büyük değer arasının orta değeridir. Birinci kartil değerlerin ilk çeyreklik yani %25'lik kısmını oluşturur. Üçüncü kartil ise üçüncü çeyreklik yani değerlerin %75'lik kısmını oluşturur. Veri Seti, çalışmamızda tek rakamlı (9) hacimli olması sebebi ile, $(n+1)/4$ 'ncü eleman 1. kartil, $(3n+1)/4$ 'ncü eleman 3. kartil olarak ifade edilmiştir.

Gruplar arası fark karşılaştırılmasında ANOVA analizi uygulanmıştır. Tüm grup ortalamalarını karşılaştırmak için tek yönlü varyans analizi (One Way Anova) kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını test etmek için Kolmogorov Smirnov testi uygulanmış ve $p < 0,05$ değeri anlamlılık düzeyi olarak belirlenmiştir. Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 programı ile analiz edilmiştir.

3. BULGULAR

Tablo 3.1. Grupların haftalık ağırlık izlenim tablosu.

Grup	Kafes	ilk Ağırlık	1. Hafta Ağırlık	2. Hafta Ağırlık	3. Hafta Ağırlık	4. Hafta Ağırlık	5. Hafta Ağırlık	6. Hafta Ağırlık	7. Hafta Ağırlık
Kontrol	5	110	130	140	165	182	200	220	242
Balık Yağı Kontrol	3	110	125	165	185	210	238	253	265
Balık Yağı *zencefil	9	110	135	145	167	197	197	195	195
Balık Yağı *zencefil	11	110	130	145	164	199	212	200	195
Balık Yağı *zencefil	12	110	130	165	185	217	217	210	205
Balık Yağı *nikotin	13	110	130	150	180	210	201	200	198
Balık Yağı *nikotin	14	110	145	163	184	214	216	216	210
Balık Yağı *nikotin	15	110	140	160	182	212	210	210	204
Mısır Şurubu Kontrol	4	110	140	164	167	213	228	255	267
Mısır Şurubu *zencefil	1	110	130	150	182	202	195	195	190
Mısır Şurubu *zencefil	2	110	120	152	180	210	193	193	190
Mısır Şurubu *zencefil	6	110	145	177	198	228	223	220	216
Mısır Şurubu *nikotin	7	110	130	167	194	224	224	220	215
Mısır Şurubu *nikotin	8	110	140	173	196	230	228	220	217
Mısır Şurubu *nikotin	10	110	140	162	178	218	223	220	215

*Antiobezite tedavisinde kullanılan etken maddeler (zencefil ve nikotin) 4.hafta bitiminde ratlara verilmeye başlanmıştır.

Tablo 3.2. Kilo almalarına göre ortalamaların karşılaştırılması.

	\bar{x}	Std. Sapma	F	P
Balık Yağı	168,36	29,035	1,0000	0,374
Mısır Şurubu	175,36	32,273		
Kontrol	154,25	23,641		

p>0,05

Tablo 3.2.'de görüldüğü üzere deney gruplarının kilo almalarına yönelik ortalamalar arasında istatistiksel olarak fark belirlenmemiştir ($p>0,05$). Kontrol grubu ile kıyaslandığında kilo alımı açısından mısır şurubu uygulaması balık yağı uygulamasına kıyasla daha fazla bir artış yaratmış olmakla beraber bu farklılık önemli düzeyde bulunmamıştır. Çalışmanın daha uzun sürdürülmesi veya daha fazla sayıda ratla yapılabilmesi halinde bu farklılığında önemli bulunabileceği düşünülmektedir. Balık yağı uygulamasının ise kontrol grubuna kıyasla fazla bir fark yaratmadığı gibi sağlık açısından da tüketiminin içerdiği yağ asitleri açısından yararlı olacağı görülmektedir. Balık yağı obezite etkisinden çok koruyuculuk içermekte olup diğer bitkisel yağlara kıyasla fazla kilo artışı meydana getirmemektedir.

Tablo 3.3. Kilo vermelerine göre ortalamaların karşılaştırılması.

	\bar{x}	Std. Sapma	F	P
Balık Yağı+Nikotin	207,22 ^b	6,741		
Balık Yağı+Zencefil	202,89 ^b	8,418		
Mısır Şurubu+Nikotin	220,22 ^c	4,295		0,000
Mısır Şurubu+Zencefil	201,67 ^b	13,730	22,005	
Balık Yağı+Kontrol	252,00 ^a	13,528		
Mısır Şurubu+Kontrol	250,00 ^a	19,261		

p<0,05

a,b,c: Farklı harfleri içeren gruplar arasındaki fark önemlidir.

Tablo 3.3.'deki sonuçlar dikkate alındığında kilo vermelerine yönelik a,b,c gruplarının ortalaması arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmiştir (p<0,05). Buna göre balık yağı kontrol ve mısır şurubu kontrol gruplarının yani sadece kilo aldırılıp, kilo vermeye yönelik hiçbir uygulamanın yapılmadığı denekler ortalaması ile kilo verme işleminin uygulandığı tüm gruplar arasında ciddi anlamda farklılık tespit edilmiştir (p<0,05).

Bu farklılıkta ise kilo verme açısından balık yağı+nikotin ve balık yağı+zencefil grubu ile mısır şurubu+zencefil gruplarının ortalamalarının kontrol ortalamaları ile olan farklılığı; mısır şurubu+nikotin uygulamasının farklılığına kıyasla çok daha fazla düşük düzeyde elde edilmiştir. Buna göre balık yağı ile kilo aldırılan grupta hem nikotin hemde zencefil uygulamasının çok ciddi anlamda kilo verdirmediği anlaşılmaktadır. Mısır şurubu ile kilo aldırılan grupta ise yine hem zencefil hemde nikotin uygulamaları önemli düzeyde kilo verdimle beraber zencefilin antiobezite etkisi bu grupta nikotin uygulamasına göre daha belirgin olarak gözlenmiştir. Bu farklılık kendi içinde test edildiğinde Tablo 3.4. ortaya çıkmaktadır.

Tablo 3.4. Balık yağı ile nikotin ve mısır şurubu ile nikotin kilo verme özelliğine göre karşılaştırılması.

Besleme	N	Sıra ortalaması	1.kartil	3.kartil	p
Balık Yağı+Nikotin	9	5,44	200,50	213,00	0,001*
Mısır Şurubu+Nikotin	9	13,56	216,00	223,50	

p<0,05

Tablo 3.4.'deki sonuç dikkate alındığında balık yağı ile nikotin ve mısır şurubu ile nikotinin zayıflatma arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmiştir (p<0,05).

Balık yağı ile nikotin verilen deneklerin ağırlıklarının mısır şurubu ile nikotin verilen deneklerin ağırlıklarına göre daha düşük olduğu ve bunun anlamlı bulunduğu görülmüştür (p<0,05). Bu sonuca göre balık yağının mısır şurubuna kıyasla fazla kilo aldırmadığı için nikotinin zayıflatıcı antiobezite etkisinin bu grupta çok daha belirgin olarak ortaya çıktığı ifade edilebilir.

Zencefil açısından her iki grubu kıyasladığımızda ise;

Tablo 3.5. Balık yağı ile zencefil ve mısır şurubu ile zencefil kilo verme özelliğine göre karşılaştırılması.

Besleme	N	Sıra ortalaması	1.kartil	3.kartil	p
Balık Yağı+Zencefil	9	10,78	195,00	211,00	0,304
Mısır Şurubu+Zencefil	9	8,22	191,50	218,00	

p>0,05

Tablo 3.5. incelendiğinde balık yağı ile zencefil ve mısır şurubu ile zencefil zayıflatma arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (p>0,05). Buna göre hem mısır şurubu hemde balık yağı ile kilo aldırılan gruplarda zencefil uygulaması ciddi anlamda kilo kaybına neden olmuş ve zencefilin antiobezite etkisi fark yaratmadan her iki grupta gözlenmiştir.

Tablo 3.6. Balık yağı ile nikotin ve balık yağı ile zencefil kilo verme özelliğine göre karşılaştırılması.

Besleme	N	Sıra ortalaması	1.kartil	3.kartil	p
Balık Yağı+Nikotin	9	11	200,50	213,00	0,229
Balık Yağı+Zencefil	9	8	195,00	211,00	

p>0,05

Tablo 3.6. incelendiğinde yapılan çalışmada deneklerin kilo vermelerine yönelik sonuçlarına göre balık yağı ile kilo aldırılan grup içerisinde nikotin ve zencefilin zayıflatma açısından aralarında istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir (p>0,05). Her iki kilo verme etkeni de balık yağı uygulamasında aynı düzeyde antiobezite etkisi göstermiştir.

Tablo 3.7. Mısır şurubu ile nikotin ve mısır şurubu ile zencefil kilo verme özelliğine göre karşılaştırılması.

Besleme	N	Sıra ortalaması	1.kartil	3.kartil	p
Mısır Şurubu+Nikotin	9	12,56	216,00	223,50	0,014*
Mısır Şurubu+Zencefil	9	6,44	191,50	218,00	

p<0,05

Tablo 3.7. incelendiğinde deney grubunun mısır şurubu ile kilo alma uygulaması içerisinde nikotin ve zencefilin zayıflatma etkisi açısından aralarında istatistiksel olarak fark belirlenmiştir (p<0,05). Mısır şurubu ile zencefil verilen deneklerin ağırlıkları mısır şurubu ile nikotin verilen deneklerin ağırlıklarına göre daha düşüktür. Tablo 3.3.'de görüldüğü gibi nikotinin zayıflatıcı etkisi kontrol grubuna kıyasla istatistiki olarak anlamlı çıkmakla beraber; bu grupta zencefilin zayıflatıcı antiobezite etkisi nikotine göre çok daha anlamlı düzeyde önemli çıkmış olup, ortalamayı kontrol grubuna kıyasla çok daha fazla düşürerek belirgin düzeyde kilo kaybına neden olmuştur (p<0,05).

Bu sonuçlara göre istatistiksel olarak anlamlı çıkan değerler incelendiğinde;

Tablo 3.3.'deki sonuçlar dikkate alındığında kilo verme açısından hem balık yağı hemde mısır şurubu ile obezite yapılan grupta kontrol grubuna kıyasla hem nikotin hemde zencefil uygulamasının antiobezite etkileri istatistiki olarak ortaya konmuştur (p<0,05). Balık yağı ile nikotin verilen deneklerin ağırlık ortalamaları mısır şurubu ile nikotin verilen deneklerin ortalamalarına göre daha düşük gözlenmiştir. Nikotinin zayıflatıcı etkisinin balık yağı verilerek obezite yapılan grupta mısır şurubu obezite grubuna kıyasla daha belirgin olduğu istatistiki olarak gösterilmiştir (p<0,05).

Tablo 3.3. ve Tablo 3.7.'de görüldüğü üzere mısır şurubu ile obezite yapılan grup içerisinde nikotin ve zencefilin antiobezite etkisi arasında istatistiksel olarak fark belirlenmiştir ($p<0,05$).

Mısır şurubu ile zencefil verilen deneklerin ağırlıkları mısır şurubu ile nikotin verilen deneklerin ağırlıklarına göre çok daha düşük olup istatistiki olarak anlamlı çıkmıştır ($p<0,05$). Mısır şurubu verilerek obezite yapılan grupta antiobezite etkisi için nikotin ve zencefil zayıflatıcı olarak kullanılmış olup, zencefilin zayıflatıcı etkisinin daha fazla olduğu ve kilo kaybına daha çok yol açtığı istatistiki olarak anlamlı düzeyde gözlenmiştir ($p<0,05$). Özellikle balık yağı grubu ve kontrol grubuna kıyasla daha fazla kilo aldırın (Tablo 3.2.) mısır şurubu grubunda zencefilin antiobezite etkisi daha belirgin olarak görülmektedir ($p<0,05$).

3.8. Biyokimyasal Analiz Sonuçları

Biyokimyasal analiz sonucunda HDL- C kolestrol değeri (normal aralığı 40-60 mg/dl) olması gereken değere göre balık yağı+nikotin (32,56 mg/dl) ve mısır şurubu+nikotin (29,85 mg/dl) gruplarında düşük bulunmuş olup; özellikle mısır şurubu+nikotin grubundaki değer belirgin derecede düşük çıkmıştır. HDL dokulardaki kolestrolü toplayarak dışarı atılmasını sağladığı için iyi kolestrol olarak bilinmektedir. Yalnızca vücutta bulunur, besinler içerisinde bulunmaz. Bu da; sigara içilmemesi HDL kolestrol düzeyinin arttırılmasında önemli faktörlerdendir maddesini doğrulamaktadır. LDL- C, Trigliserit ve Leptin gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir.

3.9. Patolojik İnceleme Sonuçları

ORO

Bu teknik ile boyanan frozen kesitlerde, tüm gruplarda karaciğerin sentral, midzonal ve portal bölümlerinde gelişmiş tek hücre yağlanması haricinde herhangi bir boyanma görülmedi.

H&E

Genellikle vena sentralislerin etrafında hepatositlerde hidropik dejenerasyon dikkati çekti. Sahalarda hepatosit kordonları düzenini kaybetmişti. Kupfer hücreleri sayıca artmıştı. Yer yer özellikle vena sentralis etrafında mononükleer hücre infiltrasyonlarına rastlandı.

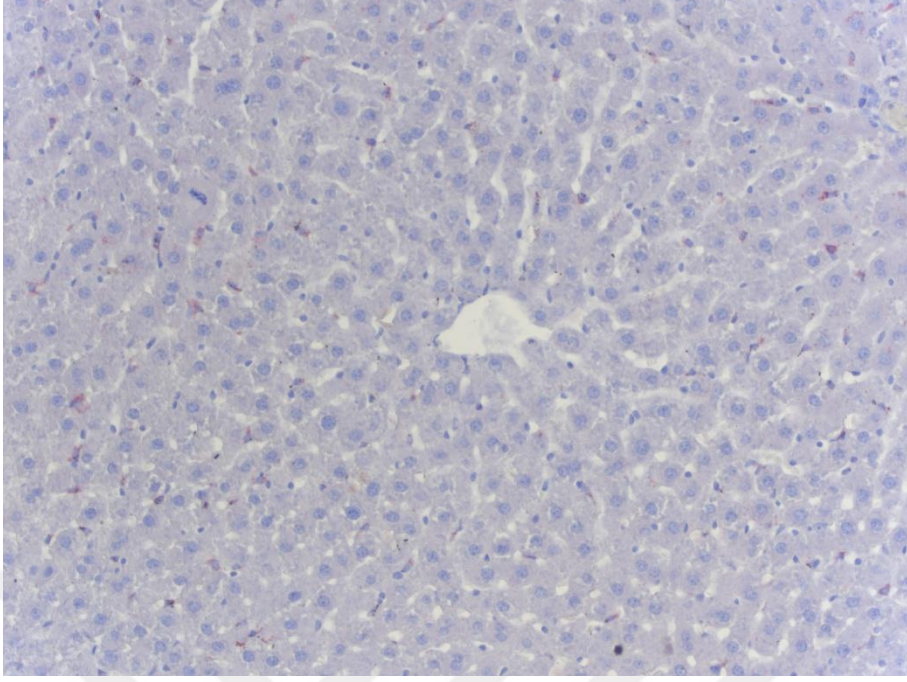
PAS-diyastase

Mısır şurubu kontrol grubunda tüm karaciğer bölümlerinin hepatositlerinin şiddetli bir şekilde glikojen ile dolu olduğu görüldü. Zencefil tedavisinde glikojen yoğunluğu midzonal bölgede hafif ve portal bölgede neredeyse tamamen ortadan kalkmıştı. Nikotin tedavisinde ise sadece portal bölgede glikojen miktarı azalmıştı. Balık yağı verilen tüm gruplarda glikojen birikimi kontrol grubundan farklı değildi. Gerek tedavi edilenlerde gerekse de kontrol grubunda farklı bir birikim izlenmedi.

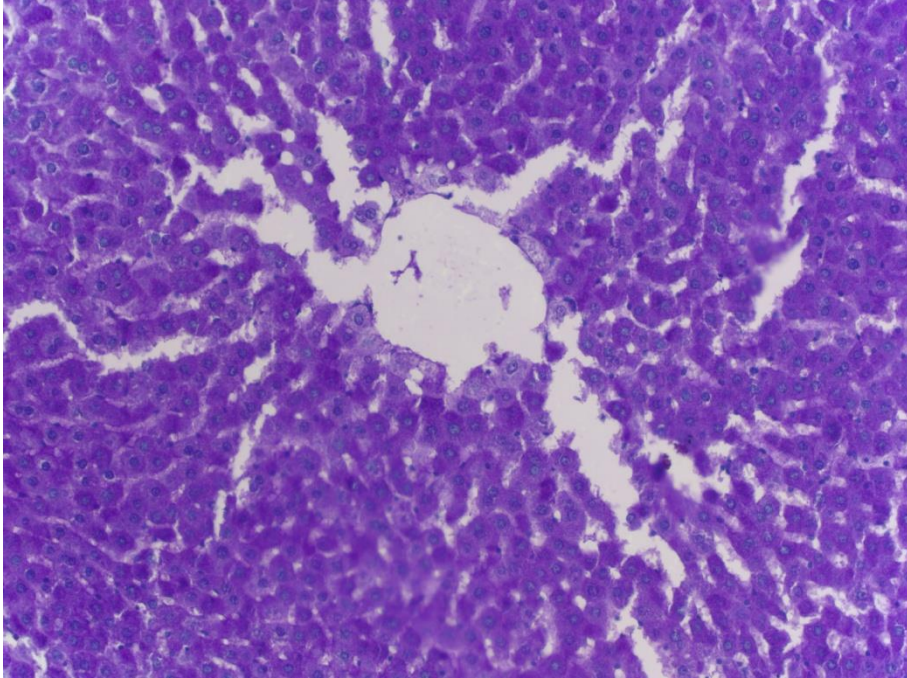
Bu sonuçlara göre balık yağı ile besleme beklenen yağlanmayı oluşturmadığı gibi obezitenin öncü göstergesi kabul edilen glikojen birikimi de dokularda yeterince görülmemiştir. Balık yağının obezite etkisinden çok tedavi edici rolü patolojik olarak da gösterilmiştir. Ancak mısır şurubu ile beslemede yağlanma istenen düzeyde olmamakla beraber karaciğer doku

örneklerinde ağır derecede glikojen birikimi gözlenmiş olup, bunun daha ileri düzeyde yağlanmaya götürebileceği tanımlanmış ve bilimsel çalışmalarca gösterilmiştir. Buna göre çalışmamızın devam etmesi durumunda mısır şurubunu yeme katmanın ratlarda yağlanma ve dolayısı ile obezite etkeni olma olasılığının yüksek olduğunu söyleyebiliriz. Tedavide kullandığımız nikotin verdiğimizde glikojen birikiminde azaltma fazla olmasa da, zencefilin glikojen birikimini neredeyse ortadan kaldırarak öncü obezite oluşumunu engellediği ve antiobezite etkeni olarak nikotine kıyasla daha etkili olduğu patolojik olarak da gözlenmiştir.

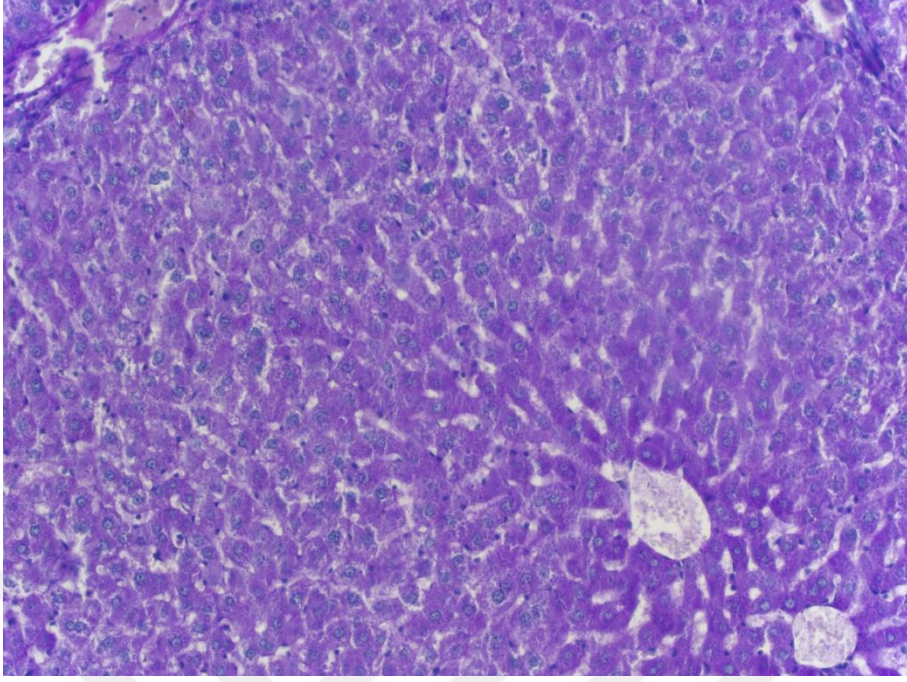




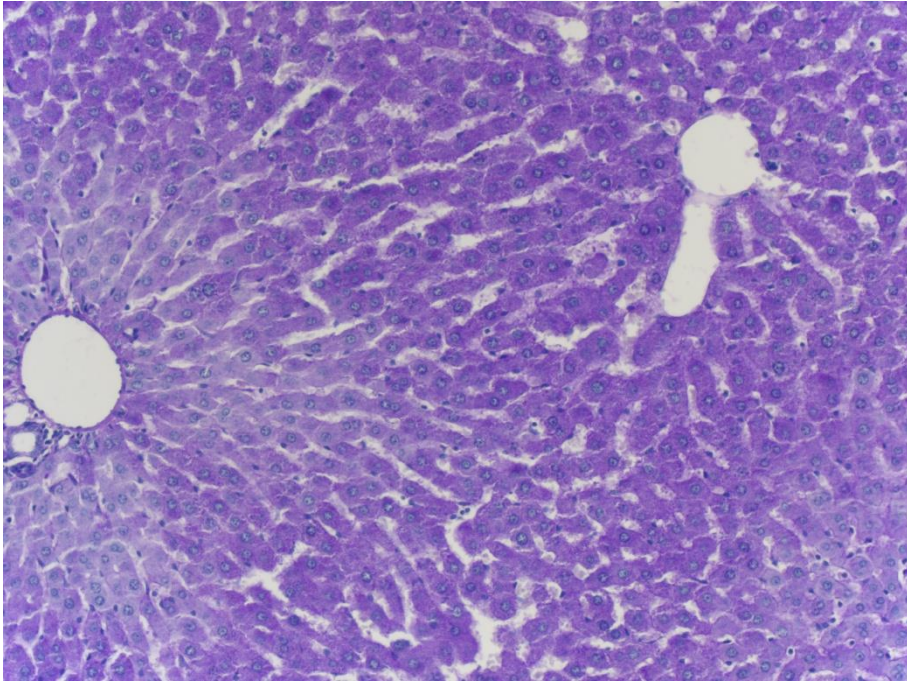
Şekil 8. YFMŞK grubu karaciğer kesiti ORO boyaması. Kesitlerde hepatositlerde yağa rastlanmadı. 20x



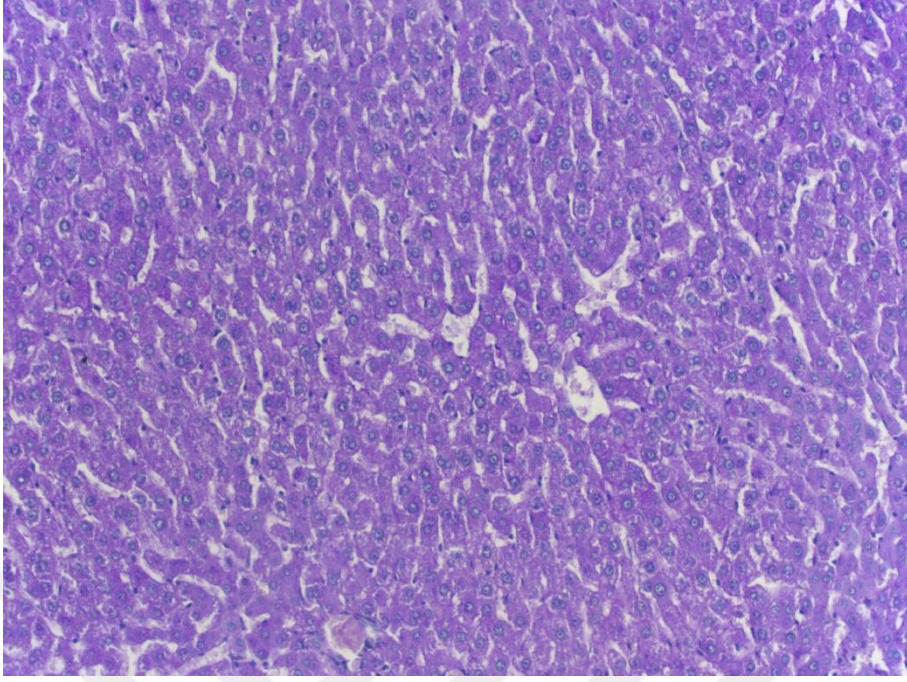
Şekil 9. YFMŞK grubu PAS-diastase boyama tekniği. Tüm hepatositlerde yoğun glikojen pozitifliği. 20x



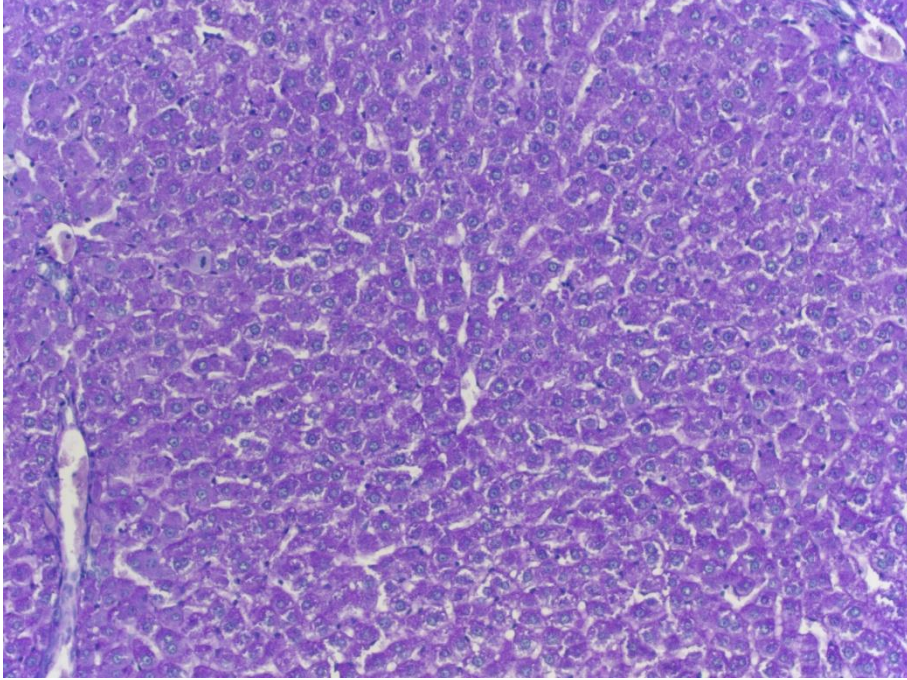
Şekil 10. YFMŞK grubu Zencefil tedavisi. PAS-diastase boyama tekniği. Portal ve midzonal bölgede azalan glikojen boyanması. 20x



Şekil 11. YFMŞK grubu Nikotin tedavisi. PAS-diastase boyama tekniği. Portal bölgede azalan glikojen boyanması. 20x

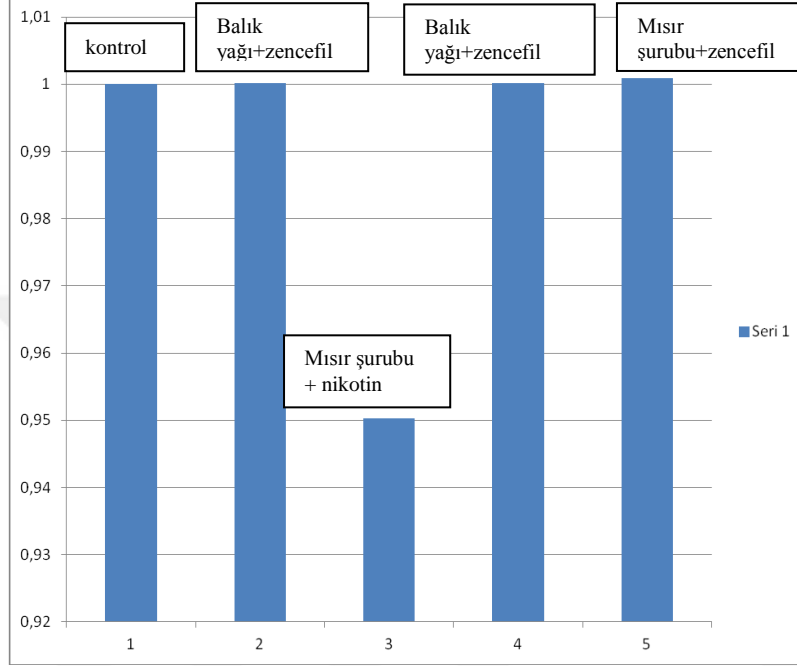


Şekil 12. Balık yağı kontrol grubu PAS-diastase boyama tekniği. Tüm karaciğer bölümlerinde hafif derecede glikojen boyanması. 20x



Şekil 13. Kontrol grubu PAS-diastase boyama tekniği. Sadece normal yem ve su ile beslenen grup. Tüm karaciğer bölümlerinde hafif derecede glikojen boyanması. 20x

3.10. Genetik Analiz Sonuçları



Şekil 14. Leptin karaciğer doku örneği mRNA sonuçları

1. Sütun kontrol grubu olup buna göre yapılan karşılaştırmaya göre; 2. Sütunda ve 4. Sütunda BYZ (balık yağı uygulaması ile zencefil verilerek tedavi) yapılan grupta fazla bir değişim görülmemiştir. Yani tedavi amaçlı zencefil verilmesi kontrol grubuna göre fazla bir değişim meydana getirmeyip leptin salgılanma düzeyinde önemli düzeyde bir farklılık yaratmayıp obezite oluşumunu bir ölçüde azalttığı veya engellediği söylenebilir. 3. Sütunda MSN (mısır şurubu uygulaması ile nikotin verilerek yapılan tedavi) grubunda kontrol grubuna kıyasla leptin sentezinde %5'lik bir azalma görülmüş olup yetersiz sentezin obeziteye neden olduğu ya da nikotin uygulamasının leptin sentezini azaltarak obezite oluşumunu artırıcı şekilde negatif etki yaptığı düşüncesini doğrumuştur. Son sütunda ise MSZ (mısır şurubu uygulaması ile zencefil verilerek tedavi) yapılan grupta kontrol grubuna kıyasla leptin

sentezinde çok azda olsa bir artış görülmüştür. Bu sonuç; zencefil uygulamasının leptin sentezini artırarak obeziteyi engellediği veya mısır şurubunun meydana getirdiği kilo artışını leptin üretiminde artışa neden olmak suretiyle azaltıcı rol oynadığı şeklinde bir sonuç ortaya koymaktadır. Ayrıca gruplar arası kıyaslama yaparsak; zencefil uygulamasının mısır şurubu grubunda balık yağı grubuna göre obeziteyi engellemede daha etkili olduğu veya mısır şurubu grubunda balık yağına oranla; daha fazla kilo artışı gözlemlendiğinden rasyonel olarak zencefilin antiobezite etkisinin daha açık ve etkili bir şekilde meydana geldiği söylenebilir.



4.TARTIŞMA

Çalışmamızı içeren deneysel rat modelinde balık yağı ve mısır şurubuyla obezite oluşturmayı ve tedavi edilmesi amacıyla bu konuda etkin olabileceğini düşündüğümüz antiobezite etken maddeleri olarak nikotin ve zencefilin etkilerini görmeye çalıştık.

Taoop ve ark. (2014), yüksek fruktozlu mısır şurubu (YFMS-55) ile hamile ve emziren ratlarda çalışma yapmışlardır. Çalışmalarında mısır şurubunun yağlanmaya sebep olarak obezite ve tip 2 diyabet oluşumuna katkıda bulunduğunu ileri sürmüşlerdir. Yine benzer şekilde çalışmamızda da kontrol gurubu ve mısır şurubu verilen deneklerin kilo alımları arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmiştir ($p<0,05$). YFMŞ kilo aldırıcı rolü çalışmamızca da teyit edilmiştir.

Bocarsly ve ark. (2010), ABD' de yapmış oldukları çalışmalarında yüksek fruktozlu mısır şurubunun (YFMŞ-55) ratların vücut ağırlığı, yağ ve trigliserit üzerine hem kısa hem de uzun vadeli etkilerini incelemişlerdir. Araştırma sonucunda zengin YFMŞ ile beslenen ratların anormal ağırlık artışı, yüksek trigliserit seviyesi ve yağ birikimi gösterdikleri belirtilmiştir. Yapmış oldukları bu çalışma sonucunda YFMŞ aşırı tüketiminin obezite oluşma sıklığıyla ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmadaki sonuçlar ile deneysel modelimizdeki sonuçlarımız uyum içerisindedir.

El Gendy ve ark. (2014), obezite hastalığı oluşturulan ratlarda omega-3 (balık yağı) yağ asitlerinin hemostatik fonksiyonlara etkilerini araştırmışlardır. Omega-3 ratlarda koagülasyona, insülin direnci geliştirdiğini ve trombosit toplamada azalma oluşturduğu sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda kontrol ve balık yağı verilen grupların deneklerinin kilo alımları arasında istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Juarz ve ark. (2013), obez çocuk ve adolesan ile yapmış oldukları çalışmalarında omega-3 yağ asitlerinin insülin direncini azalttığını tespit etmişlerdir. Omega-3 yağ asitlerinin Obezite IR değerlerini önemli ölçüde azaltarak, glukoz ve insülin konsantrasyonunu azalttığını ileri sürmüşlerdir.

Conceiçao ve ark. (2015), yavru ratlarda yapmış oldukları çalışmalarında erken dönemde nikotine maruz kalan yavru ratlarda insülin direnci oluştuğunu bununla birlikte kan plazma düzeyinde oksidatif strese karşı koruduğunu yetişkinlikte ise karaciğerde oksidatif strese neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda balık yağı+nikotin ve mısır şurubu+nikotin ile zayıflatılması arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmiştir ($p<0,05$). Balık yağı+nikotin verilen deneklerin ağırlıkları mısır şurubu+nikotin verilen deneklerin ağırlıklarına göre daha düşük olduğu görülmüştür. Nikotinin zayıflatıcı etkisinin balık yağı verilerek obezite yapılan grupta mısır şurubu ile obezite yapılan gruba kıyasla daha etkili olduğu gözlenmiştir. Nikotinin zayıflatıcı etkisi balık yağı grubunda istatistiki olarak anlamlı şekilde daha belirgin gözlenmiştir. Bu çalışmanın nikotin uygulaması çalışmamızla birebir yöntem olarak benzememesine rağmen; çalışma sonucumuzla uyum içerisindedir ve nikotinin zayıflatıcı etkisini yöntemle bağlı kalmaksızın desteklemektedir.

Brahma ve ark. (2015), obez ratlar ile yapmış oldukları çalışmalarında zencefili oral yolla ratlara vererek otuz gün boyunca ratların lipit metabolizması gibi yağ asidi sentez (FAS), Asetil CoA Karboksilaz (ACC), Karnitin Palmitoyl Transferaz-1(CPT-1), HMG co- (HMGR), Lesitin Kolin Açıl Transferaz (LCAT) ve Lipoprotein Lipaz (LPL) düzeylerini incelemiştir. Ratların vücut ağırlığı, dokularında glikoz, insülin direnci, lipit marker enzimleri ve inflamatuvar göstergelerinde değişiklikleri deneysel olarak gözlemlemiştir. Zencefil ile kilo alımında, kan şekeri ve insülin seviyeleri belirgin bir azalma olduğunu ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda da deney grubunun mısır şurubu+nikotin ve mısır şurubu+zencefil ile zayıflatılması

arasında istatistiksel olarak fark belirlenmiştir ($p<0,05$). Mısır şurubu+zencefil verilen deneklerin ağırlıkları mısır şurubu+nikotin verilen deneklerin ağırlıklarına göre daha düşüktür. Zencefilin antiobezite de tedavi edici rolü çalışmamızca da teyit edilmiştir.

Saravanan ve ark. (2014), yüksek yağlı diyetle indüklenen obez ratlarda antiobezite tedavisinde zencefilin lipit profili, insülin, leptin, üzerine etkilerini araştırmışlardır. Zencefil ile tedavi edilen ratlar, kontrol grubu ratlar ile karşılaştırıldığında kan şekeri düzeyi, vücut ağırlığı, leptin, insülin, amilaz, lipaz plazma ve doku lipitleri daha düşük kaydedilmiştir. Bu bulguların zencefil takviyesi yapılan obez, yüksek yağlı diyet ile indüklenen ratlarda obezite ve komplikasyonlarının tedavisi için olumlu sistemik bir tedavi olabileceğini öne sürmektedirler. Çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada da antiobezite tedavisinde nikotinin etkisine kıyasla zencefilin etkinliği belirgin olarak daha ön plana çıkmaktadır. Aynı sonuç çalışmamızda da görülmüş olup, nikotine kıyasla zencefilin antiobezite etkisi daha fazla ortaya çıkmıştır.

Mahmoud ve ark. (2013), obezite tedavi yöntemi üzerine ratlarda yaptıkları çalışmalarında pankreatik lipaz ve karaciğerde peroksizomal kombinasyon etkinliğinin karşılaştırmalı olarak değerlendirmişlerdir. Yüksek yağlı diyetle beslenen ratlar üzerinde zencefilin etkisini araştırmışlardır. Zencefilin lipit profili azaltmada büyük etkisinin olduğunu tespit etmişlerdir. Zencefilin vücut ağırlığını azaltmak için yarar sağladığını ileri sürmüşlerdir. Zencefilin antiobezite tedavisindeki rolü çalışmamızca da teyit edicidir.

Pimental ve ark. (2013), yaptığı çalışmaların da erkek ratlar 2 ay süre ile soya ve balık yağı (n-3 PUFA's) ile zenginleştirilmiş yemle beslenmiştir. Balık yağı grubunda normal vücut ağırlığı elde edilirken, IL-10 (interlökin-10) düzeyinde bir artış gözlenmiştir. Bulunan değerlere göre; soya ile beslenen gruba nazaran balık yağı ile beslenen grupta içsel yangıya sebep olan faktörlerin azalarak genel yangı mekanizmasında iyileştirici rol oynadığı ve

obeziteye karşı koruyuculuk geliştirdiği ileri sürülmüştür. Bu açıdan balık yağı ile beslemenin obeziteyi bitkisel yağlara nazaran teşvik etmeyip daha iyileştirici rol oynadığı ifade edilmiştir. Çalışmamızda çıkan sonuçlarda mısır şurubuna kıyasla balık yağı kilo artışı yapmamış olduğundan bunu destekler niteliktedir.

Ikemoto ve ark. (1996), çalışmalarında da yüksek yağ içerikli diyetle beslenen ratlarda obezite oluşturulmuştur. 19 hafta boyunca C57BL/6J ratların farklı rasyonlarla besleme yapılmış olup, balık yağı da dahil olarak yapılan besleme sonucunda farklı düzeylerde obezite belirtileri gözlenmiştir. Ancak balık yağı verilen grupta beklenen düzeyde obezite bulunmamış ve çalışmamızdaki sonuç gibi balık yağının diğer bitkisel yağlara kıyasla obezite etkeni rolünün oldukça az olduğu kanısına varılmıştır. Bu sonuç çalışmamızla uyum içerisindedir.

Han ve ark. (2005), yaptığı çalışmalarında ise; zencefilin antiobezite etkisini araştırmak için ratlar 8 hafta süre ile yüksek yağ ve zencefil içerikli beslemeye tabi tutulmuştur. Araştırma sonucunda zencefilin mısır yağı ile beslemeden sonra artan rat plasma triaylglicerol düzeyini yağın hidrolizini engelleyerek emilimini de engellediği anlaşılmıştır. Sonuçta kilo ağırlığı zencefil içeren grupta kontrol grubuna göre daha az elde edilmiştir. Bunu şöyle ifade etmişlerdir; zencefil ekstraktının %3 düzeyinde diyette yer almasının belirgin düzeyde kilo kaybına neden olduğu ve yağ emiliminin engellenmesinin obeziteyi engellemede önemli faktör olduğu belirtilmiştir. Diyetteki yağın yıkımında öncelikle pankreatik lipaz enzimi tarafından yağ asitlerine ve b-monoglyceride dönüştürölür ve sonra emilim olur. Lipaz enziminin aktivitesinin engellenmesi emilimi azaltarak obezite oluşumunuda engellemiş olur denilmiştir. Sıvı zencefil ekstraktının yağ ve şeker emilimini azaltarak obeziteyi azalttığı ifade edilmiştir. Yem içindeki zencefilin oranı arttığıca adipoz doku ağırlığı da düşmüştür. Buna göre zencefilin antiobezite etkisinin yağ emilimini engellemek suretiyle gerçekleştirdiği ve bunda da zencefil içindeki etkili bileşenlerin rol oynadığı ileri sürülmüştür. Benzer

şekilde zencefilin antiobezite tedavisindeki rolü çalışmamızca da teyit edilmiştir.

Tetsuo ve ark. (2013), YFMŞ bakımından zengin yemle beslemenin vücut ağırlığı ve abdominal yağlanmaya neden olduğunu göstermiştir. Bu konuya yönelik yapılan çalışmada wistar cinsi 30 rat 3 gruba ayrılarak 8 hafta boyunca nişasta, nişasta ile YFMŞ ve nişasta ile nadir şeker şurubu ile beslenmiştir. Grup 2 içerisinde nişasta ile YFMŞ verilen grupta daha fazla kilo artışı ve yağlanma gözlenmiştir. Buna göre YFMŞ ile beslemenin daha fazla kilo ve yağlanmaya sebep olarak obeziteye neden olduğu ileri sürülmüştür. Benzer sonuç çalışmamızda da elde edilmiştir.

Collazo ve ark. (2014), nikotinin obeziteyi, hepatic steatosisi ve ER stresini iyileştirici rol oynadığını bildirmişlerdir.

Mineur ve ark. (2011), nikotinin, beyindeki hipotalamus bölgesindeki bir grup sinir hücrelerini, vücut yeterince beslendiğinde uyarı göndererek olağanlardan farklı olarak harekete geçirdiğini ifade edip; nikotine maruz kalan bireylerde anksiyete azalması, gece yemesi, yüksek kalori içeren yiyeceklerin tüketiminin azalması ve iştah azalmasının meydana geldiğini ifade etmişlerdir.

Dube ve ark. (2002), yüksek enerji içerikli (HFD; 45 kcal) diyetle beslenen ratlara leptin veya yeşil fluorescent protein (rAAV-GFP, kontrol) üretiminden sorumlu rekombinant adeno-virus (rAAV), tedavi amaçlı intraventrikar olarak enjekte edilmiştir. Kalori tüketimi ve vücut ağırlıkları ratlar 9 hafta olana kadar haftalık olarak kaydedilmiştir. 9 hafta sonunda serum leptin içeriği, trigliserit seviyesi ve insülin düzeyleri yüksek enerji içerikli gıdayla beslenen kontrol ratlarında yükselmişken; leptin tedavisi uygulananlarda enerji alımının azaldığı belirlenmiştir. Bu sonuca göre leptin tedavisinin kilo alımını engellediği ifade edilmiş olup; çalışmamızda da zencefil uygulaması ile leptin sentezi düzeyinde kontrol grubuna kıyasla az

da olsa bir artış gözlenmiş olup; zencefil uygulamasının antiobezite etkisinin açık ve etkili bir şekilde olduğu ve nikotin tedavisinin özellikle leptin sentezini %5 azaltarak obezite oluşumunu engellemede yeterince başarılı olmadığı sonuçları ile uyumludur.

Waldum ve ark. (1996), tarafından yürütülen çalışma çalışmamız ile benzer olarak inhalasyon yöntemiyle nikotin uygulamasını kapsamaktadır. Bu çalışmada 2 bölmeli (A,B) (Fluka AG, Buchs, Switzerland) bir düzenek içerisinde inhalasyon yöntemi ile nikotin buharı ratlara (2.2l/mm) olacak şekilde verilmiştir. Bu şekilde haznedenden geçen hava ile yaklaşık olarak 60 ml nikotin (> 99% saflıkta)'in ratlara maruz bırakılması sağlanmıştır. Nikotin içeren hava buharı önce bir yakalayıcı şişe düzeneğinden geçirilip sonra ikiye ayrılarak 2 bölmede birbirine karışmaktadır. Her iki bölmedeki ratlar haftanın 5 günü 20 dakika nikotine maruz bırakılmaktadır. Nikotin uygulaması dışında normal yem ve su içeriği karşılanmıştır. Sonuçta nikotine maruz bırakılan ratlarda kontrol grubuna kıyasla daha az vücut ağırlığı gözlenmiş olup çalışma amacımızla uyum göstermektedir. Ayrıca sigara içiminin durdurulmasının ardından vücutta kilo artışının gözlemlendiği gerçeğinde bu sonucu destekler niteliktedir. Bütün bunlara ek olarak kısa dönemli olarak osmatik mini pompalar aracılığı ile nikotin uygulamasının da benzer sonuçlar oluşturduğu ifade edilmiştir. Nikotinin vücut ağırlığı üzerine metabolik hızı artırıcı bir etki yaparak antiobezite etkisini meydana getirdiği düşünülmektedir.

5.SONUÇ

Deneysel olarak obezite rat modelinde kontrol grubu ile kıyaslandığında kilo alımı açısından mısır şurubu, balık yağı uygulamasına kıyasla daha fazla bir artış yaratmış olmakla beraber bu farklılık önemli düzeyde bulunmamıştır. Çalışmanın daha uzun sürdürülmesi veya daha fazla sayıda ratla yapılabilmesi halinde bu farklılığında önemli bulunabileceği düşünülmektedir. Balık yağı uygulamasının ise kontrol grubuna kıyasla fazla bir fark yaratmadığı gibi sağlık açısından tüketiminin de içerdiği yağ asitleri açısından yararlı olacağı görülmektedir. Balık yağı obezite etkisinden çok koruyuculuk içermekte olup diğer bitkisel yağlara kıyasla fazla kilo artışı meydana getirmemektedir. Ayrıca söz konusu antiobezite tedavisinde zencefilin zayıflatıcı etkisinin daha fazla olduğu, kilo kaybına daha çok yol açtığı istatistiki olarak anlamlı düzeyde gözlenmiştir. Deneysel modelimizin bu yönüyle istenilen amacı ve başarıyı sağladığı söylenebilir.

Bu çalışmada kullanılan ratlar, bir anlamda insan yerine konulmuş bir model olarak kullanılmışlardır. Balık yağı ve mısır şurubu içeren maddeler ile obezite oluşması sonrasında ise zencefil ve nikotin maddelerinin alınmasıyla antiobezite tedavisinde kullanım düzeylerini anlamaya yönelik Ülkemiz laboratuvar ortamında yapılan çalışmalarda araştırmalarımızda rastlamadık. Diğer taraftan obezite hastalığının moleküler düzeyde patolojisinin aydınlatılması ile hastalık ortaya çıkmadan önlenmesi için etkin tedavi seçenekleriyle geniş katılımlı ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

ÖZET

Ratlarda Obezite Oluşumunda Balık Yağı ve Mısır Şurubunun Etkisi İle Zencefil ve Nikotin Obezite Olan Ratlardaki Antiobezite Etkisinin Belirlenmesi

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü tarafından kronik bir hastalık olarak, vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine göre artması ile karakterize olarak tanımlanan bir hastalıktır. Obezite günümüz dünyasının giderek artan bir sağlık sorunudur. Beraberinde insülin direnci sendromu, Diabetes Mellitus (DM), hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, hiperlipidemi, bazı kanser türleri, obstrüktif uyku apne sendromu ve osteoartrit gibi hastalıklarla artık bir toplum sorunu halini almıştır. Vücutta yağın, besinlerle alınan enerjinin fazla, harcanan enerjinin az olması sonucu yağ dokusu halinde depo edilmesidir. Günümüzde kişiler daha hareketsiz bir yaşam tarzına ve düzensiz beslenmeye yönelmişlerdir. Özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde kalıtsal olarak da geçebilen obezite hızla yayılmaktadır.

Bu çalışmamızda obezite etkeni olarak mısır şurubu ve balık yağı verilmiş; antiobezite tedavisinde yarar sağlayan etken maddeler olarak zencefil ve nikotin kullanılmıştır. Toplam 42 adet erkek rat kullanılmıştır. Bu ratlar rasgele yöntemle 19' ar olarak 2 gruba ayrılmıştır. **Grup 1**'deki ratlara günlük 0,4 cc balık yağı yemleriyle beraber oral yolla verilerek obezite rahatsızlığı oluşturmaya çalışılmıştır. **Grup 2** içerisindeki ratlara ise günlük 8 gr mısır şurubu 100 ml suyla karıştırılarak verilmiş ve obezite hastalığı oluşturulmaya çalışılmıştır. Her bir grup kendi içinde iki gruba ayrılarak **Grup1a-1b** ve **Grup 2a-2b** oluşturulmuştur. **Grup 1a-2a**'da ki ratlara antiobezite tedavisi için günlük 0,1gr /200 gr zencefil 1cc' lik gavaj

yöntemiyle verilmiştir. **Grup 1b-2b**'de yer alan ratlara ise antiobezite tedavisi için inhaler olarak nikotin verilmiştir.

Bu amaçla yaklaşık 7 hafta süren uygulamadan sonra 42 rat gruplar halinde sırayla ketamin ve ksilazin (5 mg/kg/-50 mg/kg) anestezi altında sakrifiye edilerek analizler için örnekler alınmıştır. Biyokimyasal incelemelerde serumda kolesterol, HDL-C, LDL-C, Trigliserit, Leptin gibi diğer parametrelere bakıldı. Karaciğerleri ve böbrekleri alınan ratların karaciğer ve böbreklerin bir kısmı histopatolojik inceleme için formaldehitli kaplara gruplar halinde ayrılmıştır. Karaciğer dokularında (hepatic steatosis) yağ birikimi oluşumu, miktarı ve dağılımı belirlenerek yağlanmanın ne kadarlık alanı kapladığı ve dağılımı görüntülenmiştir. Karaciğer ve böbreklerin bir kısmı da genetik inceleme için ayrılmıştır. SPSS 18.0 programı ile istatistik analizleri yapılmıştır.

Sonuçlara göre; biyokimyasal analiz sonucunda HDL- C kolesterol değeri (normal aralığı 40-60 mg/dl) olması gereken değere göre balık yağı+nikotin (32,56 mg/dl) ve mısır şurubu+nikotin (29,85 mg/dl) gruplarında düşük bulunmuş olup; özellikle mısır şurubu+nikotine grubundaki değer belirgin derecede düşük çıkmıştır. HDL dokulardaki kolesterolü toplayarak dışarı atılmasını sağladığı için iyi kolesterol olarak bilinmektedir. Yalnızca vücutta bulunur, besinler içerisinde bulunmaz. Bu da; sigara içilmemesi HDL kolesterol düzeyinin artırılmasında önemli faktörlerdendir maddesini doğrulamaktadır. LDL- C, Trigliserit ve Leptin gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir.

İstatistiksel olarak anlamlı çıkan değerler incelendiğinde; balık yağı ile nikotin ve mısır şurubu ile nikotin zayıflatma arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmiştir ($p<0,05$). Nikotinin zayıflatıcı etkisinin balık yağı verilerek obezite yapılan grupta mısır şurubu ile obezite yapılanı kıyasla daha etkili olduğu gözlenmiştir. Mısır şurubu ile nikotin ve mısır şurubu ile zencefil

zayıflatma arasında istatistiksel olarak fark belirlenmiştir ($p<0,05$). Mısır şurubu ile zencefil verilen deneklerin ağırlıkları mısır şurubu ile nikotin verilen deneklerin ağırlıklarına göre daha düşüktür. Mısır şurubu verilerek obezite yapılan grupta antiobezite etkisi için zencefilin zayıflatıcı etkisinin daha fazla olduğu, kilo kaybına daha çok yol açtığı istatistiki olarak anlamlı düzeyde gözlenmiştir ($p<0,05$). Kontrol grubu ile mısır şurubu ve balık yağı verilerek kilo aldırma açısından mısır şurubu grubunda bir fark oluşmakla beraber bu farklılık kilo alımları açısından istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır.

Genetik analizlerde ise karaciğer doku örneklerinde leptin mRNA analizi yapılmış olup kontrol grubu ile kıyaslandığında balık yağı verilerek obezite yaratılan gruplarda tedavi amaçlı zencefil uygulaması ile leptin sentezi düzeyinde hiçbir değişim yaratmayarak obeziteyi bir ölçüde azalttığı söylenebilir. Mısır şurubu verilerek obezite yaratılan gruplarda tedavi amaçlı zencefil uygulaması ile leptin sentezi düzeyinde kontrol grubuna kıyasla azda olsa bir artış gözlenmiş olup zencefil uygulamasının mısır şurubunda balık yağı grubuna göre obeziteyi engellemede daha etkili olduğu veya mısır şurubu grubunda balık yağına kıyasla; daha fazla kilo artışı gözlemlendiğinden rasyonel olarak zencefilin antiobezite etkisinin daha açık ve etkili bir şekilde oluştuğu söylenebilir. Ancak nikotin tedavisinde özellikle leptin sentezinin %5'lik azaldığı gözlenmiş olup; leptin seviyesinin azalmasına bağlı olarak obezite oluşumunu engelleyemediği söylenebilir.

Anahtar Sözcükler: obezite, antiobezite, rat, zencefil, mısır şurubu, nikotin, balık yağı.

SUMMARY

The Determination Of The Antiobesity Effects Of Nicotine and Ginger In The Rats With Obesity Using Fish Oil and Corn Syrup

Obesity is a chronic disease of the amount of energy consumed and nutrients into the body due to the fact it is received with more than and body fat mass, increase Lean Body Mass, according to is characterized by. Obesity is a growing health problem of today's world. When you join together, insulin resistance syndrome, Diabetes Mellitus (DM), hypertension, coronary heart disease, hyperlipidemia, non-alcoholic fatty liver disease, some cancers, Sleep Apnea, and diseases such as osteoarthritis has become a community problem no longer. Especially as obesity is rapidly rising in developed and developing countries, which can be transmitted to hereditary. Basically that facilitate the formation of obesity, physical inactivity, and excessive eating is a result of, although the emergence of these two factors, therefore, include the contribution of many factors to be individual or social.

This study, 42 male rats were used for treatment antiobezite. 42 male rats were randomly divided into group 1 and group 2 as SAR 19. Rats in Group 1 and group 2 were placed in a rat cage cages to be in their own groups between 3 er. A cage experiment in the experimental group and the control group practiced a total of 15. Rata 0.4 cc in Group 1 and 19 to receive oral fish oil daily with the feed of each rating is provided. Experimental obesity was initiated to create a condition. Separated as the control group and 2 rats from this group to their food fish oil is not included. 19 in Group 2 gr 100 ml daily mixed with water and corn syrup rata each rating should receive the leeches have been set to 8, and is provided to receive oral. Experimental obesity was initiated to create a condition. Corn syrup as the control group and 2 rats in the waters separated from this group are not included. 8 are divided into two groups as group 1 and 19 in the rat. Group 3

and group 4 was created. In Group 3, which takes place approximately 30 days 8 rata obesity has been established.

In this group 8 per day for three weeks antiobezite rata treatment 0.1 g /200 gr of ginger 1cc are given by gavage method. The Weekly weight tracking day Sunday each week weighed and reviewed. Located in Group 4, 8 rata obesity in approximately 30 days has been established. Antiobezite rata for the treatment of nicotine inhaler as 8 in this group were given. 3 Letter sizes of 8 rats in Group 4 70x50x50 cm cages placed around airtight manner is closed. The tip of one Cigarette with matches and then all the smoke was burned until it is completely finished, with the help of a special mechanism closed around the cage has been pushed into. In this way the subjects were exposed for 20 minutes to smoke a cigarette and opens the cage to the cage at the end of this period Vented. This process was repeated every 20 min to 3 weeks twice a day for week. Sunday the day is weighed and weight of the subjects was followed .Within these groups the control group and rats treated with nicotine or 3 has not been separated as ginger. 8 are divided into two groups of 19 in Group 2 rat. Group 5 and group 6 was created. Located in group 5, 8 rata obesity in approximately 30 days has been established. Rata for daily treatment for three weeks anti obesity in this group 8 0.1 g/200 gr of ginger by mixing with water 1cc given by gavage method. The Weekly weight tracking day Sunday each week weighed and reviewed. Located in group 6, 8 approximately 30 days obesity in rata has been established.

In this group the nicotine inhaler is given for the treatment of antiobezite 8 rata in the way. Group 6 rats 3 Letter sizes of 8 cm 70x50x50 the cages placed around airtight manner is closed. The tip of one Cigarette with matches and then all the smoke was burned until it is completely finished, the inside of the cage were sprayed with the help of a special mechanism closed around it. In this way the subjects were exposed for 20 minutes to smoke a cigarette and opens the cage to the cage at the end of this period Vented.

This process was repeated twice a day for 20 min to 3 weeks. The days of the week every Sunday, and weight is weighed by the subjects was followed. Within these groups the control group and rats treated with nicotine or 3 has not been separated as ginger. For this purpose, about 7 weeks after the treatment groups of rats in order 42 ketamine and xylazine (5 mg/kg-50 mg/kg) were sacrifice under anesthesia. Tube Biochemistry review for the blood entering the heart was taken by the two rails.

Biochemical investigations serum cholesterol, HDL-C, LDL-C, Triglyceride, leptin, such as les and other parameters were measured. Livers and kidneys were taken for histopathological examination a portion of the rails of the liver and kidneys were separated in groups of formaldehitli containers. Liver (hepatic steatosis) is the accumulation of fat in of occurrence, quantity and distribution was determined. In the statistical analysis the SPSS packet programme were applied. Histopathological examination, biochemical and genetic investigations on people in reasons availability has been tested.

According to the results; Biochemical analysis revealed low levels of fish oil + nicotine (32.56 mg / dL) and corn syrup + nicotine (29.85 mg / dL) compared to the value required for HDL-C cholesterol level (normal range 40-60 mg / dL). Especially in the corn syrup + nicotine group. HDL is known as good cholesterol because it collects cholesterol in tissues and allows it to be expelled. It is found only in the body, not in the foods. This, too, Smoking is an important factor in increasing HDL cholesterol levels. There was no significant difference between LDL-C, triglyceride and leptin groups.

For the genetic analysis leptin mRNA were performed from liver tissue. Comparison to the control group; no changes in the level of leptin synthesis were seen in the therapeutic application of ginger within the fish oil groups creating obesity indicating a small amount of decrease in the obesity. A small increase was observed compared with the control at the level of leptin using ginger. In the treatment of obesity; caused by application of corn syrup groups. This finding indicating the ginger application as a treatment of obesity has an more anti-obesity effect in corn syrup group compare to fish oil application group or because the more weight gain was observed in the corn syrup group compare to fish oil application group it can be said that the antiobesity effect of ginger occur in a more clear and effective manner.

Key Words: obesity, antiobezite, rat, ginger, corn syrup, nicotine, fish oil.

KAYNAKLAR

AKBULUT, G., (2010). Erişkinlerde şişmanlığın diyet tedavisindeki güncel yaklaşımlar ve fiziksel aktivitenin önemi. *Meslek içi sürekli eğitim dergisi*. 23-24:86-90.

AKPINAR BAYİZİT, A.,(2003). Doymamış Yağ Asitlerinin Beslenme ve Sağlık Açısından Önemi. *Gıda ve Yem Bilimi-Teknolojisi*, Sayı 3: 28-31.

ALİ, H.B., BLUNDEN, G., TANİRA, M.O., NEMMAR, A., (2008). Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): a review of recent research. *Food and Chemical Toxicology*, 46: 409–420.

ALLİSON, GB., GADDE, KM., GARVEY, WT.,(2012). Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity Silver Spring*, 20:330-342.

ARSLAN, P., DAĞ, A., TÜRKMEN, EG.,(2012). Her yönüyle obezite; önleme ve tedavi yöntemleri. İstanbul: Ofset Matbacılık.

AUWERX, J., STAELS, B., (1998). Leptin. *Lancet*, 351: 737–742.

BALTACI, G.,(2012). Obezite ve egzersiz. T.C Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, obezite ve metabolik hastalıklar dairesi başkanlığı yayın no:730 2.baskı Ankara.

BOCARSLY, ME., POWELL, ES., AVENA, NM., HOEBEL, BG.,(2010). High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: increased body weight, body fat and triglyceride levels. *Pharmacol Biochem Behav.*Nov, **97(1)**:101-6

BOUCHARD, C.,(2001). The genetics of human obesity: recent progress. *Bull Mem Acad R Med Belg*, **156**: 455- 462.

BRAHMA, NAIDU P., UDDANDRAO, VV., RAVNDAR NAİK, R., SURESH, P., MERİGA, B., BEGUM, MS., PANDİYAN, R., SARAVANAN, G., (2015). Ameliorative potential of gingerol: Promising modulation of inflammatory factors and lipid marker enzymes expressions in HFD induced obesity in rats. *Mol Cell Endocrinol.*, **7207(15)**: 30108-8.

BÜYÜKOKUROĞLU, M.E., GÖÇER, F., ÜNÜVAR, N.,(1999). Leptin. *AÜTD*, **31**:1-5.

CHEN, D., GARG, A., (1999). Monogenic disorders of obesity and body fat distribution. *J. Lipid Res*, **40**: 1735-1746.

COLLAZO, P., PABLO, B., MARTÍNEZ, DM., JOHAN F., CARLOS D., RUBEN, N., MÍGUEL, L., (2014). Nicotine Improves Obesity and Hepatic Steatosis and ER Stress in Diet-Induced Obese Male Rats. *Endocrinology*, **155(5)**:1679.

CONCEIACO, EP., PEIXOTO, SILVA., N., PINHEIRO, CR., OLIVERA, E., MOURA, EG., LISBOA, PC., (2015). Maternal nicotine exposure leads to higher liver oxidative stress and steatosis in adult rat offspring. *Food Chem Toxicol.*, **78**:52-9

CONNOLLY, HM., CRARY, JL., MCGOON, MD.,(1997). Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J med.*, **337(9)**:581-588.

ÇAKMAKÇI, S., KAHYAOĞLU, DT.,(2012). Yağ Asitlerinin Sağlık ve Beslenme Üzerine Etkileri Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi, **5(2)**:133-137

DONOHUE ,P.A., SIVITZ,W.I. AND BAILEY,H.L. (1996). Rat adipose ob mRNA levels in states of altered circulating glucose and insulin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **220 (3)**: 520-525.

DUBE, MICHAEL G. BERETTA ELENA, DHILLON HARVEEN, UENO NAOHIKO, KALRA PUSHPA S.,AND KALRASATYA P, (2002). Central Leptin Gene Therapy Blocks High-Fat Diet-Induced Weight Gain, Hyperleptinemia, and Hyperinsulinemia Increase in Serum Ghrelin Levels. *Diabetes*, **(51)**:1729-36.

DUNITZ, M., (2001). Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi. 1.Baskı,
İstanbul, AND Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti.

EL GENDY, AA., ABBAS, AM., J.,(2014). Effect of omega-3 fatty acids on
haemostatic functions in urocortin-treated obese rats. *Physiol Biochem.*,
70(3):809-20, 2014.

FİDLER, MC., SANCHEZ, M., RAETHER, B.,(2011). A one-year randomized
trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults. *J Clin
Endocrinol Metab*, **96(10)**:3067-3077.

FONTBONNE, A., CHARLES, MA., JUHAN-VAGUE I.,(1996). The effect of
metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body
fat distribution. *Diabetes Care*, **19**:92-926.

FOX, EA., BYERLY, MS.,(2004). A mechanism underlying mature-onset
obesity: evidenc from the hyperphagic phenotype of brain-derived
neurotrophic factor mutants. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*,
286: 994-1004.

FRANK, C., ETENG, MU., UMOH, IB.,(2010). Protective Effects of Ginger
Towards Cadmium-Induced Testes and Kidney Lipid Peroxidation and
Hematological Impairment in Albino Rats. *Journal of Medicinal Food*,
12(3) :47-53

GADDE, KM., PARKER, CB., MANER, LG.,(2001). Bupropion for weight loss: an investigation of efficacy and tolerability in overweight and obese women. *Obes Res.*, **9**:544-551.

GADDE, KM., ALLISON, DB., RYAN, DH.,(2012). Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults. *Lancet*, **377**:1341-1352.

GRENWAY, FL., SMITH, SR., (2000). *The future of obesity research.* Nutrition,**16**: 976-982.

GUYTON, AC., HALL, JE., (2001). Textbook of Medical Physiology. İstanbul, Nobel Kitapevi,797-800.

GUYTON, AC., HALL, JE., (2013). Textbook of Medical Physiology. İstanbul, Nobel Kitapevi,843-863.

GÜNÖZ, H., (2002). *Obezite*, Pediatri 1. Nobel Tıp Kitapevi, **202**;221-226.

HAN, LK1., GONG, XJ., KAWANO, S, SAİTO., M, KİMURA., Y., OKUDA, H., (2005). Antiobesity actions of Zingiber officinale Roscoe. *Yakugaku Zasshi.*, **125(2)**:213-7.

HARRIS, WS., VON, SCHACKY, C., (2004) The omega-3 index: a new risk factor for death from coronary heart disease. *Prev Med*, **239**: 212-20.

HOUSEKNECHT , K.L., BAILE, C.A., MATTERI R. L., AND SPURLOCK, M. E. (1998). The Biology of Leptin: A Review. *J. Anim. Sci.*, **76**:1405–1420.

IKEMOTO, S., MAYUMI, TAKAHASHI., NOBUYO, TSUNODA., KAYO, MARUYAMA., HIROSHIGE, ITAKURA., OSAMU, EZAKI.,(1996). High-fat diet-induced hyperglycemia and obesity in mice: Differential effects of dietary oils. *Metabolism*, **45 (12)**: 1539–1546.

IMAGAWA K, NUMATA Y, KATSUURA G, SAKAGUCHI I, MORITA A, KIKUOKA S, MATUMOTO, Y., TSUJI, T., TAMAKI, M., SASAKURA, K., (1998). Structure-function studies of human leptin. *J Biol Chem*, **273 (52)**: 35245-35249.

IOANNIDES-DEMOS, LL., PROIETTO, J., MCNEIL, JJ.,(2005). Pharmacotherapy for obesity. *Drugs*, **65(10)**:1391-1418.

İSLAMOĞLU, Y., KOPLAY, M., SUNAY, S., AÇIKEL, M., (2008). Obezite ve metabolik sendrom. *Tıp Araştırmaları Dergisi*: **6 (3)** :168 -174.

JEQUIER, E., TAAOP, L., (1999). Regulation of Body Weight in Humans. *Physiological Reviews*, **79(2)**: 451-480.

JUARZ, LC., KLÜNDER, M., AZGARATE, A., FLORES, HS., (2013). Omega-3 polyunsaturated fatty acids reduce insulin resistance and triglycerides in obese children and adolescents. *Pediatre Diabetes*, **14(5)**:377-83.

KALENDER, R., LEE, D., SCHULMAN, A.H. (2009). FAST PCR software for PCR Primer and Probe Design and Repeat Search. *Genes, Genomes and Genomics*, **3 (1)**:1-14.

KANDEMİR, D., (2000). Obezitenin Sınıflandırması ve Klinik Özellikleri. *Katki Pediatri Dergisi*, **21 (4)**: 500-506.

KARAOĞLU, M. (2014). Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu. *Gıda Müh. Dergisi* sayı **33**: 33.

KAYAHAN, M., (2003). Yağ Kimyası, ODTÜ Yayıncılık, Ankara.

KİLLGORE, WD., YOUNG, AD., FEMIA, LA., BOGORODZKI, P., ROGOWSKA, J., YURGELUN-TODD DA., (2003). Cortical and limbic activation during viewing of high- versus low-calorie foods. *Neuroimage*, **19**: 1381-1394.

KİNG, BM., COOK, JT., ROSSITER, KN., ROLLINS, BL., (2003). Obesity-inducing amygdala lesions: examination of anterograde degeneration and retrograde transport. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **284**: 965- 982.

KORKMAZ, A., (2008). Fruktöz; Kronik Hastalıklar İçin Gizli Bir Tehdit. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, **7(4)**: 343-346.

LATNER, JD., WILSON, GT., STUNKARD, AJ., JACKSON, ML., (2002). Self-help and Long-term Behavior Therapy for Obesity. *Behav Res Ther.*, **40(7)**:805-12

LEBLANC, ES., O'CONNOR, E., WHITLOCK, EP., (2011) Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.*, **155**:434-447.

LÖNNQVIST F, NORDFORS L, JANSSON M, THÖRNE A, SCHALLING M, ARNER P., (1997). Leptin Secretion from Adipose Tissue in Women. *J Clin Invest.*, **99(10)**:2398-2404.

MAHMOUD, RH., ELNOUR, WA., (2013). Comparative evaluation of the efficacy of ginger and orlistat on obesity management, pancreatic lipase and liver peroxisomal catalase enzyme in male albino rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, **17(1)**:75-83.

MERCANLIGİL, SM., (2003). Kaybedilen Ağırlığın Korunması. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, **7(2)**:39-43.

MİNEUR, YS., ABİZAİD, A., RAO, Y., SALAS, R., DİLEONE, RJ.,
GÜNDİSCH, D., DİANO, S., DE BİASİ, M., HORVATH, TL., GAO, XB.,
PİCCİOTTO, MR., (2011). Nicotine decreases food intake through
activation of POMC neurons. *Science*, **332(6035)**:1330-2.

National Research Council (1995). Nutrient Requirements of Laboratory
Animals Fourth Revised Edition. *Washington. National Academy of
Sciences*.

PELLEYMOUNTER, M.A. CULLEN MJ, BAKER MB, HECHT R, WINTERS
D, BOONE T, COLLINS F., (1995). Effects of the obese gene product
on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*, **269**:540-543.

PİMENTEL, GD., LİRA, FS., ROSA, JC., OLLER, DO., NASCİMENTO, CM.,
OYAMA, LM., HARUMİ, W., RİBEİRO, EB., (2013). High-fat fish oil diet
prevents hypothalamic inflammatory profile in rats. *ISRN Inflamm.*, **2013**:
1-7.10.1155/2013/419823.

SARAVANAN, G., PONMURUGAN, G., DEEPA, MA., SENTHİLKUMAR, B.,
(2014). Anti-obesity action of gingerol: effect on lipid profile, insülin,
leptin, amylase and lipase in male obese rats induced by a high-fat diet.
J Sci Food Agric., **94(14)**:2972-7.

SARI, E., BABACAN, O., (2014). Fruktöz; Bir Halk Sağlığı Sorunu mu? *TAF
Prev Med Bull.*, **13(5)**:401-404.

STROCK, GA., COTTRELL, ER., ABANG, AE., BUSCHBACHER, RM., HANNON, TS.,(2005). Childhood obesity: a simple equation with complex variables. *J Long Term Eff Med Implants.*,**15(1)**:15-32.

TAM, AA., ÇAKIR, B.,(2012).Birinci basamakta obeziteye yaklaşım.*Ankara Medical Journal.*, **12(1)**:37-41

TAŞAN, M., DAĞLIOĞLU, O.,(2005). Trans Yağ Asitlerinin Yapısı, Oluşumu, ve Gıdalarla Alınması. *Trakya Üniversitesi Tekirdağ Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü Dergisi*, Tekirdağ.

TETSUO, IA., TAKAKO, YA., HAYASHI, A., KAZUHIRO, OA., KEN, IB., REIKA, IC., TATSUHIRO, M., (2013). Reduction of abdominal fat accumulation in rats by 8-week ingestion of a newly developed sweetener made from high fructose corn syrupOriginal. *Food Chemistry*, **138**: 781–785.

TAOOP, CR., MUHLHAUSLER, BS., O'DEA, K., GENTILI, S., (2014). Consumption of sucrose, but not high fructose corn syrup, leads to increased adiposity and dyslipidaemia in the pregnant and lactating rat. *J Dev Orig Health Dis.*, **6(1)**:38-46.

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (2015). Obezite. Erişim: <http://beslenme.gov.tr/index.php?lang=tr&page=40> Erişim Tarihi: 26.11.16

Türkiye Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Programı (2013-2017),T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Programı, Ankara,(2013).Erişim:(<http://webtasarim.Thsk.saglik.gov.tr/thskweb/Document/bilgi/Turkiye-Saglikli-Beslenme-ve-Hareketli-Hayat-Programi.pdf-13775948140.pdf> Erişim tarihi: 28.05.2016

VURAL, N., (1992). Besin Analizleri Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No: 69 , Ankara.

WALDUM, H. L., NİLSEN, O. G., NİLSEN, T., RERVİK, H., SYVERSEN, U., SANDVİK, A. K., HAUGEN, O. A., TARP, S. H., AND BRENNAN, E. (1996). Long-term effects of Inhaled Nicotine. *Life Sciences*, Vol. **58(16)**: 1339-1346,

WALLACE, AM., (2000). Measurement of leptin and leptin binding in the human circulation. *Ann Clin Biochem*, **37**:244-252.

WEIR, MA., BEYEA, MM., GOMES, T.,(2011). Orlistat and acute kidney injury: an analysis of 953 patients. *Arch Intern Med*, **171**:703-704.

WEISS, R., BREMER, AA., LUSTIG, RH.,(2013). What is metabolic syndrome, and why are children getting it ? *Ann NY Acad Sci.*, **1281(1)**:123-40.

World Health Organization (2004). Obesity and Overweight Fact Sheet.
Erişim: <http://www.who.int./media-centre/factsheets/fs311/en/> Erişim
Tarihi: 26.11.2016.

World Health Organization (2009). Unhealthy Diets And Physical
Inactivity,FactSheet.Erişim:http://www.who.int./nmh/publications/fact_sheet_diet_en.pdf. Erişim Tarihi: 24.05.2016.

World Health Organization (2013). Obesity and Overweight Fact Sheet.
Erişim: <http://www.who.int./media-centre/factsheets/fs311/en/> Erişim
Tarihi: 24.05.2016.

World Health Organization (2014). Obesity and Overweight Fact Sheet No:
311.Eriřim:<http://www.who.int./media-centre/factsheets/fs311/en/>
Erişim Tarihi: 26.11.2016.

YANOVSKİ, SZ., YANOVSKİ, AJ.,(2014). Long-term drug treatment for
obesity: A systematic and clinical review. *JAMA.*, **311**:74-86.

YETKİN, İ., ÇİMEN, AR., (2010). Obezite Tedavisinde Diyet ve Egzersiz.
Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi., **26(6)**:866-9

ZITSMA, JL., INGE, TH., REICHARD, KW., (2014). Pediatric and adolescent obesity: Management, options for surgery, and outcomes. *J Pediatr Surg.*, **49(3)**: 491-4.

ZHOU, Y., YU, H., ZHANG, L., XU, H., WU, L., SUN, J., WANG, L.,(2009). A new spectrofluorimetric method for the determination of nicotine base on the inclusion interaction of methylene blue and cucurbit. *Microchim. Acta*, **164**: 63



ÖZGEÇMİŞ

BİREYSEL BİLGİLER:

Ad Soyad : Handan EVSEN
Doğum Tarihi ve Yeri : 30/11/1985 EDİRNE
Uyuğu : Türkiye Cumhuriyeti
İletişim Adresleri : İkmal ve Garnizon Komutanlığı AFYONKARAHİSAR

EĞİTİM DURUMU:

Üniversite : GATA Hemşirelik Yüksekokulu
Yabancı Dili : İngilizce