

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA DİYETLE İNDÜKLENEN OBEZİTEDE DHEA VE FORSKOLİN  
TEDAVİSİNİN VÜCUT AĞIRLIĞI, LİPOPROTEİN LİPAZ, SERBEST YAĞ  
ASİTLERİ, SERBEST T3, SERBEST T4, ALT, AST, TRİGLİSERİD VE İNSÜLİN  
REZİSTANSI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Erkan TAŞYÜREK**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2014**



**T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA DİYETLE İNDÜKLENEN OBEZİTEDE DHEA VE FORSKOLİN  
TEDAVİSİNİN VÜCUT AĞIRLIĞI, LİPOPROTEİN LİPAZ, SERBEST YAĞ  
ASİTLERİ, SERBEST T3, SERBEST T4, ALT, AST, TRİGLİSERİD VE İNSÜLİN  
REZİSTANSI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Erkan TAŞYÜREK**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: PROF. DR. SADIK BÜYÜKBAŞ**

**KONYA, 2014**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki deneyimlerini benden esirgemeyen, tez çalışmamdaki ilgi ve anlayışından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Sadık BÜYÜKBAŞ hocama en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin oluşmasında fikirleri ile tezime katkısı olan Prof. Dr. İdris MEHMETOĞLU hocamıza, desteklerini her zaman hissettiğim öğretim üyesi hocalarımıza, asistan arkadaşlarıma, Biyokimya Laboratuvarının ve KONÜDAM'ın tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Beni tüm eğitim hayatım boyunca hep destekleyen, gösterdikleri sevgi ve anlayışla bugünlere ulaşmamda en büyük pay sahibi olan sevgili anneme, babama, kardeşlerime ve eşim Fadime'ye en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Mart 2014

Dr. Erkan TAŞYÜREK

## ÖZET

# SIÇANLARDA DİYETLE İNDÜKLENEN OBEZİTEDE DHEA VE FORSKOLİN TEDAVİSİNİN VÜCUT AĞIRLIĞI, LİPOPROTEİN LİPAZ, SERBEST YAĞ ASİTLERİ, SERBEST T3, SERBEST T4, ALT, AST, TRİGLİSERİD VE İNSÜLİN REZİSTANSI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Erkan TAŞYÜREK

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2014

**Amaç:** Bu çalışmada, sıçanlarda diyetle indüklenen obezite modeli oluşturarak DHEA ve forskolin tedavisinin vücut ağırlığı, lipoprotein lipaz, serbest yağ asitleri, serbest T3, serbest T4, ALT, AST, trigliserid ve insülin rezistansı üzerine olan etkilerini araştırdık.

**Gereç ve yöntem:** 40 adet Wistar cinsi dişi sıçan kontrol, obez kontrol, forskolin alan, DHEA alan ve ikisini kombine alan olmak üzere 5 gruba ayrıldı. İlaç tedavisinin bitiminde kalpten sıçanların kanları alındı, santrifüj edildi ve serumları -80°C'ye konuldu. Çalışma günü serumlar oda ısısına getirilip testlerinin analizleri yapıldı.

**Bulgular:** Forskolin tedavisi alan grupta, obez kontrole kıyasla kilo ve glukoz anlamlı olarak azalmakta ve kontrol grubunun seviyesine anlamlı olarak yaklaşmaktadır. DHEA tedavisi alan grupta, obez kontrole kıyasla glukoz anlamlı olarak azalmakta ve kontrol grubunun seviyesine anlamlı olarak yaklaşmaktadır. Kombine tedavisi alan grupta, obez kontrole kıyasla kiloyu anlamlı olarak azalmakta ve kontrol grubunun seviyesine anlamlı olarak yaklaşmaktadır. Forskolin alan grupta, obez kontrole kıyasla ALT'de anlamlı olarak artış varken, DHEA ve kombine alanlarda bu artış yoktur. Forskolin ve DHEA alan grupta, kontrole kıyasla serbest T3 seviyeleri anlamlı olarak artarken, kombine alan grupta hem serbest T3 hem de serbest T4 artmıştır. Diğer testlerde anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

**Sonuç:** Obezlerde kilo ve VKİ'nin düşüşü için forskolin kullanılırken, glukoz, trigliserid ve ALT'nin düşüşü için DHEA kullanılabilir. Forskolin ve DHEA tedavileri, tiroid hormon düzeylerini artırmanın dışında birbirlerinin etkilerini artırmamaktadır. Bu nedenden dolayı, obezlerde forskolin ve DHEA'nın kombine tedavisine gerek yoktur. Kombine tedavi, obez hipotiroidi hastalarının tedavisinde veya antiobezite olarak forskolin kullanılacaksa forskolinin olası akut hepatik yan etkilerini kompanse etmek amacıyla kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Obezite, Forskolin, DHEA, ALT, Tiroid Hormonları

## ABSTRACT

# INVESTIGATION OF THE EFFECT OF DHEA AND FORSKOLIN TREATMENT ON BODY WEIGHT, LIPOPROTEIN LIPASE, FREE FATTY ACIDS, FREE T3, FREE T4, AST, ALT, TRIGLYCERIDE AND INSULIN RESISTANCE IN DIET-INDUCED OBESITY IN RATS

**Erkan TASYUREK, MD**

**THESIS OF SPECIALTY**

**KONYA, 2014**

**Aim:** In this study, we investigated the effect of DHEA and forskolin treatment on body weight, lipoprotein lipase, free fatty acids, free T3, free T4, ALT, AST, triglycerides and insulin resistance in rats with diet-induced obesity.

**Materials and Methods:** Forty female Wistar rats were divided into five groups as controls, obese-controls, those treated with forskolin, with DHEA, and with the combination of both. At the end of drug treatment, blood samples were taken from the hearts of rats, centrifuged, and the sera were hidden in 80°C. On study day, the sera were analyzed in room temperature.

**Results:** In the group treated with forskolin, weight and glucose are reduced significantly, compared to obese-controls significantly and come closer to the level of controls. In DHEA-treated group, glucose is reduced significantly, compared to control obese and comes significantly closer to the level of controls. In the combined-treatment group, compared to obese-controls, weight is reduced significantly. In forskolin-treatment group, ALT was seen to increase significantly, compared to obese-controls. In DHEA and combined-treatment groups, no increase was present as to ALT levels. In forskolin and DHEA-treatment groups, free T3 levels were significantly higher than controls. In combined-treatment group, both free T3 and T4 levels were found to be significantly higher, compared to controls. In other tests, no significant changes were observed.

**Conclusion:** While forskolin is used to decrease BMI and weight in obese rats, DHEA can be used to decrease glucose, triglycerides and ALT. Forskolin and DHEA treatments do not increase the effects of each other, except increasing thyroid hormone levels. So, combined treatment of forskolin and DHEA is unnecessary in treatment of obesity. Combination therapy may be used in the treatment of obese patients with hypothyroidism, or to compensate for the acute hepatic side effects of forskolin, if forskolin is used as an anti-obesity drug.

**Key words:** Obesity, forskolin, DHEA, ALT, thyroid hormones

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>İÇ KAPAK</b> .....	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>vi</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>x</b>
<b>GRAFİKLER DİZİNİ</b> .....	<b>xi</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>xii</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1. OBEZİTE (ŞİŞMANLIK)</b> .....	<b>3</b>
2.1.1. Obezitenin Tanımı .....	3
2.1.2. Obezitenin Sınıflandırılması .....	3
2.1.3. Obezitenin Ölçümü ve Tanısı .....	4
2.1.3.1. Vücut Yağ Oranı (VYO) .....	6
2.1.3.2. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) .....	6
2.1.3.3. Bel / Kalça oranı .....	7
2.1.3.4. Cilt Kalınlığı .....	8
2.1.3.5. Biyoelektrik İmpedans Analizi (BİA) .....	9
2.1.3.6. Potasyum İzotopu .....	10
2.1.3.7. Hidrodansitometre .....	10
2.1.3.8. Dual Enerji X-Işını Absorbsiyometre (DEXA) .....	10
2.1.3.9. Toplam Vücut Geçirgenliği (Total Body Electrical Conductivity : TOBEC) .....	10
2.1.3.10. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) .....	10
2.1.4. Obezitenin Epidemiyolojisi .....	10
2.1.5. Obezitenin Etyolojisi .....	13
2.1.6. Obezitenin Komplikasyonları .....	16
2.1.7. Obezitenin Tedavisi .....	18
2.1.7.1. Obezite Tedavisinde Genel Prensipler .....	18
	vi

2.1.7.2. Obezitede Tıbbi Beslenme (Diyet) Tedavisi .....	19
2.1.7.3. Obezitede Egzersiz Tedavisi .....	20
2.1.7.4. Obezitede Davranış Değişikliği Tedavisi .....	21
2.1.7.5. Obezitede Farmakolojik (İlaç) Tedavi .....	21
2.1.7.5.1. Obezite Tedavisinde Halihazırda Kullanılan İlaçlar .....	23
2.1.7.5.2. Obezite Tedavisinde Geliştirilmekte Olan Medikal Tedavi Yöntemleri .....	23
2.1.7.6. Obezitede Cerrahi Tedavi .....	24
<b>2.2. FORSKOLİN</b> .....	25
2.2.1. Forskolinin Yapısı ve Kimyasal Özellikleri .....	26
2.2.2. Forskolinin Etki Mekanizması .....	28
2.2.3. Forskolinin Yan Etkileri .....	28
<b>2.3. DEHİDROEPIANDROSTERON (DHEA)</b> .....	29
2.3.1. DHEA'nın Yapısı, Sentezi ve Taşınması .....	29
2.3.2. DHEA'nın Etki Mekanizması .....	31
<b>2.4. SERBEST YAĞ ASİTLERİ (SYA)</b> .....	33
2.4.1. Doymuş Yağ Asitleri .....	34
2.4.2. Doymamış Yağ Asitleri .....	35
<b>2.5. LİPOPROTEİN LİPAZ (EC 3.1.1.34)</b> .....	37
2.5.1. Lipoprotein Lipazın Yapısı ve Sentezi .....	37
2.5.2. Lipoprotein Lipazın İşlevi .....	37
2.5.2.1. Lipoprotein Lipazın Trigliserid Hidrolizi .....	37
2.5.2.2. Lipoprotein Lipazın Reseptör/Köprü Görevi .....	38
<b>2.6. İNSÜLİN REZİSTANSI (İR)</b> .....	38
<b>2.7. TİROİD HORMONLARI</b> .....	40
2.7.1. Tiroid Hormonlarının Yapısı .....	40
2.7.2. Tiroid Hormonlarının Sentezi .....	41
2.7.3. Tiroid Hormonlarının Taşınması .....	42
2.7.4. Tiroid Hormonlarının Etkisi .....	42
<b>2.8. TRANSAMİNAZLAR (AMİNOTRANSFERAZLAR)</b> .....	43
<b>2.9. TRİGLİSERİD (TRİAÇİLGLİSEROL)</b> .....	44
2.9.1. Trigliseridin Sentezi .....	44
2.9.2. Trigliseridin Yıkılımı .....	44



<b>3. MATERYAL VE METOD</b> .....	<b>44</b>
<b>3.1. MATERYAL</b> .....	<b>44</b>
3.1.1. Vakaların Oluşturulması, Gruplama ve Deneysel Uygulama İle İlgili Hususlar .....	44
3.1.2. Kullanılan Cihazlar ve Aletler .....	47
3.1.3. Kullanılan Kimyasallar ve Kitler .....	48
<b>3.2. METOD</b> .....	<b>48</b>
3.2.1. SYA Ölçümü .....	48
3.2.2. LPL Ölçümü .....	49
3.2.3. DHEA Ölçümü .....	49
3.2.4. Glukoz, ALT, AST ve Trigliserid Ölçümü .....	50
3.2.5. İnsülin, Serbest T3 ve Serbest T4 Ölçümü .....	50
3.2.6. Kilo ve VKİ Ölçümü .....	50
3.2.7. İnsülin Rezistansının HOMA-IR ile Ölçümü .....	50
3.2.8. Verilerin İstatistiksel Analizi .....	51
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>51</b>
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>58</b>
5.1. Kontrol (Grup 1) ve Obez Kontrol (Grup 2) Grubunun Tartışılması .....	58
5.2. Kontrol (Grup 1), Obez Kontrol (Grup 2) ve Forskolin Alan Obez (Grup 3) Grupların Tartışılması .....	59
5.3. Kontrol (Grup 1), Obez Kontrol (Grup 2) ve DHEA Alan Obez (Grup 4) Grupların Tartışılması .....	61
5.4. Kontrol (Grup 1), Obez Kontrol (Grup 2) ve Kombine Alan Obez (Grup 5) Grupların Tartışılması .....	65
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	<b>67</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	<b>69</b>

## TABLULAR

<b>Tablo 1.</b> Obezite dereceleri (Yılmaz 1999) .....	4
<b>Tablo 2.</b> Obezite ölçüm teknikleri (Yılmaz 1999) .....	5
<b>Tablo 3.</b> Kadın ve erkeklerde VYO ve yaş gruplarına göre obezite kriterleri .....	6
<b>Tablo 4.</b> DSÖ'ye göre yetişkinler ve çocuklar için VKİ ile obezite sınıflaması (Ersoy 2007) .....	7
<b>Tablo 5.</b> Deri kıvrımı kalınlığına bakarak yaş ve cinse göre şişmanlık kararı verilebilecek asgari deri kıvrımı değerleri (ölçümler triseps üzerinden yapılmıştır) (Tüzün 1995) .....	9
<b>Tablo 6.</b> Obezitenin etyolojik sınıflaması .....	14
<b>Tablo 7.</b> Obeziteye neden olan ilaçlar (Björntorp 2002) .....	16
<b>Tablo 8.</b> Obeziteye eşlik eden hastalıklar ve obezitenin komplikasyonları (Ersoy 2007) .....	17
<b>Tablo 9.</b> Obezitede mayo kliniğinin ilaç tedavisi endikasyonları (Collazo-Clavell 1999) .....	22
<b>Tablo 10.</b> Obezitede cerrahi tedavi endikasyonları (Korugan 2000) .....	25
<b>Tablo 11.</b> Bazı doymuş yağ asitlerinin kimyasal ve açık formülleri ( <a href="http://www.frmsu.net/fizik-kimya/113975-yaglar-yag-asitleri-yaglarin-tanimi-yaglarin-onemi-doymus-yag-asitleri-doymamis-yag.html">http://www.frmsu.net/fizik-kimya/113975-yaglar-yag-asitleri-yaglarin-tanimi-yaglarin-onemi-doymus-yag-asitleri-doymamis-yag.html</a> ) .....	35
<b>Tablo 12.</b> Bazı doymamış yağ asitlerinin kimyasal ve açık formülleri ( <a href="http://www.frmsu.net/fizik-kimya/113975-yaglar-yag-asitleri-yaglarin-tanimi-yaglarin-onemi-doymus-yag-asitleri-doymamis-yag.html">http://www.frmsu.net/fizik-kimya/113975-yaglar-yag-asitleri-yaglarin-tanimi-yaglarin-onemi-doymus-yag-asitleri-doymamis-yag.html</a> ) .....	36
<b>Tablo 13.</b> Gruplara ait rat sayıları ile VKİ, kilo, trigliserid, LPL, SYA, glukoz, insülin, İR, serbest T3, serbest T4, DHEA, ALT ve AST parametrelerinin ortalama $\pm$ standart sapma değerleri .....	52
<b>Tablo 14.</b> Grupların VKİ, kilo, trigliserid, LPL, SYA ve glukoz parametrelerinin istatistiksel karşılaştırılması (ANOVA-Tukey Test ve bağımsız T-testi sonuçları) ( $p<0.05$ istatistiksel anlamlı) .....	52
<b>Tablo 15.</b> Grupların serbest T3, serbest T4, DHEA, ALT ve AST parametrelerinin istatistiksel karşılaştırılması (ANOVA-Tukey Test ve bağımsız T-testi sonuçları) ( $p<0.05$ istatistiksel anlamlı) .....	53
<b>Tablo 16.</b> Grupların insülin ve İR parametrelerinin istatistiksel karşılaştırılması (Kruskal-Wallis Test ve Mann-Whitney U test sonuçları) ( $p<0.05$ istatistiksel anlamlı) .....	53

## ŞEKİLLER

Şekil 1. Forskolin bitkisi ( <a href="http://www.sssbiotic.com/product/ColeusForskolii.asp">http://www.sssbiotic.com/product/ColeusForskolii.asp</a> ) .....	26
Şekil 2. Forskolinin kimyasal formülü; 7-beta-acetoxy-8,13-epoxy-1- alpha, 6-beta, 9-alpha-trihydroxylabd-14-en-11-one (Pinto 2008) .....	27
Şekil 3. DHEA'nın kimyasal formülü; 3-hydroxy-10,13-dimethyl-1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16-dodecahydrocyclopentaphenanthren-17-one (Mo 2006) .....	29
Şekil 4. Steroid yapılı hormonların sentez yolları (Dhatariya ve Nair 2003) .....	30
Şekil 5. Doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asiti ( <a href="http://www.saglikpark.com/yazdir/vucut_icin_onem_tasiyan_yaglar.htm">http://www.saglikpark.com/yazdir/vucut_icin_onem_tasiyan_yaglar.htm</a> ) .....	34
Şekil 6. Tiroid hormonları ve bunlarla akraba bileşiklerin çatısı .....	41
Şekil 7. Transaminasyon olayı .....	43
Şekil 8. Ratların kafesleri .....	46
Şekil 9. Ratlardan intrakardiyak kan alınması .....	47

## GRAFİKLER

<b>Grafik 1.</b> Gruplara ait VKİ (a) ve kilo (b) mean değerlerinin histogramı .....	54
<b>Grafik 2.</b> Gruplara ait trigliserid (a) ve glukoz (b) mean değerlerinin histogramı .....	54
<b>Grafik 3.</b> Gruplara ait LPL (a) ve SYA (b) mean değerlerinin histogramı .....	55
<b>Grafik 4.</b> Gruplara ait serbest T3 (a) ve serbest T4 (b) mean değerlerinin histogramı .....	55
<b>Grafik 5.</b> Gruplara ait ALT (a) ve AST (b) mean değerlerinin histogramı .....	55
<b>Grafik 6.</b> Gruplara ait DHEA mean değerinin histogramı .....	56
<b>Grafik 7.</b> Gruplara ait insülin medyan değerinin histogramı .....	56
<b>Grafik 8.</b> Gruplara ait İR medyan değerinin histogramı .....	56

## KISALTMALAR

AC	: Adenilat Siklaz
ALT	: Alanin Transaminaz
AST	: Aspartat Transaminaz
cAMP	: Siklik AMP
CF	: Coleus Forscohlî
CRP	: C Reaktif Protein
CYP11A	: Sitokrom p450
DEXA	: Dual Enerji X-Işımı Absorbsiyometre
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron Sülfat
DIT	: 3,5-Diiyodotirozin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EC	: Enzim Komisyonu
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
HDL	: High Dansity Lipoprotein
HOMA-İR	: Homeostasis Model Assessment - İnsülin Rezistansı
HSPG	: Heparan Sülfat Proteoglikan
IL-2	: İnterlökin 2
IL-6	: İnterlökin 6
İR	: İnsülin Rezistansı
LDL	: Low Dansity Lipoprotein
LH	: Luteinizan Hormon
LPL	: Lipoprotein Lipaz
MIT	: 3-Monoiyodotirozin
QUICKI	: Kantitatif İnsülin Duyarlılığı Kontrol İndeksi

SYA	: Serbest Yağ Asitleri
T3	: 3,5,3'-Triiyodotironin
T4	: 3,5,3',5'-Tetraiyodotironin
TBG	: Tiroksin Bağlayıcı Globülin
TBPA	: Tiroksin Bağlayıcı Prealbümin
TNF- $\alpha$	: Tümör Nekrozis Faktör $\alpha$
UV	: Ultraviyole
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Very Low Dansity Lipoprotein
VYO	: Vücut Yağ Oranı

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine oranla artması ile karakterize kronik bir hastalıktır. Obezite, başta kardiyovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara ve hatta ölümlere yol açabilen önemli bir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilen obezitenin, yine aynı örgüt tarafından yürütülen son araştırmalarda kanserle yakın ilişkisi olduğu da belirlenmiştir (Altunkaynak 2006).

Obezitenin epidemiyolojisi ve etyolojisinde birçok etmenin olması, hastalığın önlenmesini ve tedavisini son derece güç ve karmaşık hale getirmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010). Obezitenin tedavisindeki günlük, kilo vermenin sağlanmasından sonra bu azaltılmış vücut ağırlığının uzun bir süre korunamamasıdır.

Obezite tedavisi, bireyin kararlılığını ve etkin olarak katılımını gerektiren, tedavisi zorunlu, uzun ve süreklilik arzeden bir süreçtir. Obezitenin tedavisinde asıl önemli nokta; hangi hastanın tedaviye alınacağı ve hangi hastaya hangi tedavi yönteminin seçilmesinin gerekli olduğunun tespitidir. Obezite teşhisi almış ve tedaviye alınacak olan bir hastada, uygulanacak tedavinin başarısı; hastanın tedaviye istekli bir şekilde katılması, tedavinin yalnızca o hastaya has nitelikler içermesi, hastanın bilinçli ve sabırlı olması, hekimiyle iletişimini sürdürmesi ile mümkündür (Yılmaz 1999).

Obezite tedavisinde amaç; gerçekçi bir vücut ağırlığı azalması hedeflenerek, obeziteyle ilişkili morbidite ve mortalite risklerini azaltmak, bireye yeterli ve dengeli beslenme alışkanlığı kazandırmak ve yaşam kalitesini yükseltmektir. Obezite tedavisinde vücut ağırlığının ilk 6 aylık dönemde %10 azalması, obezitenin sebep olduğu sağlık sorunlarının önlenmesinde önemli yarar sağlamaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010). Obezite tedavisinde birçok yöntem (diyet tedavisi, medikal ve cerrahi tedaviler vs.) olmasına rağmen ideal bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Etiyopatogenezdeki çeşitlilik nedeniyle günümüzde değişik farmakolojik tedavi hedefleri de araştırılmaktadır (Yılmaz 1999, Wadden ve Foster 2000)

Forskolin, Coleus Forscohlü (CF) bitkisinin köklerinden elde edilen bir bitki ekstresidir. Forskolin, kalp hastalıkları, barsak spazmı, astım ve bronşit gibi solunum yolları hastalıkları, uykusuzluk, konvülzyon, barsak hastalıkları, yanık, kabızlık, epilepsi ve anjina tedavisinde kullanılmaktadır. Forskolin, memeli hücre zarındaki adenilat siklaz (AC) izoformlarına bağlanarak aktive eder. Forskolin, siklik AMP (cAMP) stimülasyonu ile

hormon duyarlı lipaz aktivasyonunu ve böylece trigliserid depolarını mobilize ederek serbest yağ asiti salınımını sağlamaktadır. Forskolin cAMP üzerinden lipolizi sağlarken, aynı zamanda tiroid hormon üretimini ve salınımını artırarak yağ depolanmasını engellemektedir.

DHEA (dehidroepiandrosteron), böbreküstü bezi korteksindeki zona retikularisinden salgılanan 19 karbonlu (C19) ve steroid yapılı bir hormondur. Bu güne kadar yapılan çalışmalarda, yaşlılık, immün yetmezlik, obezite, sistemik lupus eritematosus, demans, romatoid artrit, diyabet ve kanser gibi çeşitli hastalıkların DHEA düzeyinde değişikliğe yol açtığı bulunmuştur (Legrain 2003, Perrini 2005). Yapılan klinik çalışmalar DHEA tedavisinin vücut yağını azalttığını, yağsız vücut kitlesini artırdığını ve insülin direncini azalttığını göstermiştir (Hernandez-Morante 2006, Sato 2012).

DHEA ve forskolin kimyasallarına ait ayrı ayrı klinik çalışmalar olmasına rağmen bu iki kimyasalın kombine tedavi halinde araştırılmasına rastlayamadık.

Biz de; ratlarda diyetle indüklenen obezite modeli oluşturarak DHEA, forskolin ve bu iki kimyasalın kombine tedavisinin vücut ağırlığı, lipoprotein lipaz, serbest yağ asitleri, serbest T3, serbest T4, ALT, AST, trigliserid ve insülin rezistansı üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. OBEZİTE (ŞİŞMANLIK)**

#### **2.1.1. Obezitenin Tanımı**

DSÖ, obeziteyi, "vücutta sağlığı bozacak ölçüde anormal veya aşırı yağ birikmesi" olarak tanımlamaktadır. Obezite, vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine oranla artması ile karakterize kronik bir hastalıktır (Altunkaynak 2006). Yetişkin erkeklerin vücut ağırlığının ortalama % 15-20'sini, yetişkin kadınların ise % 25-30'unu yağ dokusu oluşturmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010). Bu oranın erkeklerde % 25'in, kadınlarda ise % 35'in üzerine çıkması durumunda obezite söz konusudur (Ersoy 2007). Çocuklarda da boya göre ağırlığı yansıtan cetvellerde ağırlığın 95. persentilin üzerinde bulunması obezite olarak kabul edilmektedir (Korugan 2000).

Obezite, başta kardiyovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara ve hatta ölümlere yol açabilen önemli bir sağlık problemidir. DSÖ tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilen obezitenin, yine aynı örgüt tarafından yürütülen son araştırmalarda kanserle yakın ilişkisi olduğu da belirlenmiştir (Altunkaynak 2006).

#### **2.1.2. Obezitenin Sınıflandırılması**

Obezite ortaya çıktığı yaşa göre, ikiye ayrılır;

1. Çocukluk yaşlarında başlayan ve yağ hücrelerinin çok olması ile karakterize hiperplazik tip obezite,
2. Yetişkin yaşlarda başlayan ve yağ hücrelerinin sayıca çoğalmayıp boyutça büyümesi ile karakterize hipertrofik tip obezite.

Ayrıca, obezite vücutta yağ birikiminin lokalizasyonuna göre de sınıflandırılır. Buna göre; yağ karında ve göğüste birikmiş ise erkek tipi ya da android tip (santral, abdominal, sentripedal, elma tipi veya visseral obezite) obezite adını alır. Android obezitede yağ hücreleri büyümüştür yani hipertrofik bir obezite tipidir. Bu tip obezitede bel / kalça oranı erkekte 0.95'in, kadında 0.8'in üzerindedir.

Yağ, kalça ve uylukta toplanmış ise kadın tipi ya da gynoid tip (periferik, armut tipi veya femoral obezite) obezite adını alır. Bu obezite tipi, hiperplazik yani yağ hücre sayısı artışı ile birlikte olan obezitedir.

Android tip obezitede; hipertansiyon, diyabetes mellitus, hipertrigliseridemi, aterosklerotik koroner kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalıklar, gynoid tip obeziteye oranla daha sık rastlanmaktadır (Yılmaz 1999).

Obezite kiloya ve vücut kitle indeksine (VKİ) göre de derecelere ayrılır;

1. Hafif derecede obezite : Ölçülen kilo, ideal kilonun %20'sini aşmıştır, ama %40'ından fazla değildir. Hafif derece şişmanlıkta, VKİ de 27,5'tan fazla ama 30'dan azdır.
2. Orta derecede obezite : Ölçülen kilo, ideal kilonun %40'ından fazla ama %100'ünden azdır. VKİ ise 30'dan fazla fakat 40'ın altındadır.
3. İleri derecede obezite : Bu obeziteye morbit obezite de denmektedir. Ölçülen kilo, ideal kilonun % 100'ünün üzerindedir. VKİ de 40'ın üzerindedir (Yılmaz 1999).

Obezite dereceleri Tablo-1'de gösterilmiştir (Yılmaz 1999).

**Tablo 1.** Obezite dereceleri (Yılmaz 1999).

Obezite dereceleri	RW (Relative Weight)	VKİ (kg/m <sup>2</sup> )
Hafif obezite	% 20-40	27,5-30
Orta obezite	% 40-100	30-40
İleri obezite	> % 100	> 40

$$RW = \frac{\text{Ölçülen kilo} \times 100}{\text{İdeal kilo}}$$

### 2.1.3. Obezitenin Ölçümü ve Tanısı

Şişmanlık vücuttaki yağ miktarı oranının artışı olduğuna göre, bu miktarın ve tüm vücut ağırlığına göre yağ oranının ne derece arttığını göstermek için çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Doğrudan ölçüm (Direkt carcass analiz), ancak kadavrada uygulanabilen bir yöntemdir. Onun için canlılarda dolaylı ölçüm yöntemleri kullanılmaktadır. Vücuttaki yağ oranını ölçen yöntemler arasında klinikte en çok kullanılanlar, boy ve ağırlığa dayanan yöntemler ile deri kıvrım kalınlığıdır (Yılmaz 1999). Klinikte yağ miktarını belirlemek için uygulanan yöntemler Tablo-2'de verilmiştir.

**Tablo 2.** Obezite ölçüm teknikleri (Yılmaz 1999).

<b>I- Doğrudan ölçüm (Direct Carcas Analyse)</b>			
<b>II- Dolaylı ölçümler</b>			
<b>A- İnspeksiyon</b>			
<b>B- Antropometrik ölçümler</b>			
a) Boy ve ağırlık:			
1) Ölçülen kilo > % 20 ideal kilo*			
2) VKİ**> 25 ( Normal değer: 18- 25)			
b) Çevre ve çap ölçümleri: Bel/ kalça oranı (Normal değer: 0.7- 0.85)			
erkek >1, kadında > 0.85			
c) Deri kıvrım kalınlığı(mm):			
	Triseps	Subskapuler	Toplam
	Erkek >23	>22	>45
	Kadın >30	>27	>60
<b>C- İzotop ve kimyasal dilüsyon yöntemi</b>			
a) Vücut suyu			
b) Vücut potasyumu			
<b>D- Vücut yoğunluğu ve volümü</b>			
a) Sualtı tartısı			
b) Plethysmometric yöntem			
c) Dual-photon absorpsiyometre (DPA)			
<b>E- İletkenlik</b>			
a) Total body electrical conductivity (TEBC)			
b) Bioelectric impedance			
<b>F- Görüntüleme yöntemleri</b>			
a) Ultrasonografi (USG)			
b) Bilgisayarlı Tomografi (BT)			
c) Magnetik rezonance görüntüleme (MRI)			
<b>G- Tüm vücut nötron aktivasyon analizi</b>			

\* İdeal kilo= boy- 100- ((boy-150)/ 4)

\*\* VKİ= (Vücut kitle indeksi= Body mass indeks)= kg/ m<sup>2</sup>

### 2.1.3.1. Vücut Yağ Oranı (VYO)

Obezite genel inanın aksine fazla kilolu olmak değil vücuttaki yağ oranının normalden fazla olmasıdır. Kilo artışı, bu yağ doku artışının fiziksel yapıya yansımalarıdır. Normal vücut yapısında kadınlarda daha fazla olmak üzere belli oranda yağ dokusu bulunmaktadır. Vücut kitlesi, yaş ve cinsiyet değişkenleri üzerine geliştirilen bir formül ile VYO yaklaşık olarak belirlenebilir (Ersoy 2007).

$$VYO = 1.2VKİ + 0.23(\text{yaş}) - 10.8(\text{Kadın için } 0 / \text{Erkek için } 1) - 5.4$$

Bu oran kadınlarda ortalama % 20-30, erkeklerde % 12-20 olarak bulunmuştur. Beyaz ırk için yaş gruplarına göre belirlenen normal VYO ve obezite sınırları Tablo-3'de verilmiştir. Pratik olarak obezite; VYO'nun ortalama olarak erkekte % 25, kadında ise % 35'in üzerinde olmasıdır (Ersoy 2007).

**Tablo 3.** Kadın ve erkeklerde VYO ve yaş gruplarına göre obezite kriterleri

Yaş Grubu	20-40	40-60	60-80
Kadın Normal	% 21-33	% 23-34	% 24- 36
Kadın Obezite	> % 39	> % 40	> % 42
Erkek Normal	% 8-20	% 11- 22	% 13- 25
Erkek Obezite	>% 25	> % 28	> % 30

### 2.1.3.2. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

$VKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy}^2 (\text{m}^2)$  formülüyle hesaplanır. Obezitenin yaygın bir halk sağlığı sorunu olduğu göz önünde tutulursa ucuz, kolay uygulanabilir ve doğruluk oranı yüksek bir yöntemin tanı ve takipte kullanılması gerekmektedir. (Ersoy 2007). VKİ, en sık kullanılan ve vücut yağ miktarı ile iyi korele olan bir parametredir (Garrow 1985). Ayrıca doğrudan dansitometreyle ölçülmüş vücut yağı miktarıyla korelasyonu da iyidir (Black 1983). VKİ, yağ miktarının genel bir göstergesi olup, yağ dağılımı hakkında bilgi vermez. Bu nedenle büyüme çağındaki çocuklarda, hamilelerde, sporcularda, yaşlılarda, ödeme seyreden hastalığı olanlarda VKİ kullanılmamalıdır (Ersoy 2007). Erişkinlerde ve çocuklarda VKİ'ne göre obezitenin sınıflandırılması Tablo 4'te verilmiştir.

**Tablo 4.** DSÖ'ye göre yetişkinler ve çocuklar için VKİ ile obezite sınıflaması (Ersoy 2007).

<b>Yetişkinler İçin</b>	<b>Vücut Kitle İndeksi</b>
<b>Zayıf</b>	<b>&lt; 18,5</b>
<b>Normal</b>	<b>18,5–24,9</b>
<b>Kilolu</b>	<b>25,0–29,9</b>
<b>Obezite Sınıf I</b>	<b>30,0–34,9</b>
<b>Obezite Sınıf II</b>	<b>35,0–39,9</b>
<b>Obezite Sınıf III</b>	<b>&gt; 40</b>
<b>Çocuklar İçin (2 yaş üzeri)</b>	<b>Vücut Kitle İndeksi</b>
<b>Boy için normal kilo</b>	<b>10–85 persentil</b>
<b>Kilolu için risk</b>	<b>85–95 persentil</b>
<b>Kilolu</b>	<b>&gt; 95 persentil</b>

### **2.1.3.3. Bel / Kalça oranı**

Vücut yağ dokusunun miktarı kadar dağılımı da önemlidir. Yağın abdominal bölgede ve iç organlarda toplanması; Tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı ile yakın ilişkili olan insülin direncine yol açmaktadır. Yağın ekstremitelerde, gluteofemoral bölgede toplandığı obezitede ise bu hastalıklar için risk daha düşüktür. Bu nedenle obeziteye bağlı riskin değerlendirmesinde Bel / Kalça oranı önemlidir. Erkeklerde 0.95'in, kadınlarda 0.8'in üzerindeki değerler abdominal obezite lehinedir. Bel çevresinin tek başına ölçümü de riskin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm üzerindeki bel çevresi ölçümleri metabolik sendrom için yüksek risk göstergesidir (Ersoy 2007).

Vücut yağını yansıtan bel çevresi ölçümü, omurga hariç kemik yapıların çoğunu ve büyük kas kitlelerini kapsamaz. Kalça çevresi, ayakta trokanter majorisler üzerindeki en geniş çap olarak alınmalıdır. Kalça çevresi, intraabdominal yağ kitlesinden ziyade subkutan yağ ile

daha alkalıdır. Kalça çevresini, kişiler arasında değişkenlik gösteren gluteal kas kitlesi, pelvis boyutu ve yağ miktarı etkiler (Björntorp 2002).

#### **2.1.3.4. Cilt Kalınlığı**

Deri kıvrım kalınlığının özel bir pergel ile ölçümüdür. Bu ölçüm triseps, biceps, subskapular ve suprailiyak bölgelerde cilt altı yağ dokusu hakkında bilgi verir. En çok kullanılan bölgeler olarak; triseps bölgesinden yapılan ölçümlerde erkeklerde 19 mm üzeri, kadınlarda 30 mm üzeri değerler ile subskapular bölgede erkeklerde 22 mm üzeri, kadınlarda 27 mm üzeri değerler obezite lehinedir (Ersoy 2007).

Bu ölçümde bazı teknik zorluklar da mevcuttur. Bunlar kaliperler (çap pergeli) üzerinde oluşturulan basıncın miktarı ve toplam yağ dokusu eşit olmasına rağmen bireyler arasında yağ dağılımındaki farklılıklardır. Yağ dağılımının bazı obezlerde genel, bazılarında da abdominal olması bu yöntemin dezavantajıdır. Ayrıca vücut yağı yaşla birlikte artmakla beraber, deri kıvrım kalınlığı değişmemektedir. Tüm bu muhtemel zorluklara rağmen deri kıvrım kalınlığı ölçümü geniş çaplı çalışmalarda vücut bileşimi hakkında kullanışlı ve diğer yöntemleri destekleyici bilgiler verir (Lohman 1981). Deri kıvrımı kalınlığına bakarak yaş ve cinse göre şişmanlık kararı verilebilecek asgari deri kıvrımı değerleri Tablo 5'te verilmiştir.

**Tablo 5.** Deri kıvrımı kalınlığına bakarak yaş ve cinse göre şişmanlık kararı verilebilecek asgari deri kıvrımı değerleri (ölçümler triseps üzerinden yapılmıştır) (Tüzün 1995).

YAŞ	Şişmanlık İçin En Az Deri Kıvrımı Kalınlığı (mm)		YAŞ	Şişmanlık İçin En Az Deri Kıvrımı Kalınlığı (mm)	
	ERKEK	KADIN		ERKEK	KADIN
5	12	14	18	15	27
6	12	15	19	15	27
7	13	16	20	16	28
8	14	17	21	17	28
9	15	18	22	18	28
10	16	20	23	18	28
11	17	21	24	19	28
12	18	22	25	20	29
13	18	23	26	20	29
14	17	23	27	21	29
15	16	24	28	22	29
16	15	25	29	22	29
17	14	26	30–50	23	30

### 2.1.3.5. Biyoelektrik İmpedans Analizi (BİA)

Elektrolit içeren vücut sıvılarının, akımı ileteceği temeline dayanan bir sistemdir. Dokudan geçirilen düşük voltajlı elektrik akımı ile dokulardaki sıvı kitlesi ters orantılıdır. Yağ dokusunun % 10'u, kas dokusunun ise % 73'ü sudan oluşur. Kişinin hidrasyon durumundan etkilenmekle birlikte tekniğin hata payı % 2'dir. Dört ekstremiteden sadece eller veya sadece ayaklardan ölçüm yapan cihazlar da mevcuttur. Vücut yağ kitlesini ölçmesine rağmen bölgesel yağ birikimi hakkında bilgi vermez (Kopelman 2000).

### **2.1.3.6. Potasyum İzotopu**

Vücut hücre kitlesini değerlendiren bir yöntemdir. Potasyumun % 95'ten fazlası intrasellüler olduğundan potasyum izotopu ile alınan ölçümler, vücut hücre kitlesi için bir indeks oluşturmaktadır. Pahalı ve güç uygulanabilir bir yöntem olmasının yanında yağ dokusu hakkında dolaylı bilgi verir (Kopelman 2000).

### **2.1.3.7. Hidrodansitometre**

Vücut suyunun büyük çoğunluğu yağ dışı kitlede bulunmaktadır. Total vücut suyu bilinirse yağ ve yağ dışı kitle hesaplanabilir. Bu amaçla Deuterium oksid, tritium oksid ve oksijenle işaretlenmiş su kullanılır (Kopelman 2000).

### **2.1.3.8. Dual Enerji X-Işını Absorbsiyometre (DEXA)**

Bu yöntem vücut yağı ve yağsız vücut kitlesinin ölçümü için kullanılır. Farklı dokuların ışınları farklı absorpsiyon veya soğurma güçlerine dayanılarak yapılan ölçümler kemik, kas, yağ kitlesini hesaplamak için kullanılır. Pahalı olması, standardizasyonunun güçlüğü ve 150 kg üzeri olan kişilerde kullanılamaması yöntemin dezavantajlarıdır (Kopelman 2000).

### **2.1.3.9. Toplam Vücut Geçirgenliği (Total Body Electrical Conductivity, TOBEC)**

Sıvı kompartımanı ile yağ dokusunun, elektromanyetik alanda verdiği cevabın farklı olması, vücut yağının ölçümünde bu metodun geliştirilmesini sağlamıştır. Yağsız dokunun, elektrik enerjisini yağ dokusundan daha iyi iletmesi sistemine dayanmaktadır. İçinden 2,5-5 mHz alternatif radyo dalgası geçen uzun ve uniform bir sarmal bobinden ibarettir. İçi boşken ve hasta varken oluşan manyetik alan ölçülerek aralarındaki farktan yağsız doku miktarı hesaplanır. Hızlı sonuç vermesine karşılık malzemelerinin pahalı olması bu metodun kullanımını kısıtlamaktadır (Güzeş 2004).

### **2.1.3.10. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)**

Maliyetleri oldukça yüksek olan bu yöntemler pratikte kullanılmamaktadır. Üç boyutlu ölçüm yaparak vücut yağ kitlesini belirledikleri gibi yağ dağılımı hakkında da bilgi verirler (Kopelman 2000).

## **2.1.4. Obezitenin Epidemiyolojisi**

Obezite, gelişmiş ülkelerin özellikle orta ve az gelirli kesimlerinde, gelişmekte olan ülkelerin ise orta ve üst gelir düzeyindeki kesimlerinde daha sık görülmekle birlikte, tüm dünyada



yaygın olarak ortaya çıkmakta ve sıklığı giderek daha da artmaktadır. Her yaş grubunda görülmekle birlikte orta yaşlarda doruk seviyeye gelir ve 55 yaşından sonra sıklığı azalmaya başlar. (Yılmaz 1999).

Obezite prevalansında etkili olan faktörler; yaş, cins, ırk ve yaşanılan yer olarak sayılabilir. Obezite 20 yaşından 60 yaşına kadar giderek artan oranda oluşur. Obezite, gelişmiş ülkelerde 50-60 yaşlarında, az gelişmiş ülkelerde ise 30-40 yaşlarında daha sık görülmektedir. Kadınlarda daha sık görülür ve bunun en önemli nedenleri arasında gebelikler esnasında alınan kiloların verilemeyişi ve östrojenin yağ dokusunu artırıcı etkisi sayılabilir. Toplumun yemek yeme alışkanlıkları, yaşadıkları iklim ve çevre koşulları da obezite prevalansına etki eder (Yılmaz 1999, Bozbora ve Özarmağan 2002).

Obezite prevalansı, çocukluk çağında ve erişkinlerde benzerdir (Bozbora ve Özarmağan 2002). Bütün dünyada ve özellikle gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı obezitesi hızla artmaktadır (Martorell 2000). Çoğu vakada obezite puberteden sonra gelişmektedir. Çocukluk çağında obez olanların, erişkin döneminde morbidite ve mortalite artışı olmaktadır. 13-15 yaşlar arasını obez olarak geçirenlerin % 50'sinde, erişkin dönemde de obezite devam etmektedir (Klish 1995).

Kadınlarda obezite daha sık görülmekte iken erkeklerde fazla kilolu oranı daha yüksektir. Evlilik sonrası dönemde her iki cinsten de prevalansda artış görülmektedir. Yapılan çalışmalarda son 10 yıl içinde tüm ülkelerde obezite sıklığında % 10-40 oranında artış olduğu görülmüş olup, bu sonuçlar bize bir obezite epidemisi ile karşı karşıya olduğumuzu düşündürmektedir (Yılmaz 1999, Kopelman 2000).

DSÖ verilerine göre, 2015 yılında dünyada 700 milyon civarında obez ve 2,3 milyar civarında da hafif şişman bireye ulaşılabileceği düşünülmektedir. Dünyadaki obezite oranı son 20 yılda genel olarak çok büyük bir tırmanışa geçmiştir. ABD nüfusunun %30'unun VKİ'si 30'un, nüfusun %5'inin ise VKİ'si 40'ın üstündedir. ABD'deki yetişkin kadınların yaklaşık üçte biri obezdir. ABD'de yürütülen National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006 sonuçları, NHANES 1988-1994 sonuçları ile kıyaslandığında, kadınlarda obezite sıklığı %23,4'ten %35,3'e yükselmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010).

Avrupa ülkelerine bakıldığında, Güney Avrupa ülkelerindeki obezite oranı, Kuzey Avrupa ülkelerinden daha yüksektir. Genel olarak, erkeklerde bu oran %10-20, kadınlarda %10-25 arasında değişirken, son on yılda yaklaşık olarak %10-40'luk bir artış görülmüştür.

Özellikle, İngiltere'de 1980'den sonra obezite sıklığındaki artış (erkeklerde %61, kadınlarda %52) oldukça dikkat çekicidir (Apay 2009).

Avrupa'da yetişkinler üzerinde yürütülen çeşitli çalışmalara göre fazla kilolu olma prevalansı erkeklerde % 32-79, kadınlarda ise % 28-78 arasında; obezite prevalansı ise erkeklerde % 5-23, kadınlarda % 7-36 arasında değişmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010).

Son 20 yılda, modern batı ülkelerinde olduğu gibi Türkiye'de de, sosyoekonomik durum ve yiyecek alışkanlıklarının değişmesi ile birlikte obezite oranlarında artış olduğu düşünülmektedir. Türkiye'deki obezite prevalansı gelişmiş batılı ülkelere göre düşüktür (Apay 2009).

Satman ve arkadaşlarının çalışmasında obezite prevalansı kadınlarda %30, erkeklerde %13, genelde ise %22,3 düzeyindedir. Yaş dağılımı incelendiğinde obezite 30'lu yaşlarda artmakta, 45-65 yaşlar arasında pik yapmaktadır. Obezite prevalansı kentsel alanda %23,8 iken kırsal alanda %19,6'dır (Satman 2002).

Hatemi ve arkadaşlarının 23.888 kişiyi tarayarak yaptıkları ve 2002 yılında yayınlanan TOHTA (Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması) çalışmasında Türkiye'de aşırı kiloluluk oranı %41, obezite oranı ise %25,2 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada obezitenin erkeklerde %21.56, kadınlarda ise %36.17 oranında olduğu görülmüştür (Hatemi 2003).

Türkiye Obezite Araştırma Derneği (TOAD) tarafından, 2000-2005 yılları arasında 6 ilde (İstanbul, Konya, Denizli, Gaziantep, Kastamonu ve Kırklareli) 20 yaş üstü 13.878 bireyde yapılan "Türkiye Obezite Profili" çalışmasında bireylerin %30.9'unun  $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ , %39.6'sının (K: %34.5 ; E: %44.8)  $VKİ = 25-30 \text{ kg/m}^2$  ve %29.5'inin (K: % 34.5 ; E: % 21.8)  $VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$  olduğu bulunmuştur. Bu çalışmadaki 7306 birey bel çevresine (santral obezite) göre değerlendirildiğinde kadınlarda bel çevresi ortalaması 79,8 cm, erkeklerde ise 98,5 cm olarak tespit edilmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010).

Ülkemizde 5 yılda bir tekrarlanan, 15-49 yaş grubu kadınların çalışma kapsamına alındığı Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) sonuçları incelendiğinde de obezitenin kadın nüfusta giderek arttığı görülmektedir. Bu araştırma sonuçlarına göre, 15-49 yaş grubu kadınlarda fazla kiloluluk ( $VKİ = 25-29.9 \text{ kg/m}^2$ ) sıklığı 1998, 2003 ve 2008 yılında sırasıyla %33.4, %34.2 ve %34.4, obezite ( $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) sıklığı ise %18.8, %22.7 ve %23.9 olarak bulunmuştur. Görüldüğü gibi kadınlarda obezite sıklığında 10 yılda %5,1'lik artış olmuştur (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010).

Türkiye'de 47 ilde ve 87 noktada 4264 kişi üzerinde yapılan metabolik sendrom araştırması verilerine göre; obezite sıklığı Marmara bölgesinde %37.7, İç Anadolu'da %35.3, Doğu Anadolu'da %35.4, Karadeniz bölgesinde %40.2, Güneydoğu Anadolu'da %31.9, Akdeniz bölgesinde %34.2, Ege bölgesinde %36,6 olarak tespit edilmiş olup genel ortalama %36,2 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada obezite sıklığı kadınlarda %54,8 iken erkeklerde %17,2'dir (Apay 2009).

### **2.1.5. Obezitenin Etyolojisi**

Tüm etiyolojik nedenlerdeki ortak olan nokta, alınan kaloringin gerek duyulan kaloriden fazla olmasıdır. Akılda tutulması gereken önemli bir nokta ise büyüme sürecinde, gebelik ve emzirme döneminde ve bazı hastalıkların seyri esnasında, enerji ihtiyacının artmasıdır. Ayrıca yaşlanmayla birlikte metabolizma yavaşlamakta ve hareketlilik azalmaktadır. Sigara içenlerde nikotin, fazladan bir oksidasyona neden olarak metabolizmayı hızlandırmakta bu da günlük yaklaşık olarak 200 kaloriye karşılık gelmektedir. Bu ve başka nedenlerle de (iştah değişiklikleri gibi) sigara içenlerde obezite daha az görülmekte ve sigarayı bırakanlarda kilo artışı ortaya çıkmaktadır (Yılmaz 1999).

Obezite gelişiminde çocukluk obezitesinin de önemi vardır. Özellikle kızlarda çocukluk obezitesinin daha büyük ölçüde kalıcı olduğu gözlenmektedir. Çocukluk obezitesinin gelişiminde de infant dönemdeki beslenme etkili olmaktadır. Bu dönemdeki diyetin yağ hücrelerini etkilediği, gelecekteki obezite olasılığını arttırdığı şeklinde hipotezler vardır ve erken dönemdeki obezitenin solid gıdalara erken geçme veya az emzirmeyle de ilişkisine dikkat çekilmektedir. Puberte dönemindeki kilo alımları ise daha geçici etkiler yapmaktadır. Bunların dışında birçok metabolik ve hormonal bozukluklar sonucunda da obezite meydana gelebilmektedir (Çöl 1998).

Aşırı ve yanlış beslenmeyle birlikte fiziksel aktivite yetersizliği, obeziteye neden olduğu bilinen çok sayıda faktör içinde en önemli nedenler olarak kabul edilmektedir. Bu faktörlerden başka genetik, çevresel, nörolojik, fizyolojik, biyokimyasal, sosyo-kültürel ve psikolojik pek çok faktör de birbiriyle ilişkili olarak obeziteye neden olmaktadır. Dünya genelinde özellikle çocukluk çağı obezitesindeki artışın sadece genetik yapıdaki değişikliklerle açıklanamayacak derecede fazla olması nedeniyle, obezitenin oluşumunda çevresel faktörlerin rolünün çok önemli bir yere sahip olduğu kabul edilmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010). Obezitenin etiyolojik sınıflaması Tablo 6'da gösterilmiştir (Yılmaz 1999).

**Tablo 6.** Obezitenin etyolojik sınıflaması

<b>1) Genetik obezite</b>
Doğmalık macrosomia adipositas
Laurence-Moon Biedl Sendromu
Hiperosteosis frontalis interna ile birlikte olan obezite
Von Gierke hastalığı ile birlikte olan obezite
Prader-Willi Sendromu
Ailevi hipoglisemi sendromu (alfa hücresi yokluğu)
Rothmund Sendromu
<b>2) Hipotalamik obezite</b>
Adiposo-genital distrofi (Fröhlich Sendromu)
Kleine-Levin Sendromu
<b>3) Endokrin nedenli obezite</b>
İnsulinoma
Cushing Sendromu
Hipotiroidi
Stein-Leventhal Sendromu
Erkek hipogonadizmi
Hipotalamo-hipofizer cücelik
Menopozdan sonra görülen obezite
<b>4) Mutad obezite (Genetik ve çevresel faktörler)</b>
Toplumsal ailevi gelenek ve görenekler
Psişik faktörler
Hareket azlığı
Besin bolluğu ve eğitim eksikliği

Obezitenin oluşmasında başlıca riskler ve riski etkileyen faktörler aşağıda sıralanmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010);

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

Yaygın olarak kullanılan birçok ilacın sık fakat genellikle gözden kaçan bir yan etkisi kilo artışıdır. Duyarlı kişilerdeki kilo artışı klinik olarak anlamlı obeziteyle ve ilişkili komorbiditeleri ile sonuçlanabilir. Birçok hastada kortikosteroidler, trisiklik antidepresanlar ve antipsikotikler, kalıcı ve sorun oluşturan belirgin kilo artışına neden olurlar. Tablo 7'de obeziteye neden olan ilaçlar özetlenmiştir (Björntorp 2002).

**Tablo 7.** Obeziteye neden olan ilaçlar (Björntorp 2002).

<b>Antipsikotikler</b>	Bütün alt grupları
<b>Antidepresanlar</b>	Trisiklik antidepresanlar, Lityum, MAO inhibitörleri
<b>Antikonvülzanlar</b>	Valproik asit, Karbamazepin
<b>Antimigren ve antihistaminikler</b>	Kriptoheptadin, Flunarizin, Pizotifen
<b>Antidiyabetikler</b>	Sülfonüreler, İnsülin preparatları
<b>Glukokortikoidler</b>	Farmakolojik dozları
<b>Beta blokerler</b>	Non spesifik (örnek ; Propranolol)
<b>Seks hormonları</b>	Östrojen (yüksek doz), Megestrol asetat, Tamoksifen
<b>Diğer</b>	Bazı antineoplastik ajanlar

#### **2.1.6. Obezitenin Komplikasyonları**

Obezite, morbidite ve mortalite için başlı başına bir risk faktörüdür. Kardiyovasküler, solunum, endokrin, gastrointestinal sistem gibi birçok sistemde komplikasyonlara neden olmanın yanı sıra psikiyatrik bozukluklara da yol açabilmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010). Ayrıca, bazı kanserlerde predispozan faktörlere katkıda bulunmaktadır. Kilo artışı (özellikle de santral yağlanmada artış), ölüm oranlarında artışa neden olur (Yılmaz 1999). Obeziteye eşlik eden hastalıklar ve obezitenin komplikasyonları Tablo 8’de verilmiştir.

**Tablo 8.** Obeziteye eşlik eden hastalıklar ve obezitenin komplikasyonları (Ersoy 2007).

<b>Kardiyovasküler Sistem</b>	Koroner kalp hastalığı Hipertansiyon ve inme Derin ven trombozu
<b>Solunum Sistemi</b>	Primer alveoler hipoventilasyon Obstrüktif uyku apnesi (OSAS)
<b>Metabolik-Endokrin Sistem</b>	Tip 2 diabetes mellitus İnsülin rezistansı-Metabolik Sendr. Polikistik over sendromu (PCOS)
<b>Gastrointestinal Sistem</b>	Hiatus hernisi ve reflü hastalığı Nonalkolik yağlı karaciğer Safra taşları Kolonorektal kanser
<b>Nörolojik Sistem</b>	Sinir sıkışmaları Siyalji
<b>Kas-İskelet Sistemi</b>	Osteoartrit Düz tabanlık
<b>Ürogenital Sistem</b>	Stres inkontinansı (idrar kaçırma) Fertilitede azalma Gebelik komplikasyonları Üriner taşlar
<b>Meme</b>	Meme kanseri Jinekomasti
<b>Psiko-sosyal</b>	Kendinden memnuniyetsizlik Depresyon Anksiyete

## 2.1.7. Obezitenin Tedavisi

### 2.1.7.1. Obezite Tedavisinde Genel Prensipler

Obezitenin tedavisindeki güçlük, kilo vermenin sağlanmasından sonra bu azaltılmış vücut ağırlığının uzun bir süre korunamamasıdır. Obezlerin tedavisinde hedef sadece kilo kaybı değil, davranış ve yaşam tarzı değişikliği olmalıdır. Başlangıç için vücut ağırlığının %10'unu kaybetmek obezite ile birlikte olan kan basıncı yüksekliği, diyabet, kan lipid yüksekliği ve eklem ağrılarının düzelmesine yarar sağlayacaktır. Bu hedefe ulaşıldıktan sonra yeni bir hedef belirlenebilir (Oranzo 2004, Low 2006).

Obeziteden korunma büyük bir öneme sahip olup obeziteden korunma, çocukluk çağında başlamalıdır. Çocukluk ve adolesan döneminde oluşan obezite, yetişkinlik dönemi obezitesine zemin hazırlamaktadır. Bu nedenle aile, okul ve yaşanılan çevre yeterli ve dengeli beslenmeyle birlikte, fiziksel aktivite konularında bilgilendirilmelidir. Obezite tedavisi, bireyin kararlılığını ile etkin olarak katılımını gerektiren, tedavisi zorunlu, uzun ve süreklilik arzeden bir süreçtir. Obezitenin etyolojisinde pek çok faktörün etkili olması, bu hastalığın önlenmesini ve tedavisini son derece güç ve karmaşık hale getirmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010). Obezitenin tedavisinde asıl önemli nokta; hangi hastanın tedaviye alınacağı ve hangi hastaya hangi tedavi yönteminin seçilmesinin gerekli olduğunun tespitidir. Obezite teşhisi almış ve tedaviye alınacak olan bir hastada, uygulanacak tedavinin başarısı; hastanın tedaviye istekli bir şekilde katılması, tedavinin yalnızca o hastaya has nitelikler içermesi, hastanın bilinçli ve sabırlı olması, hekimiyle iletişimini sürdürmesi ile mümkündür (Yılmaz 1999).

Obezite tedavisinde amaç; gerçekçi bir vücut ağırlığı azalması hedeflenerek, obeziteyle ilişkili morbidite ve mortalite risklerini azaltmak, bireye yeterli ve dengeli beslenme alışkanlığı kazandırmak ve yaşam kalitesini yükseltmektir. Obezite tedavisinde vücut ağırlığının ilk 6 aylık dönemde %10 azalması, obezitenin sebep olduğu sağlık sorunlarının önlenmesinde önemli yarar sağlamaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010).



Obezite tedavisinde kullanılan yöntemler 5 grup altında toplanmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010);

1. Tıbbi beslenme (diyet) tedavisi
2. Egzersiz tedavisi
3. Davranış değişikliği tedavisi
4. İlaç tedavisi
5. Cerrahi tedavi

Obezite tedavisi; hekim, diyetisyen, psikolog ve fizyoterapistten oluşan bir ekip tarafından düzenlenmelidir (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010).

### **2.1.7.2. Obezitede Tıbbi Beslenme (Diyet) Tedavisi**

Diyet tedavisinin atlanarak diğer tedavi yöntemlerine geçiş, obezite tedavisinde başarısızlığa neden olur. Diyet, obezite tedavisinin birinci basamağını oluşturur (Çetinkalp ve Donduran 1999). Obezite tedavisinde bu güne kadar açlık, çok düşük kalorili diyetler ve içeriği değişik düşük kalorili diyetler önerilmiştir. Prensipten olarak 800 kcal/gün altındaki diyetler obezite tedavisinde tercih edilmemelidir (Oranzo 2004, Low 2006).

Tüm diyetlerin uzun dönem başarıları, kişilerin diyeti uygulamamaları ve bırakmaları nedeniyle düşüktür. Diyet planı kişiye özel olmalıdır. Diyet tedavisindeki amaç, enerji alımının azaltılması ve tüm besin gruplarının belli oranlarda alınması olmalıdır (Low 2006).

Obezite diyetinin özelliği, hastanın harcadığından daha az enerji alımını sağlamak şartıyla, enerjisi kısıtlı bir diyet olmasıdır. Kısıtlanacak miktar hastanın durumunun değerlendirilmesinden sonra belirlenir. Ancak burada önemli olan, kısıtlamanın hastada bir komplikasyona neden olmayan, uygulanmasını zorlaştırmayan ve en önemlisi hızlı kilo verilmesini engelleyen düzeyde olmasıdır (Orhan ve Özbey 2002, Kutluay 2003).

Uygulanacak zayıflama diyetleri yeterli ve dengeli beslenme ilkeleri ile uyumlu olmalıdır. Diyette amaç, bireye doğru beslenme alışkanlığı kazandırılması ve bu alışkanlığın sürdürülmesi olmalıdır. Vücut ağırlığı boya göre olması gereken düzeye geldiğinde tekrar kilo alımı engellenmeli ve erişilen ağırlık korunmalıdır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010).

Ege Tıp Endokrinoloji Bilim Dalı'nın benimseyip önerdiği, yıllarca sağlıklı bir şekilde ve rahatça tatbik edilebilir özelliğe sahip, günümüzde sıkça önerilen diyet şekli "Düşük yağ ve karbonhidrat içerikli diyet (800-1200 kcal/gün)" dir. Yeterli miktarda protein, vitamin ve

elektrolit içeren, yağsız, rafine şekerli, unlu gıdanın az olduğu, bol sebze/meyve dolayısıyla lif ve selüloz içermesi diyeti çekici kılan özellikleridir. Bol lif içeren diyetlerin etkili olmasının ardında yatan prensip; kişinin yeterli meyve ve sebze, kepekli ekmek, pirinç ve baklagil (enerji yoğunluğu fazla olmayan besinler) tüketmesi halinde, enerji yoğunluğu fazla olan besinleri tüketmek için iştahının kalmamasına ve böylece hastanın düşük enerjili diyet ile beslenmesine dayanmaktadır. Lifler sindirim kanalında dolgunluk oluşturmasıyla bağırsaklardan emilimi yavaşlatırlar ve diyet tedavisinin ana sorunu olan kabızlığı önlerler. Ayrıca, hastaların diyete uyumunu artırırlar (Çetinkalp ve Donduran 1999, Kopelman 2000).

### **2.1.7.3. Obezitede Egzersiz Tedavisi**

Egzersiz tedavisinin ağırlık kaybına sağladığı etki halen tartışılmakla beraber, fiziksel aktivitenin yağ dokusunu ve karın bölgesindeki yağlanmayı azalttığı, diyet yapıldığında görülebilen kas kütle kayıplarını önlediği kesin olarak kabul edilmektedir. Egzersiz tedavisi ile bireylerin tıbbi beslenme tedavisini destekleyici nitelikte zayıflamalarını ve tekrar ağırlık kazanımlarının önlenmesini sağlamaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010). Diyet ve egzersizi birlikte uygulayan gruplarda yağ kitlesindeki kayıp, sadece diyet uygulayan gruplara göre daha fazla olmaktadır. Fakat yağsız vücut kitlesi korunmuştur. İstirahat metabolizma hızı ve egzersiz kapasitesi yağsız vücut kitlesi ile güçlü korelasyon göstermektedir. Bu nedenle obezite tedavisi sırasında kilo kaybederken, yağsız vücut kitlesinin korunması ya da yağsız vücut kitlesinden kaybın minimumda tutulması önemlidir. Egzersiz, bu yönüyle obezite tedavisini kolaylaştırmaktadır. Bir çok çalışma, fiziksel aktivite seviyesi ile vücut kitlesi arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstermektedir (Özbey 2002).

Obezler genellikle az hareket etme eğilimindedirler. Düşük kalorili diyetlerle birlikte çok ağır egzersiz programlarının uygulanması doğru değildir. Maksimum kalp hızının %60-70' ne ulaşmayı sağlayan bir egzersiz programının haftada 4-5 kez 20-30 dk veya haftada 2-3 kez 45-60 dk uygulanması önerilmektedir. İzotonik egzersiz programları kilo ve yağ dokusu kaybı sağlayabilir. İzometrik egzersiz programları ise kilo kaybı sağlamaktan çok yağsız vücut kitlesini artırır. Ciddi ve düzenli egzersiz programları yağ oksidasyonunu artırır, insülin direncini, serum lipidlerini ve kan basıncını düşürücü etki gösterir (Korugan 2000, Oranzo 2004, Low 2006).

#### 2.1.7.4. Obezitede Davranış Değişikliği Tedavisi

Obezitenin davranış değişikliği tedavisi; obeziteye neden olan yemek yeme ve fiziksel aktivite ile ilgili istenmeyen davranışları, istenen davranışlarla değiştirmek veya istenmeyen davranışları azaltmak, ayrıca istenen davranışları pekiştirerek "yaşam tarzı" haline gelmesini sağlamak amacıyla uygulanan tedavi şeklidir (Aksakal ve Yılmaz 1999, Erge 2003 ).

#### Davranış Değişikliği Tedavisinin Basamakları

**a) Kendi kendini gözleme:** Bireyin, şişmanlığa neden olan davranışlarının farkına varması sağlanır. Yöntemin esası yemek yeme ve egzersizle ilgili davranışların kaydedilmesine dayanır.

**b) Uyaran kontrolü:** Sorun olan davranışa yol açan olaylar zincirini tanımlama ve zincirin erken aşamalarında müdahale için stratejiler geliştirme esasına dayanır. Amaç, yemek yemeyle ilgili dış uyarlardan etkilenmeyi önlemek, uygun yemek yeme davranışı için uyaranları artırmaktır.

**c) Alternatif davranış geliştirme:** Bireyin belirli aktivitelere yönlendirilebilmesidir. Bu amaçla ara öğünlerde ve atıştırma isteğinin duyulduğu dönemlerde yapılmak üzere "yapmaktan hoşlanılan aktiviteler" listesi önceden belirlenir ve en uygunu seçilir.

**d) Pekiştirme, kendi kendini ödüllendirme:** Bu yöntem ağırlık kaybı ve korunmasına yönelik uygun davranışları ödüllendirerek, pekiştirmeyi amaçlar.

**e) Bilişsel yeniden yapılandırma:** Olumlu düşünme imkanı ve motivasyonunu sürdürmek için uygun tutumların gelişmesini sağlar.

**f) Sosyal destek:** Birçok obez birey için aile üyelerinin desteğini artırmak ve yine aile üyelerinden gelen bilinçli veya bilinç dışı olumsuz etkileri azaltmak, zayıflama tedavisi programının başarısında önemli bir faktördür. Eş veya arkadaşların aktif desteğinin sağlanması kesinlikle olumlu etki göstermektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010).

#### 2.1.7.5. Obezitede Farmakolojik (İlaç) Tedavi

Obez hastalarda kendilerini zorlamadan ve kısa sürede kilo verecekleri düşüncesi ile ilaç tedavisine eğilim daha fazladır. Bununla birlikte günümüzde kullanılan ilaçların hiçbiri 'ideal ilaç' değildir. Yan etkileri vardır, etkinlikleri sınırlıdır ve maliyetleri yüksektir. Bu nedenle ilaç tedavisi uygulanacak hastanın seçimi çok önemlidir (Collazo-Clavell 1999).

İlaç tedavisinin başlangıcında, obezitenin getirdiği riskler ve diyet tedavisine alınan yanıt değerlendirilir. Ciddi riskler taşıyor ise diyet ile birlikte ilaç tedavisi veya 3 aylık diyet ve egzersiz programından sonra hedeflenen kilo kaybı sağlanamamışsa ilaç tedavisi uygulanır. Obezite tedavisinde kullanılacak ilaçlardan beklenen, obezite oluşumuna neden olan etyolojiye uygun bir etki göstermesidir. Yani; enerji alımını azaltması veya besinlerin emilimini engellemesi, enerji tüketimini artırması veya enerji kaybı sağlaması, ideal kiloya inince o seviyeyi koruması gerekir. Enerji tüketiminin artırılması ve besinlerin emiliminin engellenmesine yönelik ilaçlar konusunda araştırmalar devam etmektedir. Bu nedenle, günümüzde obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar iştahın azaltılmasına yöneliktir. Halen kullanılan zayıflama ilaçları en iyi etkilerini, besin alımını azaltmak ve fiziksel aktiviteyi arttırmak gibi özgün yaşam tarzı davranışlarını değiştirme planıyla bir araya getirildiklerinde göstermektedir. Etiyopatogenezdeki çeşitlilik nedeniyle günümüzde değişik farmakolojik tedavi hedefleri araştırılmaktadır (Yılmaz 1999, Wadden ve Foster 2000).

İlaçlar yalnız başına etki etmeleri için tasarlanmamıştır. Aksine, bu ilaçlar hastanın zayıflama çabalarını en üst düzeye çıkarmaktadır. Herhangi bir planlı çaba yoksa veya çabalar yetersizse, en üst düzeye çıkartılacak bir durum da yok demektir. Zayıflama ilaçları yaşam tarzı değişikliklerinin yerine değil aksine, onlarla birlikte kullanıma göre reçetelendirilmelidir (Wyatt ve James 2005). Farmakolojik tedavi endikasyonu koymak için ABD’de Mayo Kliniğinin oluşturduğu koşul listesi Tablo 9’da verilmiştir (Collazo-Clavell 1999).

**Tablo 9.** Obezitede mayo kliniğinin ilaç tedavisi endikasyonları (Collazo-Clavell 1999).

1) VKİ $30 \text{ kg/m}^2$ veya $27 \text{ kg/m}^2$ ve birlikte bir veya daha fazla ve kilo vermekle gerilemeyeceği düşünülen komplikasyon varsa,
2) Daha önceki diyet ve egzersizden oluşan konservatif tedaviye cevapsızlık,
3) Hasta farmakoterapiye başlamadan önce 2-4 haftalık diyet ve egzersizdeki ilk değişiklikler denemesini uygulamayı kabul etmeli,
4) Hasta farmakolojik tedavi altında iken diyet, egzersiz ve davranış değişikliği tedavilerini sürdürmeyi kabul etmeli,
5) Hasta takip için periyodik kontrolleri kabul etmeli,
6) Premenapozal kadınlar (çocuk doğurabilecek olanlar) bir gebelik önleme yöntemi seçip kullanmalı,
7) Tedaviye başlarken gebelik ihtimali varsa gebelik testi yapılmalı,
8) Farmakolojik tedavide verilecek ilaç için bir kontrendikasyon olmamalı.

Farmakolojik tedaviye başlamak için yukarıdaki koşulların tümü yerine gelmiş olmalıdır.

#### **2.1.7.5.1. Obezite Tedavisinde Halihazırda Kullanılan İlaçlar**

**Sibutramin:** Günümüzde Amerika'da obezitenin uzun dönem tedavisinde kullanılan önemli bir ilaçtır. Sibutramin, santral sinir sisteminde kan basıncı ve nabız atım hızının yükselmesi ile sonuçlanan gıda alımını azaltıcı ve merkezi sempatik aktiviteyi artırıcı rol oynamaktadır (Altunkaynak 2006). Norepinefrin ve serotoninin geri alınımını önleyerek, beyinde bu hormonların artışına yol açar ve doyma hissini artırır. Bu preparatın dopamin geri alınımını da bir miktar azalttığı görülmüştür. 10 ve 15 mg'lık tabletleri bulunmaktadır. Sabahları, günde tek doz alınması önerilir. Gebelere, 16 yaşından küçükler, 65 yaşın üstündekilere, kan basıncı kontrol altına alınmamış kişilere, kalp yetmezliği ve aritmisi bulunan kişilere verilmemesi önerilmektedir. Ağız kuruluğu, uykusuzluk, baş ağrısı, ağızda madeni tat, kabızlık gibi etkileri görülebilir (Gökcel 2003, Oranzo 2004, Low 2006).

**Orlistat:** Trigliseritlerin emilimi için gerekli olan gastrik ve pankreatik lipazlara bağlanarak inhibe eder ve yağ emilimini azaltır. Başlıca etkisi gastrointestinal kanalda olup çok az miktarda dolaşıma geçer. Sistemik etkisi azdır. Yağ emilimini %30 azaltarak yağdan gelen enerjiyi azaltmış olur. Yağlı defekasyon (steatore), gaita ve gaz inkontinansı (kaçması) gibi yan etkileri olabilir. Uzun süreli kullanımda yağda çözünen vitaminlerin emiliminde bir azalma olabilir (Korugan 2000). Orlistat; kronik malabsorpsiyon sendromu, kolestaz, laktasyon döneminde olanlarda ve bilinen aşırı hassasiyeti olanlarda kontrendikedir. Gebelikte kullanımı tavsiye edilmemektedir. Orlistat, mide ve ince barsaklarda yağ yıkımının olduğu bölgelerde spesifik ve direkt etki gösterir. Orlistat; hafif derecede hipokalorik diyeteye yardımcı olarak VKİ 30 kg/m<sup>2</sup> üzerinde olanlara veya 28 kg/m<sup>2</sup> üzerinde olup ilave risk faktörleri bulunanlara günde 3 defa 120 mg dozunda verilmelidir. İlk 4 haftada en az 2,5 kg kaybedenlere verilmesi önerilmektedir. On iki haftadan sonra en az %5 oranında kilo kaybı sağlanmadıysa, orlistata devam edilmemesi gerekir. Onaylanan maksimum kullanım süresi 2 yıldır. Kısa ve uzun süreli çalışmalarda orlistat, total ve LDL kolesterolü, tek başına kilo kaybından beklenenden daha fazla azaltmaktadır (Tanakol 2003).

#### **2.1.7.5.2. Obezite Tedavisinde Geliştirilmekte Olan Medikal Tedavi Yöntemleri**

**Topiramamat:** Antiepileptik bir ilaçtır. Kullanım endikasyonları arasında obezite bulunmamaktadır. İştah azaltıcı etkisinden dolayı obezitenin tedavisinde deneme

aşamasındadır. Yan etki olarak parestezi şeklinde periferik sinirlerle ilgili yan etkiler ve dikkat azalması görülmüştür (Korugan 2000).

**Rekombinant Leptin (rh-leptin):** Leptin yokluğu, ob/ob farelerde ve insanlarda obeziteye neden olmaktadır. Bu preparatın mutlak kullanım endikasyonu leptin yokluğudur. Parenteral kullanılması gereken bir preparattır. Obezitede uzun süre kullanımda etkinliği ve yan etkileri iyi belirlenmiş değildir (Korugan 2000).

**Rimonabant:** Beyinde bulunan endo-kannabinoid sistem üzerine etkilidir. Kannabinoid CB1 reseptör antagonistidir. Bu ilacın, özellikle yağdan zengin yiyeceklerin tüketiminde azalmaya neden olduğu saptanmıştır. Rimonabantın metabolik sendromlu hastalarda ilk seçenek ilaç olabileceği iddia edilmektedir. Bu ilaçla ilgili çalışmalar devam etmektedir (Korugan 2000).

**PPAR- $\delta$  Agonistleri:** PPAR- $\delta$  (delta) gen transkripsiyonunun artırıldığı farelerde yüksek kalorili diyetle rağmen kilo artışının kontrollere göre üçte bir oranında olduğu gözlenmiş ve yine metabolik parametrelerde meydana gelen olumlu değişiklikler de göz önünde tutularak bu reseptörleri direkt uyaran ilaç çalışmalarına ağırlık verilmiştir (Korugan 2000, Orhan 2001).

**Nöropeptid Y Antagonistleri:** Nöropeptid Y gıda alımını uyaran en güçlü peptidlerden biridir. NPY5 reseptörleri üzerinden etki göstermektedir. İştahı azaltıcı etkisinden yararlanılmak üzere NPY antagonisti ilaçlar geliştirilmektedir (Korugan 2000, Orhan 2001).

**Kolesistokinin:** Hayvanlarda ve insanlarda gıda alımını azalttığı gösterilmiştir. Peptid analogları geliştirilmiş ancak klinik kullanıma henüz girmemiştir (Korugan 2000, Orhan 2001).

**Glukagon Like Peptide-1 (GLP-1):** Pankreatik glukagon, gıda alımında doza bağımlı azalmaya neden olmaktadır. GLP-1'in de gıda alımını azalttığı gösterilmekle birlikte obezitede henüz klinik kullanımı yoktur (Korugan 2000, Orhan 2001).

#### **2.1.7.6. Obezitede Cerrahi Tedavi**

Obezitede cerrahi yaklaşım temelde ikiye ayrılır; bariyatrik cerrahi ve rekonstrüktif cerrahi. Bariyatrik cerrahi, besinlerle alınan enerjinin azaltılmasına yönelik olup hedef besinlerin gastrointestinal sistemde emilimini azaltmaktır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010).

Rekonstrüktif cerrahide ise amaç; vücudun çeşitli bölgelerinde lokalize olmuş mevcut yağ dokularının uzaklaştırılmasıdır. Eğer hasta obezite tedavisinin gereklerini yerine getirmese yağ birikimi tekrar gerçekleşmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı 2010).

Obezitede cerrahi girişimlerin genel olarak VKİ 40 kg/m<sup>2</sup> üzerindeki hastalara uygulanması önerilmektedir. Bu yöntemler arasında intestinal bypass, parsiyel biliopankreatik bypass, gastroplasti, ayarlanabilir silikon mide bandı takılması, laparoskopik gastrik bant uygulaması, daha az invaziv olan ve endoskopik olarak uygulanan bir yöntem olarak gastrik balon uygulaması sayılabilir. Bu yöntemler ile midede oluşturulan 30-60 ml kapasitesindeki bir bölüm ile gastrointestinal sistemin devamlılığı sağlanır ve erken doyma hissi nedeniyle gıda alımı kısıtlanır (Oranzo 2004, Low 2006, Lau 2007). Obezitede cerrahi tedavi endikasyonları Tablo 10'da verilmiştir (Korugan 2000).

**Tablo 10.** Obezitede cerrahi tedavi endikasyonları (Korugan 2000).

1 ) 16- 65 yaş arası olanlar
2 ) VKİ> 40 kg/ m <sup>2</sup> olanlar
3 ) VKİ>35 kg/m <sup>2</sup> olan ve obeziteye bağlı komplikasyonların (diyabet, uyku apne sendromu, kalp yetersizliği gibi) geliştiği hastalar
4 ) Kabul edilebilir operasyon riski
5 ) Hastanın alkol kullanımı yada ilaç bağımlılığı öyküsünün olmaması
6 ) Hastanın uygulanacak cerrahi girişimi kabul etmesi ve uyumlu olması

## 2.2.FORSKOLİN

Forskolin, Coleus Forscohlil (CF) bitkisinin köklerinden elde edilen bir bitki ekstresidir. Anavatanı Hindistan olup Burma, Tayland gibi subtropikal bölgelerde de yetişmektedir (Godard 2005). Hindistanda uzun yıllardır alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Forskolinin tedavi edici özellikleri ana kaynağı olan CF'nin modern tıptaki önemini ortaya çıkarmaktadır (Kavitha 2010).



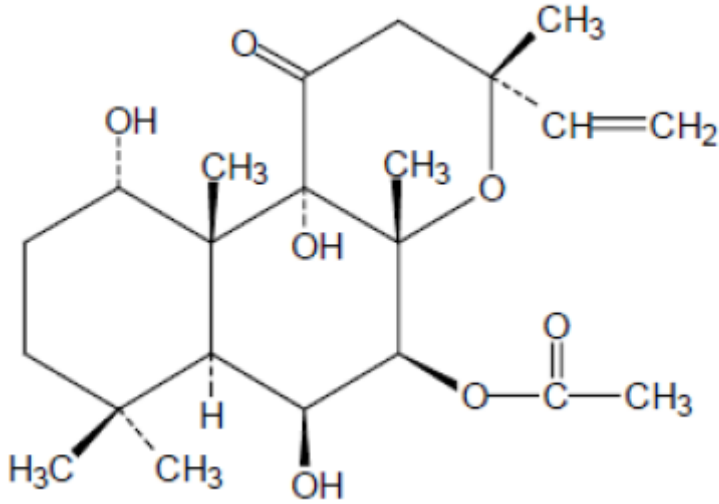
**Şekil 1.** Forskolin bitkisi (<http://www.sssbiotic.com/product/ColeusForskolii.asp>)

Coleus'un 150 tane alt tipi mevcuttur. Coleus alt tiplerinden olan *C.forscolii*, *amboinicus*, *blumei*, *malabaricus* ve *scutellaroides* dizanteri ve sindirim sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılmıştır. Geleneksel olarak kalp hastalıkları, barsak spazmı, astım ve bronşit gibi solunum yolları hastalıkları, uykusuzluk, konvülzyon, barsak hastalıkları, yanık, kabızlık, epilepsi ve anjina tedavisinde kullanılmaktadır. Hardal ile birleştirilerek egzema ve cilt enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. CF, esansiyel yağ içeriği ve keskin kokusundan dolayı baharat olarak da kullanılmaktadır. Ayrıca, hem tatlandırıcı hem de antimikrobiyal olduğu için gıda katkı maddesi olarak kullanılmaktadır (Kavitha 2010).

### **2.2.1. Forskolinin Yapısı ve Kimyasal Özellikleri**

Forskolinin kimyasal yapısı Şekil-2' de verilmiştir.





**Şekil 2.** Forskolinin kimyasal formülü; 7-beta-acetoxy-8,13-epoxy-1- alpha, 6-beta, 9- alpha-trihydroxyabd-14-en-11-one (Pinto 2008).

Molekül formülü : C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub>

Molekül ağırlığı : 410,5 g/mol

Forskolin, memeli hücre zarındaki adenilat siklaz (AC) izoformlarına bağlanarak aktive eder ve cAMP'yi artırır. AC izoformları 9 tane olup dokulardan farklı şekilde eksprese edilmektedir. Bunlardan ilk 8 tanesi forskolin tarafından aktive edilmektedir. Forskolinin 8 tane analogunun AC 1, 2 ve 5 üzerindeki etkisi araştırılmış ve forskolinin AC 1'e yüksek affinite gösterdiği tespit edilmiştir (Pinto 2008). Forskolin, 1. karbon pozisyonunda hidroksil (OH) grubu bulunmadığında AC'yi aktive edemez. Çünkü forskolinin 1. karbon pozisyonundaki hidroksil (OH) grubu, AC'nin 1. karbon pozisyonunda bulunan katalitik subünitesindeki hidrojen (H) grubu ile birleşir (Pinto 2009).

1980 yılında yapılan çalışmalarda forskolinin sadece *Coleus Forschlii* bitkisinde bulunduğu ve diğer alt tiplerinde bulunmadığı tespit edilmiştir. 6-deoksi-deasetil-7-metil amino karbon forskolinin (HLI-568) potansiyel bir antiglokoma ajanı , 6-3-dimetil aminopropil forskolin hidrokloridinin (NLH-477) ise potansiyel bir kardiyotonik olduğu tespit edilmiştir. (Kavitha 2010).

### 2.2.2. Forskolinin Etki Mekanizması

Forskolin ilk olarak 1980'li yılların başında vazodilatör etkisinden dolayı kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde denenmiş ve adenilat siklaz aktivitesini artırdığı görülmüştür. Forskolin, cAMP stimülasyonu ile hormon duyarlı lipaz aktivasyonunu ve böylece trigliserid depolarını mobilize ederek serbest yağ asiti salınımını sağlamaktadır. Forskolinden önce  $\alpha$  ve  $\beta$  adrenerjik bazı ajanlar (efedrin vs) gibi kilo kaybı için kullanılmış olup, forskolinin bu ajanlardan önemli farkı adrenerjik reseptörlerle ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ) etkileşime girmemesidir. Böylece, forskolinin sempatomimetik ajan olmadığı ve vazodilatör etkisinden dolayı kan basıncını azalttığı görülmüştür. Adrenerjik ajan olmadığı için, AC aktivasyonu ve cAMP birikimi ile lipolitik etki yapar. Dolayısıyla lipolitik etkisinde azalma olmaz ve uzun süre kullanılabilir (Godard 2005).

Gonadotropin salıcı hormon (GnRH), hipotalamusdan salgılanmakta olup ön hipofizden pulsatil olarak FSH ve LH salınımını sağlar. LH, leyding hücrelerinde testosteron üretimi ve salınımını kontrol ederken FSH, spermatogenezi kontrol eder. LH, leyding hücrelerindeki etkisini cAMP üzerinden yapar. Dolayısı ile, forskolin aracılıklı cAMP artışı sonucu LH etkisi güçlenir, böylece testosteron salınımı ve yağsız vücut kitlesinde artış sağlanır. Forskolin, adipoz dokudan yağ salınımını artırarak termogenez ve bazal metabolik hızda artış sağlar (Godard 2005).

Forskolin; egzema, astım, psöriasis, kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon tedavisinde kullanılmıştır. Bu hastalıkların ortaya çıkmasında intrasellüler cAMP düzeyinin düşük olmasının önemli bir faktör olduğu bilinmektedir (Kavitha 2010).

Forskolin cAMP üzerinden lipolizi sağlarken, aynı zamanda tiroid hormon üretimini ve salınımını artırarak yağ depolanmasını engellemektedir (Ahmad 2008). Forskolin cAMP üzerinden bazofil ile mast hücrelerinin degranülasyonunu ve histamin salınımını engellemektedir. Ayrıca intraoküler (göz içi) basıncı azaltır ve trombosit agregasyonunu inhibe eder (Kavitha 2010).

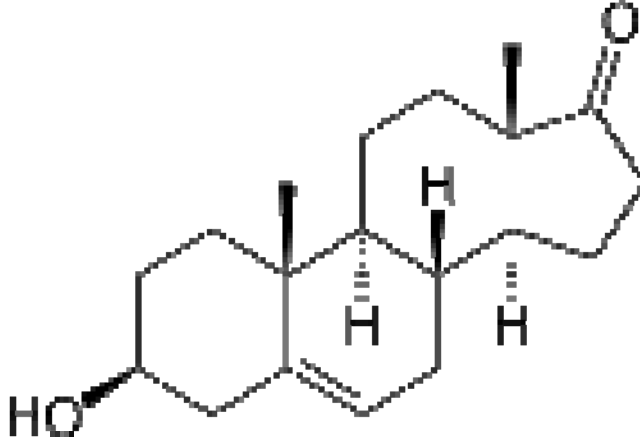
### 2.2.3. Forskolinin Yan Etkileri

Yapılan çalışmalarda Forskolin ekstresinin oral kullanımı sonucu önemli bir klinik yan etkiye rastlanılmamıştır (Henderson 2005). Mide asit salınımını artırdığı için mide ülseri olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir (Kavitha 2010).

## 2.3. DEHİDROEPIANDROSTERON (DHEA)

### 2.3.1. DHEA'nın Yapısı, Sentezi ve Taşınması

DHEA'nın kimyasal yapısı Şekil-3' te verilmiştir.



**Şekil 3.** DHEA'nın kimyasal formülü; 3-hidroksi-10,13-dimetil-1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16-dodesahidrosiklopentafenantren-17-one (Mo 2006)

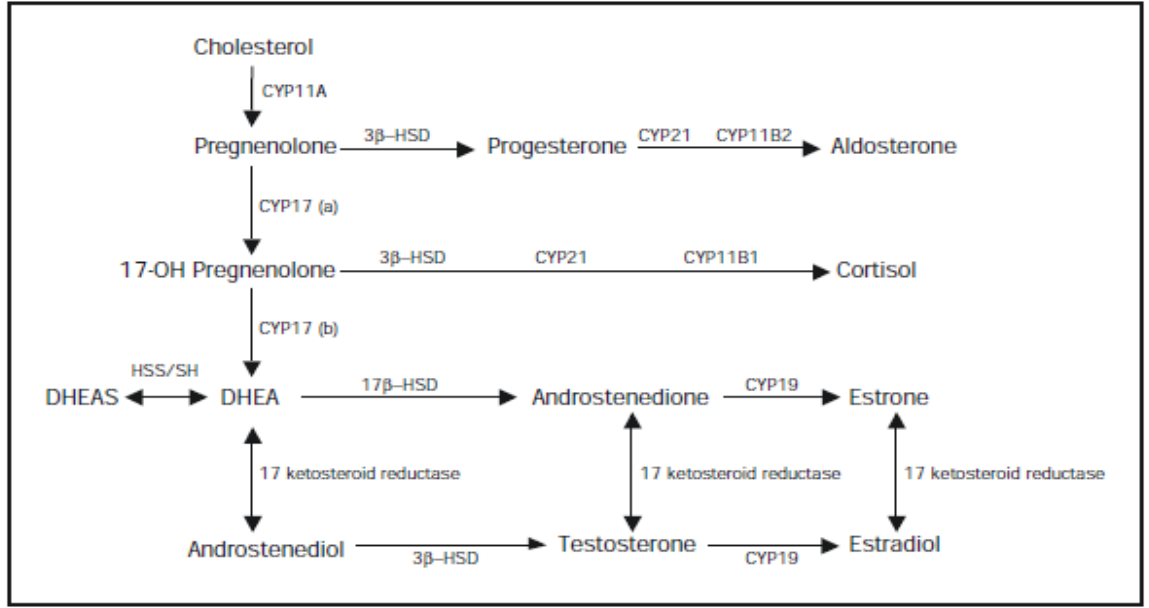
Molekül formülü :  $C_{19}H_{28}O_2$

Molekül ağırlığı : 288,4 g/mol

DHEA ve DHEA-Sülfat (DHEA-S) böbreküstü bezi korteksindeki zona retikularisinden salgılanan 19 karbonlu (C19) iki steroid hormondurlar. Bu hormonlar tüm C19 steroidlerinde olduğu gibi kolesterol metabolizması ürünü olup adrenal korteksin mitokondri iç zarı üzerinde bulunan ve son derece aktif olan CYP11A (sitokrom p-450) tarafından endojen olarak üretilirler. İnsanlarda; DHEA ve DHEA-S, kanda en bol bulunan steroid hormonlardır (Perrini 2005).

Rolleri tam olarak aydınlatılamamıştır. DHEA-S, her dokuda kolayca DHEA'ya dönüştürülür. Dolayısı ile DHEA-S, DHEA için bir rezervuar (öncül) olarak hizmet etmektedir. DHEA, testosteron ve östrojenlerin öncül maddeleri; 17-OH (hidroksi) pregnenolon'dur. Sitokrom p-450 tarafından katalize edilen bir reaksiyon ile 17 $\alpha$ -OH-progesteron aldolaz enzimi etkisiyle 17-OH-pregnenolondan seks steroid hormonları sentezlenmektedir (Dhatariya ve Nair 2003). 17 $\alpha$ -OH-progesteron aldolaz enziminin aktivitesindeki azalma, DHEA ve testosteron düzeylerinde azalmaya yol açar. DHEA'nın

salınımında sirkadiyen bir ritim vardır ve bu ritim kortikotropin (ACTH) sekresyonuna bağlıdır. Steroid yapılu hormonların sentez yolları Şekil-4'te verilmiştir.



Şekil 4. Steroid yapılu hormonların sentez yolları (Dhatariya ve Nair 2003)

CYP11A → 20,22 hidroksilaz, 20,22 desmolaz

CYP11B1 → 11β hidroksilaz

CYP11B2 → 11β hidroksilaz, 18-hidroksilaz ve 18-oksidad

CYP17 (a) → 17α hidroksilaz

CYP17 (b) → 17α-OH-progesteron aldolaz

CYP19 → Aromataz

CYP21 → 21-hidroksilaz

DHEA → Dehidroepiandrosteron

DHEAS → DHEA-sülfat

3β-HSD → 3β-hidroksi-steroid dehidrogenaz

17β-HSD → 17β-hidroksi-steroid dehidrogenaz

HSS → 3β-hidroksi-steroid sülfotransferaz

SH → Sülfhidrolaz

DHEA ve DHEA-S, büyük miktarlarda üretilen seks steroidlerinin adrenal öncülleridirler. Aktif form olan DHEA, periferel dokularda intrakrin (hormonun salınmadan aynı hücre içinde etkisini gösterme tarzı) bir etki oluşturur. Hem DHEA, hem de DHEA-S plazmada albümine bağlı olmalarına rağmen, DHEA-S daha sıkıca bağlanır. DHEA-S, seks hormon bağlayıcı globüline (SHBG) bağlı değildir. DHEA'nın yarılanma ömrü 1-3 saat arasında olup dolaşımdan hızla temizlenirken, DHEA-S'nin 10-20 saatlik bir yarılanma ömrü olup daha yavaş bir hızla plazmadan temizlenir (Dhatariya ve Nair 2003).

### **2.3.2. DHEA'nın Etki Mekanizması**

DHEA'nın üç etki mekanizması olduğu gösterilmiştir. Bunlar; DHEA'nın testosteron ve östradiolün (E2) öncülü olması, DHEA'nın nörotransmitter reseptörleri ile spesifik etkileşim üzerinden nöronal eksitabilite yapan bir nörosteroid olması ve Ca-K kanal aktivatörü olmasıdır (Legrain 2003).

DHEA, periferel hedef dokulardaki etkilerini; ya dolaylı olarak androjen, östrojen veya her ikisine birden dönüşerek, ya da direkt bir steroid hormon olarak nükleer reseptörünü etkileyerek gösterir. İnsanlarda DHEA sekresyonu yaşam boyu değişiklik gösterir (Perrini 2005).

DHEA düzeyi doğumda yüksektir, ancak birkaç ay içinde hızla düşer. Düzeyleri 8-10 yaşındaki çocuklarda artmaya başlar. 2.dekatin (10-20 yaş arası) ortasında veya sonunda pik yapar. 80 yaşından sonra her dekatta DHEA seviyesi %10 oranında azalır. Serum DHEA konsantrasyonu cinsiyet, etnik köken ve çevresel faktörlerle de değişiklik gösterir. (Hernandez-Morante 2006).

DHEA ve DHEA-S, genellikle zayıf androjenler olarak adlandırılırlar. Bu nedenle DHEA ve DHEA-S'nin intrinsik androjenik aktivitesi çok azdır veya hiç yoktur. Ancak, bu iki hormon androstenedion'a dönüşüp karaciğer ve diğer hedef dokulara östrojen ve androjenlerden daha güçlü etki yaparlar. Bu dönüşümler; 3 $\beta$ -hidroksi-steroid dehidrogenaz, 17 $\beta$ -hidroksi-steroid dehidrogenaz, 5 $\alpha$ -redüktaz ve aromataz gibi steroidojenik metabolik enzimlerin doku aktivitelerine bağlıdır (Dhatariya ve Nair 2003, Traish 2011).

Bu güne kadar yapılan çalışmalarda, yaşlılık, immün yetmezlik, obezite, sistemik lupus eritematosus (SLE), demans, romatoid artrit, diyabet ve kanser gibi çeşitli hastalıkların DHEA düzeyinde değişikliğe yol açtığı bulunmuştur (Legrain 2003, Perrini 2005).

DHEA ve DHEA-S'nin ikisi de bağımsız olarak beyinde üretilmekte olup, bu sentez adrenal DHEA sekresyonunu kontrol eden faktörlerden etkilenmemektedir. Pregnenolonun, DHEA'nın prekürsörü olduğu bilinmektedir fakat pregnenolonun nöral dokuda nasıl üretildiği bilinmemektedir. DHEA, major inhibitör nörotransmitter olan  $\gamma$ -aminobütirik asit (GABA) reseptörleri üzerinde antagonist rol oynamaktadır. DHEA'nın ratlara verildiğinde hipotalamik serotonin düzeyini artırdığı bulunmuştur. DHEA tedavisinin endojen opioid olan  $\beta$  endorfin düzeyini artırdığı ve bununla beraber iyilik halinde de bir artış olduğu bulunmuştur. İnsanlarda yapılan uzun süreli epidemiyolojik çalışmalarda yaşlı kadınlardaki duygu-durum halinin DHEA ile korelasyon gösterdiği ve depresyonda DHEA düzeyinin düşük olduğu bulunmuştur (Perrini 2005).

Cinsiyet hormonlarının her iki cinstede ruhsal durum üzerinde önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir. Bu hormonların seviyesinin yaşlanmayla birlikte azalmasından ve buna paralel olarak da zihinsel fonksiyonlarda bozulma meydana gelmesinden dolayı DHEA replasman tedavisinin yararlı olacağı düşünülmektedir (Dhatariya ve Nair 2003).

DHEA'nın sıçan ve farelerdeki uygulaması visseral yağ birikimini azaltır, diyetle indüklenen obezite ve Tip 2 diyabet modelindeki insülin direncini iyileştirir. Buna ilave olarak, DHEA'nın nitrit oksit (NO) sentezini arttırarak endotel fonksiyonunu iyileştirme kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir (Perrini 2005).

Aşırı kilo ve santral obezite ile plazma DHEA ve DHEA-S düzeyleri arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Nitekim çeşitli klinik çalışmalar DHEA tedavisinin vücut yağını azalttığını ve yağsız vücut kitlesini artırdığını göstermiştir (Hernandez-Morante 2006).

Abdominal yağ birikimi yaşla birlikte artar. Abdominal obezite artışının insülin rezistansı, diyabet ve ateroskleroz gelişiminde risk artışına sebep olduğunu gösteren birçok kanıt vardır. Yetersiz egzersiz ve aşırı beslenmeye ek olarak, hormonal/metabolik değişiklikler genellikle orta ve ileri yaşta ortaya çıkan abdominal yağlanma artışına katkıda bulunmaktadır. Böyle bir değişiklik adrenal hormon (DHEA) üretimini de düşürür (Villareal ve Holloszy 2004).

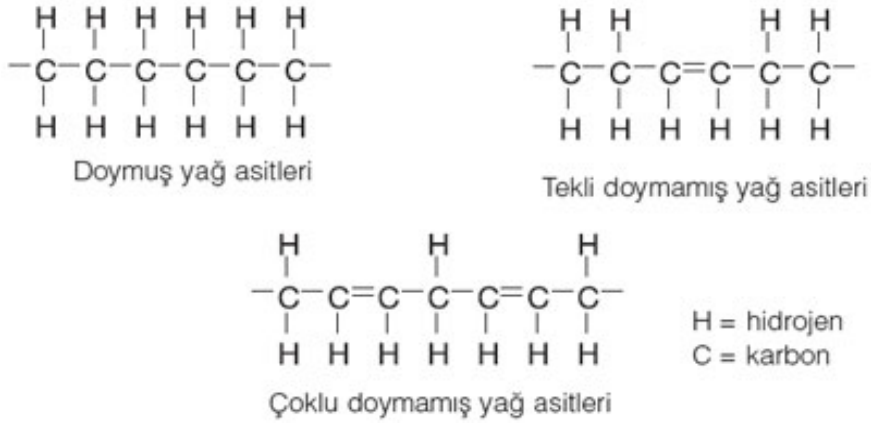
## 2.4. SERBEST YAĞ ASİTLERİ (SYA)

Yağ asitleri, polar bir karboksil grup bağlanmış ve nonpolar bir hidrokarbon zinciri içeren amfipatik bileşiklerdir. Yağ asitleri doğal membranların çok önemli yapısal elemanları olup membranların büyük kısmını oluştururlar. Doymuş ve doymamış yağ asitlerinin her ikisi de fosfolipit moleküllerinin yapısında bulunurlar. Büyük yağ asitleri, fosfolipit veya kolesterol esteri setezinde kullanıldığı halde, küçük yağ asitleri (esterleşmemiş ve serbest) membran yapısında bulunurlar. Membran yapısında % 3-10 arasında serbest yağ asiti bulunur (Mattes 2005, Hac-Wydro 2007).

Yağ asitlerindeki çift bağların stereoizomerik konfigürasyonu, pozisyonu ve doymamışlığın derecesi yağ asit oksidasyonunun oranını etkileyebilir. Uzun zincirli yağ asitleri daha yavaş okside olurken, doymamış yağ asitleri de doymuş yağ asitlerinden daha hızlı okside olurlar. Doymuş yağ asitlerinin oksidasyonu karbon zinciri uzunluğundaki artışa paralel olarak azalır (De Lany 2000).

Yağ asitlerinin metabolik enerji kaynağı olduğu, hücre homeostazisinde önemli rol aldığı, insan immün sistemini etkilediği ve bazılarının antimikrobiyal (araşidonik asit türevleri) ve antikanser (konjuge linoleik asit) aktivite gösterdiği savunulmaktadır (Mattes 2005, Hac-Wydro 2007, Innis 2007).

Doğal yağlarda bulunan yağ asitleri genelde düz zincir türevleri olup doymuş (saturated fatty acids-SFA) ve doymamış (unsaturated fatty acids-UFA) yağ asitleri olmak üzere 2 şekilde sınıflandırılır. Doymamış yağ asitleri de kendi içinde tekli doymamış yağ asitleri (monounsaturated fatty acids-MUFA) ve çoklu doymamış yağ asitleri (polyunsaturated fatty acids-PUFA) olarak 2'ye ayrılır. (Karaca 2007). Doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asiti Şekil 5'te gösterilmiştir.



**Şekil 5.** Doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asiti  
([http://www.saglikpark.com/yazdir/vucut\\_icin\\_onem\\_tasiyan\\_yaglar.htm](http://www.saglikpark.com/yazdir/vucut_icin_onem_tasiyan_yaglar.htm))

#### 2.4.1. Doymuş Yağ Asitleri

Karbon-karbon atomları arasında (-C-C-) tek bir kovalent bağdan oluşan ve oda sıcaklığında genelde katı olan yağ asitleri doymuş yağ asitleri olarak adlandırılırlar. Bu yağ asitlerince zengin olan yağlara da doymuş yağlar denir. Laurik asit (C12:0), miristik asit (C14:0), palmitik asit (C16:0), stearik asit (C18:0), araşidik asit (C20:0) ve behenik asit (C22:0) bitkisel yağlarda bulunan en önemli doymuş yağ asitleridirler. Özellikle palmitik ve stearik asit bitkisel yağlarda en yaygın bulunan doymuş yağ asitleridirler. Doymuş yağ asitleri insan vücudunda sentez edilirler. Diyetle hiç yağ alınmasa bile bu tip yağ asitleri karbonhidrat metabolizması sonucu oluşan moleküllerden sentezlenebilirler (Karaca 2007). Bazı doymuş yağ asitlerinin kimyasal ve açık formülleri Tablo-11’de gösterilmiştir.



**Tablo 11.** Bazı doymuş yağ asitlerinin kimyasal ve açık formülleri

(<http://www.frmsu.net/fizik-kimya/113975-yaglar-yag-asitleri-yaglarin-tanimi-yaglarin-onemi-doymus-yag-asitleri-doymamis-yag.html>)

<i>Yağ Asidi</i>	<i>K. Formül</i>	<i>A. Formül</i>
<i>Asetik Asit</i>	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> COOH
<i>Propiyonik Asit</i>	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COOH
<i>Bütirik Asit</i>	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> (CH) <sub>2</sub> COOH
<i>Kaproik Asit</i>	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COOH
<i>Kaprilik Asit</i>	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COOH
<i>Kaprik Asit</i>	C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> COOH
<i>Laurik Asit</i>	C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> COOH
<i>Miristik Asit</i>	C <sub>14</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> COOH
<i>Palmitik Asit</i>	C <sub>16</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH
<i>Stearik Asit</i>	C <sub>18</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH

Yapılan çalışmalar doymuş yağ asitlerinin kan lipit düzeyleri üzerine farklı etkileri olduğunu göstermektedir. Doymuş yağ asitleri koroner arter hastalıkları için risk faktörüdürler. Diyetle doymuş yağ asitlerinin fazlalığı ve doymamış yağ asitlerinin azlığı yüksek kan kolesterol düzeyine neden olmaktadır. Özellikle doymuş yağ asitlerinden 12-16 karbon atomlu olanlar, LDL-kolesterol ve total kolesterolü artırma eğilimindedirler. Doymuş yağ asitlerinin diyetle ana kaynağı, kırmızı etin fazla tüketimi ve günlük doymuş yağ tüketiminin fazla olmasıdır. Bütün uzun zincirli yağ asitleri (12C, 14C, 16C, 18C), orta (8C, 10C) ve kısa zincirli yağ asitlerine göre total, LDL ve HDL kolesterol konsantrasyonunu daha fazla artırmaktadırlar. Bununla birlikte doymuş yağ asitlerinden stearik asitin, diğer doymuş yağ asitlerinin (palmitik asit, miristik asit) aksine plazma kolesterol düzeylerini azalttığı da ifade edilmektedir (Hu 2001, Hac-Wydro 2007).

#### 2.4.2. Doymamış Yağ Asitleri

Karbon zinciri üzerinde çeşitli konumlarda, karbon-karbon atomları arasında (-C-C-) bir veya daha fazla kovalent çift bağ içeren yağ asitleri, doymamış yağ asitleri olarak isimlendirilirler. Bu yağ asitlerince zengin olan yağlara da doymamış yağlar denir. Palmitoleik asit (C16:1), oleik asit (C18:1), linoleik asit (C18:2), alfa-linolenik asit (C18:3), araşidonik asit (C20:4),

eikosapentaenoik asit (C20:5) bitkisel yağlarda bulunan en önemli doymamış yağ asitleridirler. Oleik asit omega 9 yağ asiti, linoleik asit ve araşidonik asit omega 6 yağ asitleri, alfa-linolenik asit ve eikosapentaenoik asit omega 3 yağ asitleri olarak bilinir. Yapılarındaki çift bağlar nedeniyle doymamış yağ asitleri, doymuş yağ asitlerine göre daha reaktiftirler. Bu reaktivite, yağ asidi zincirindeki çift bağ sayısına göre artmaktadır. Doymamış yağ asitleri oda sıcaklığında sıvı haldedirler ve büyük çoğunluğu bitkisel kaynaklıdır (Karaca 2007). Bazı doymamış yağ asitlerinin kimyasal ve açık formülleri Tablo-12’de gösterilmiştir.

**Tablo 12.** Bazı doymamış yağ asitlerinin kimyasal ve açık formülleri

(<http://www.frmsu.net/fizik-kimya/113975-yaglar-yag-asitleri-yaglarin-tanimi-yaglarin-onemi-doymus-yag-asitleri-doymamis-yag.html>)

Yağ Asidi	K. Formül	A. Formül
Palmitoleik Asit	$C_{16}H_{30}$ $O_2$	$CH_3(CH_2)_5CH=CH(CH_2)_7COOH$
Oleik Asit	$C_{18}H_{34}$ $O_2$	$CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7COOH$
Linoleik Asit	$C_{18}H_{32}$ $O_2$	$CH_3(CH_2)_4CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_7COOH$
Alfa ? Linolenik Asit	$C_{18}H_{30}$ $O_2$	$CH_3CH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_7COOH$
Araşidonik Asit	$C_{20}H_{32}$ $O_2$	$CH_3(CH_2)_4CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_3COOH$

Doymamış yağ asitleri, antiaritmik ajan gibi hareket edip kardiyovasküler hastalık riskini azaltırlar. Diyetteki doymuş yağ asitlerinin yerine linoleik asitten zengin bitkisel yağlarının geçmesi, kolesterol düzeyinde düşüşe yol açmaktadır. Poliansatüre yağ asitlerinin kardiyovasküler rahatsızlıkları baskıladığı, lipid profilini düzenlediği bildirilmektedir. Oleik asitten zengin zeytin yağı ile beslenen Akdeniz popülasyonunda kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranı oldukça düşüktür (Hu 2001).

## **2.5. LİPOPROTEİN LİPAZ (EC 3.1.1.34)**

### **2.5.1. Lipoprotein Lipazın Yapısı ve Sentezi**

Lipoprotein lipazın (LPL) olgun hali 448 amino asit uzunluğundadır. Kütlesinin yaklaşık %12'si karbonhidratlardan oluşur. Proteinin belli bölgeleri, apolipoprotein C-II (Apo CII)'ye ve heparine bağlanır. LPL'nin farklı dokularda farklı izozimleri vardır. LPL'nin sentezlendiği başlıca dokular; yağ dokusu, düz kas, miyokard ve süt bezleridir. Daha düşük düzeyde makrofajlar, adrenal bezler, overler, bazı sinir hücreleri, aort, dalak, testisler, akciğer ve böbrekte üretilir. Fetal karaciğerde de bulunur ama doğum sonrasında karaciğerdeki üretimi son bulur.

Adipositlerdeki biçimi insülin tarafından aktive olur ama kas ve miyokarddaki biçimi aktive olmaz. İnsülin, adipositlerdeki LPL sentezini ve enzimin kapiller endotele yerleşimini hızlandırır. Fizyolojik şartlarda LPL enzim aktivitesini etkileyen düzenleyici faktörler arasında; katekolaminler, büyüme hormonu, glukokortikoidler, insülin, östrojen, prolaktin, paratiroid hormon, retinoik asit, tiroksin ve vitamin D<sub>3</sub> sayılabilir (Mead 2002).

### **2.5.2. Lipoprotein Lipazın İşlevi**

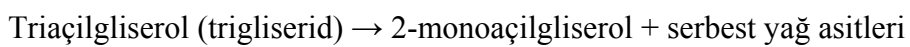
LPL, bir homodimer olarak çalışır ve 2 işlevi vardır;

1. Trigliseridin hidrolizi.
2. Reseptör aracılı lipoprotein alımında ligand veya köprü faktörü.

#### **2.5.2.1. Lipoprotein Lipazın Trigliserid Hidrolizi**

LPL, şilomikron ve VLDL lipoproteinlerindeki trigliseridleri, monoaçilgliserol molekülüne ve serbest yağ asitlerine hidroliz eden lipaz türü bir enzimdir. Kofaktör olarak apolipoprotein C-II (Apo CII)'ye gereksinim duyar (Kim 2006).

Enzim reaksiyonu sonucu oluşan serbest yağ asitleri hücreye girdikten sonra ya yıkılırlar ya da depo formu olan trigliseride tekrar dönüştürülürler. LPL bozuklukları taşıyan kişiler, kardiyak hastalık, ateroskleroz ve obezite riski taşırlar (Mead 2002). LPL, trigliserid hidrolizi olarak aşağıdaki reaksiyonu katalizler;



### **2.5.2.2. Lipoprotein Lipazın Reseptör/Köprü Görevi**

LPL, kılcal damarların çeperlerindeki endotel hücrelerinde bulunur. Enzim, endotel hücrelerin damar lümeni tarafında bulunan yüzeyinde negatif yüklü heparan sülfat-proteoglikan (HSPG) moleküllerine bağlıdır. LPL, hem lipoproteinlere hem de hücre yüzeyindeki reseptör moleküllere bağlanarak bir köprü işlevi görür. LPL'nin bağlandığı hücre proteinleri şunlardır; HSPG, LDL reseptörü, LDL reseptörü ilişkili protein, VLDL reseptörü, gp330 ve apoE reseptör 2 (Mead 2002).

LPL, köprü işlevini bir lipoproteinle hücre arasında yapabileceği gibi, iki hücre tipi arasında da yapabildiği gösterilmiştir. LPL'nin, monosit yüzey HSPG'si ile arter endotel hücreleri arasında köprü kurduğu gösterilmiştir (Mead 2002).

## **2.6. İNSÜLİN REZİSTANSI (İR)**

İnsüline normalde cevap veren yağ, karaciğer, iskelet kası, kalp kası gibi hedef organlarda insülinin sinyal yolunda yetersizlik olması ve biyolojik yanıtın alınması için daha fazla insülin gereksinimi olma hali, insülin direnci olarak tanımlanmıştır (Henry 1996).

İR, metabolik sendromun temelindeki esas patolojik olaydır (Davis 1996). Prospektif çalışmalar hiperinsülinemi ve İR'nin, bozulmuş glukoz toleransı geliştirdiğini ve bu glukoz tolerans bozukluğunun da tip 2 diabetes mellitusun öncüsü olduğunu göstermiştir (Yorgancı-Koyuer 2005).

İnsülin, hepatik glukoz yapımını inhibe ederek ve iskelet kasında glukoz kullanımını stimüle ederek kan glukozunu düşürür. İnsülinin her iki etkisi de glukoz tolerans bozukluğu olanlarda ve tip 2 diabetes mellituslu kişilerde bozulmuştur (Yorgancı-Koyuer 2005).

İR nedeniyle kasta glukoz kullanımı belirgin olarak bozulur ve postprandial plazma glukoz konsantrasyonlarında önemli yükselmeler görülür. Mevcut hiperinsülinemi ise açlık glukoz konsantrasyonlarını ve hepatik glukoz yapımını normal sınırlar içinde tutabilir. Ancak İR'nin yeterince ağırlaşmasıyla kompensatuvar hiperinsülinemi açlık glukoz düzeylerini normal sınırlar içinde tutmak için yeterli olmaz. Açlık ve postprandial hipergliseminin gelişmesi,  $\beta$ -hücre sekresyonunu daha da stimüle eder. Ortaya çıkan hiperinsülinemi, insülin reseptör sayısını azaltarak (down regülasyon) ve postreseptör olaylarda insülinin etkilerini bozarak İR'yi daha da artırır. Bazı kişilerde daha çok insülin salgılanması için  $\beta$ -hücresinin devamlı uyarılması, beta-hücre fonksiyonunda bozukluğa yol açar.

Çalışmalar kronik hipergliseminin, insülin sekresyonundaki edinilmiş defektten sorumlu olabileceğini göstermiştir. Hipergliseminin insülin sekresyonunda progresif bozukluğa yol açtığı kişilerde, beta-hücre fonksiyonunda altta yatan bir genetik bozukluk vardır ve sürekli hiperglisemi bunun açığa çıkmasına neden olmaktadır. İnsülin eksikliğinin ortaya çıkması, insülin etkilerindeki postreseptör defektlerin ağırlaşmasıyla birliktedir. Glukoz metabolizmasındaki pek çok intrasellüler olay (glukoz transportu, glikojen sentetaz, pürivat dehidrogenaz) dolaşımdaki insüline bağlıdır. İnsülin cevabı yetersiz hale gelirse, glukoz transport sistem aktivitesi ciddi derecede bozulur ve glukoz metabolizmasındaki bazı önemli enzimatik basamaklar baskılanır. Ek olarak, insülinin lipoliz üzerindeki engelleyici etkisi ortadan kalkar. Bu noktada plazma serbest yağ asitleri yükselir, serbest yağ asidi oksidasyonu artar. Serbest yağ asitlerinin oksidasyonu da intrasellüler glukoz kullanımını bozar (Yorgancı-Koyuer 2005).

Hem diyabetik hem de diyabetik olmayan obez kişilerde, obezite ile insülin direnci arasında güçlü bir ilişki vardır. Obezite, yağ dokusunun artmasını gösterir. Obezite ile ilişkili İR'de, bazı kişileri diğerlerine göre daha çok insülin dirençli hale getiren faktörler yağ dokusunca salınır. Bu adiposit ürünleri; TNF- $\alpha$ , CRP, IL-6, IL-2, ve rezistindir (Yorgancı-Koyuer 2005).

Yağ kitlesi arttıkça insülin direncinin ortaya çıkması ile ilişkin en olası faktörler arasında; SYA, TNF- $\alpha$  ve leptin yer almaktadır. İnsülin direnci ile ilişkili olan visseral obeziteli hastalarda; sialik asit, CRP, IL-2 ve IL-6 gibi akut faz proteinlerinde bir artış olur (Yorgancı-Koyuer 2005).

Obezitede başlıca değişiklik, adipositlerde trigliserid birikimi olarak kabul edilmekte olup artmış adipoz doku kitlesi ile ilişkili bir faktörün diğer dokularda insülin direnci gelişmesine yol açtığı düşünülmektedir. En belirgin aday, uygunsuz olarak artan SYA konsantrasyonlarıdır. Dolaşıma SYA dağıtımının artmasının İR'yi başlatabileceği gösterilmiştir. Adipositlerden lipoliz ile serbestleşen SYA'nın dolaşımdaki düzeyleri obezitede artar (Yorgancı-Koyuer 2005).

İR, çeşitli tekniklerle belirlenebilmektedir. Öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği, İR'nin tespitinde altın standart kabul edilir ancak karmaşık ve uygulaması pratikte güç bir işlem olduğu için İR'si yüksek olan populasyonlarda yaygın kullanım için uygun değildir. İR için homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-İR = Homeostasis Model Assessment-İR), diyabetik olan ve olmayan kişilerde, ölçülen glukoz ve insülin değerleri kullanılarak beta

hücre fonksiyonunu ve insülin direncini pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayan bir modeldir (Laakso 1993).

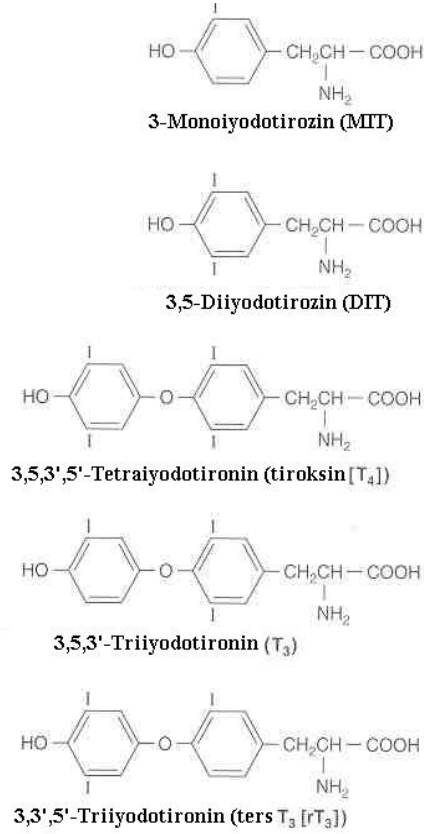
HOMA'ya benzer şekilde normoglisemik ve hiperglisemik kişilerde uygulanabilen diğer bir ölçüm tekniği de kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksidir (QUICKI). QUICKI =  $1/[\log(\text{Açlık İnsülini}) + \log(\text{Açlık Glukozu})]$  olarak hesaplanır. Birçok araştırmacı QUICKI'nın insülin duyarlılığını tanımlamada HOMA'dan daha üstün olduğunu düşünmesine rağmen her iki sonuç birbirleri ile iyi bir şekilde koreledir (Kauffman 2003).

Klinik uygulamada, İR genellikle abdominal obezitenin varlığı ile kendini gösterebilir. Bu direncin en önemli nedenlerinden birisi dokulardaki aşırı yağ birikimidir. İR, vücut yağı arttıkça yükselmektedir. VKİ  $30 \text{ kg/m}^2$  ve üzerinde olan bireylerde postprandiyal hiperinsülinemi ve düşük insülin duyarlılıkları görülmektedir. Ancak VKİ  $25-29 \text{ kg/m}^2$  arasında olan fazla kilolu kişilerde de insülin direnci gelişebilmektedir (Grundy 2004).

## **2.7. TİROİD HORMONLARI**

### **2.7.1. Tiroid Hormonlarının Yapısı**

Tiroid hormonları; gen ekspresyonunu, doku farklılaşmasını, büyüme ve gelişmeyi düzenler. Genel metabolizma, gelişme ve doku farklılaşmasının düzenlenmesini 3,5,3'-triyodotironin ( $T_3$ ) ve 3,5,3',5'-tetraiyodotironin ( $T_4$ , tiroksin) hormonları aracılığı ile gerçekleştirir. Yapıları Şekil 6'da gösterilen bu hormonlar gen ekspresyonunu düzenler. Biyolojik etkilerinin çoğu  $T_3$  tarafından gerçekleştirilir (Tsai 1994).



**Şekil 6.** Tiroid hormonları ve bunlarla akraba bileşiklerin çatısı.

### 2.7.2. Tiroid Hormonlarının Sentezi

Tiroid hormonlarının biyolojik etkinlikleri için bir eser element olan iyota gereksinimleri vardır. Sentez esnasında önemli bir görev de tiroglobuline aittir. Tiroglobulin; hücrenin bazal kısmında sentezlenir, hücre dışı kolloid içinde depolanacağı lümene taşınır. T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> hormonlarına hidrolizi sırasında tekrar hücreye girip apikalden bazale doğru hareket ederler.

Tiroid hormonlarının sentez aşamaları tiroid stimulan hormon (TSH) ile uyarılır ve sentez şu sırayla olmaktadır (Dai 1996);

1. ATP'az bağımlı Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pompasıyla iyodür (I<sup>-</sup>), konsantrasyon grandyentinin tersi yönünde enerji harcanarak tiroid hücresine alınır.
2. Tiroid Peroksidaz (TPO) enziminin aktivasyonu ile hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) kullanılarak iyodür (I<sup>-</sup>) oksitlenir.
3. Okside iyodürlerin, lümende bulunan tiroglobulindeki tirozil kalıntılarıyla saniyeler içinde tepkimeye girmesi (tirozindeki aromatik halkanın önce 3. sonra da 5. konumları

iyotlanır) sonucu sırasıyla, 3-monoiyodotirozin (MIT) ve 3,5-diiyodotirozin (DIT) oluşur (organifikasyon).

4. Tiroglobulin molekülünde;  $T_4$ 'ü vermek üzere 2 adet DIT molekülü birbirine kenetlenirken,  $T_3$ 'ü vermek üzere 1 adet MIT ile 1 adet DIT molekülü birbirine kenetlenir.

5. Tiroid hücresinin apikal zardaki mikrovillusları tiroglobulini yakalar ve fagositozla follikül hücresine geri alır. İçinde tiroglobulini, iyodotironinler dahil amino asitlere hidroliz eden çeşitli asit proteaz ve peptidazları barındıran lizozomlarla fagolizozomlar oluşur.

6. Fagolizozomların etkinliği ile  $T_3$ ,  $T_4$ , MIT ve DIT molekülleri tiroglobulinden ayrılır.

7.  $T_3$  ve  $T_4$  hormonları, hücrenin bazal bölümünden kana geçerler.

8. MIT ile DIT molekülleri kana geçmez ve yapılarındaki iyodürler, deiyodinaz enziminin etkinliği ile serbest hale gelip tiroid hücre içindeki iyodür havuzuna katkıda bulunurlar.

### **2.7.3. Tiroid Hormonlarının Taşınması**

Tiroid hormonları kanda tiroksin bağlayıcı globülin (TBG) ve tiroksin bağlayıcı prealbümin (TBPA) adlı iki özgül proteine bağlı halde bulunurlar. 50 kD'lik moleküler kütleyle sahip bir glikoprotein olan TBG daha önemlidir. TBG,  $T_3$  ve  $T_4$ 'ü TBPA'dan 100 kat daha fazla bir afinite ile bağlar. Normal koşullarda; TBG, plazmadaki  $T_3$  ve  $T_4$ 'ün hemen hemen tümünü kovalan olmayan bir şekilde bağlar, bağlı olmayan (serbest) kısım, biyolojik etkinlikten sorumludur (Bartalina 1994).

$T_4$ 'ün plazma yarı ömrü,  $T_3$ 'ünkünden 4-5 kat daha uzundur. Periferik dokulardaki 5'deiyodinaz enzimiyle  $T_4$ 'ün % 80 kadarı,  $T_3$  veya ters  $T_3$ 'e ( $rT_3$ ) çevrilir.

### **2.7.4. Tiroid Hormonlarının Etkisi**

Dolaşımdaki  $T_3$ , hedef hücre çekirdeğindeki yüksek afiniteli reseptörüne  $T_4$ 'den 10 kat daha büyük afinite ile bağlandığından, molekülün metabolik etkin formu  $T_3$  hormonudur. Tiroid hormonları, sitoplazmadaki daha düşük afiniteli reseptörlerine de bağlanabilmektedir (Tsai 1994).

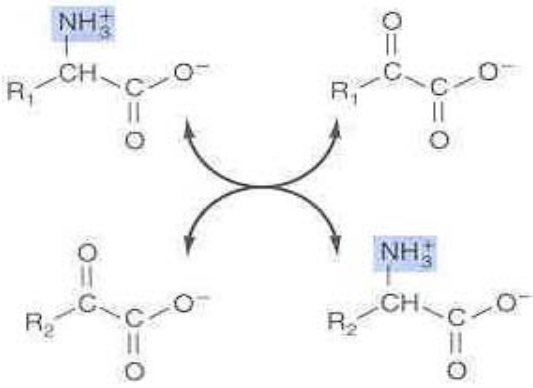
$T_3$  ve  $T_4$ 'ün başlıca etkisi, genel protein sentezini arttırmak ve artı azot dengesine neden olmaktır.  $T_3$ 'ün çok yüksek derişimleri, protein sentezini inhibe eder ve eksi azot dengesine neden olur. Tiroid hormonları, aynen steroid hormonlar gibi gen transkripsiyonunu etkileyerek proteinlerin sentezini uyarır.  $T_3$ , büyüme hormonu (GH) geninin transkripsiyonunu artırıp daha fazla büyüme hormonu üretimine neden olur. Tiroid



hormonları, insanda normal gelişme için gereklidir. İntrauterin veya neonatal hipotiroidizmin etkisiyle, geri dönüşümsüz zeka geriliği ile karakterize bir hastalık olan kretenizm gelişir (Tsai 1994).

## 2.8. TRANSAMİNAZLAR (AMİNOTRANSFERAZLAR)

Transaminasyon (amin aktarma) olayı ile, bir aminoasitten kopan amin grubu başka bir keto-asite transfer olur. Amino asit, kendi keto-asitine dönerken, diğer keto-asit de aminoasite çevrilir (Şekil 7). Aminoasitlerin çoğu transaminasyona uğrar ve bu reaksiyonu gerçekleştiren enzimlere transaminazlar (aminotransferazlar) denir (Torchinsky 1987).



**Şekil 7.** Transaminasyon olayı

Transaminasyon olayı geri dönüşümlü bir reaksiyon olduğundan transaminazlar, aminoasitlerin hem katabolizma hem de biyosentezlerinde işlev görebilirler. Pridoksal fosfat (B<sub>6</sub> vitamini), transaminazların koenzimidir ve amino gruplarının bir taşıyıcısı olarak görev yapar. Transaminazlar sadece bir çift α-aminoasit ve α-keto asit için özgüdür. Başlıca transaminazlar; alanin transaminaz (ALT, SGPT) ve aspartat transaminaz (AST, SGOT)'dır. Bu enzimler, çoğu memeli dokusunda bulunan intrasellüler enzimlerdir.

Bazı hastalıklarda serum transaminazlarının düzeyleri yükselir. ALT ve AST düzeyleri, hepatik hasarın hemen hemen tüm tiplerinde artabilir. 3 kattan daha az olan artışlar genellikle karaciğer yağlanması (steatozis) veya kronik viral hepatitlerde görülürken, 3-20 kat artışlar akut hepatit veya kronik hepatitin akut alevlenmelerinde görülür. 20 kat ve üzerindeki yükselmeler ise ağır hepatosellüler nekrozu gösterir ki, genellikle ilaç veya diğer kimyasallara bağlı toksik reaksiyon, şok ve ciddi viral hepatitte olur (Parks 2000).

Ciddi hepatosit yıkımının olduğu ağır karaciğer hastalığında, enzim salgılayacak

kadar hücre kalmadığından ALT ve AST değerleri normal de olabilir. ALT ve AST, karaciğer dışında kalp kası, iskelet kası, böbrek ve beyinde de bulunur. ALT, karaciğer için daha spesifiktir (Parks 2000).

## **2.9. TRİGLİSERİD (TRİAÇİLGLİSEROL)**

### **2.9.1. Trigliseridin Sentezi**

Yağ asitleri, ATP ve Koenzim A (KoA) kullanan açıl-KoA sentetaz enzimi tarafından açıl-KoA'ya aktive edilir. 2 molekül açıl-KoA, fosfatidatı (1,2-diaçil-glisero1 fosfat) oluşturmak üzere gliserol 3-fosfat ile birleşir. Bu olay önce gliserol-3-fosfat açıltransferaz, daha sonra 1-açilgliserol-3-fosfat açıltransferaz tarafından katalizlenerek iki basamakta gerçekleşir. Fosfatidat, fosfatidat fosfohidrolaz tarafından 1,2-diaçilgliserole çevrilir. Diaçilgliserol açıltransferaz enzimi ile bir açıl-KoA molekülü daha yapıya eklenerek triaçilgliserol oluşturulur (Gurr 1991).

### **2.9.2. Trigliseridin Yıkılması**

Besinlerle alınan trigliseridler; lingual, gastrik ve pankreatik lipazlarla 2-monoaçilgliserol ve serbest yağ asitlerine yıkılıp gastrointestinal sistemden emilirler. İntestinal hücrelerde yeniden sentezlenen trigliseridler, şilomikron halinde lenfatik dolaşıma salınırlar. Şilomikronlardaki trigliseridler, damar endoteline bağlı bulunan ve insülin, Apo CII ile aktive edilen LPL enzimi tarafından hidroliz edilip gliserole ve SYA'ya ayrılırlar. Karaciğer tarafından sentezlenen VLDL'deki trigliseridler de yine aynı enzim tarafından hidrolize edilmektedir (Gurr 1991).

## **3. MATERYAL VE METOD**

### **3.1. MATERYAL**

#### **3.1.1. Vakaların Oluşturulması, Gruplama ve Deneysel Uygulama İle İlgili Hususlar**

Necmettin Erbakan Üniversitesi Kombassan Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi (KONÜDAM)'nden 30.07.2012 tarih ve 2012-067 sayılı deney hayvanları etik kurul izni alınan proje, 28.08.2013 tarih ve 2013-150 sayılı deney hayvanları etik kurul izni ile revize edildi. BAP (Bilimsel Araştırma Projeleri, Proje No: 121518030) Koordinatörlüğü tarafından maddi desteğin sağlanmasını takiben çalışmaya başlandı. Bu çalışma; 14 haftalık yaşa sahip,

ortalama 200-240 gram ağırlığında olan toplam 40 adet Wistar cinsi dişi rat üzerinde gerçekleştirildi. Ratlar, Necmettin Erbakan Üniversitesi Kombassan Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edildi. Çalışma süresince ratlar, diüurnal ışık şartlarını (12 saat sürekli aydınlık, 12 saat sürekli karanlık) sağlayan bir ortamda tutuldu. Ratlar başlangıçta 2 gruba ayrıldı;

Grup 1 → Normal Diyet Grubu (Kontrol Grubu)

Grup 2 → Yüksek Yağlı Diyet Grubu (Obez Grubu)

Yüksek yağlı diyetle toplam enerjinin ~% 60'ı yağdan kaynaklanmaktadır. Normal standart pelletin bileşimi; % 24 protein, % 3,62 yağ, % 7 selüloz, % 10 kül ve % 12 su şeklindedir.

10 hafta boyunca grup 1 kontrol grubuna standart pellet diyet, grup 2 obez grubuna ise yüksek yağlı diyet verildi. Deney süresince ratlar, ayrı kafeslerde (her kafeste 5 rat) tutularak, grubuna uygun diyetleriyle ve suyla ad libitum (istenildiği kadar) şeklinde beslendiler. Ratların haftalık olarak ağırlıkları tartıldı ve boyları ölçüldü. Bu verilerden de VKİ'leri hesaplandı. 10 haftanın sonunda VKİ'si 1 g/cm<sup>2</sup> olan ratlar (obez grubun ratları) obez olarak kabul edildi (Sahin 2011). Çalışmanın 11-14. haftalarında (4 hafta boyunca) grup 1 kontrol grubuna standart pellet diyet verilmeye devam edilirken, grup 2 obez grubu kendi içinde grup 2, 3, 4 ve 5 olacak şekilde 4 gruba daha ayrıldı. Grup 2, obez kontrol grubu olarak belirlendi ve yüksek yağlı diyetle beslenmeye devam edildi. Grup 3, 4 ve 5'e yüksek yağlı diyetle birlikte orogastrik gavajla aşağıdaki ilaçlar da verildi;

Grup 3 → Forskolin (%10'luk CF ekstresinden 5 mg/kg/gün)

Grup 4 → DHEA (10 mg/kg/gün)

Grup 5 → Forskolin (%10'luk CF ekstresinden 5 mg/kg/gün) + DHEA (10 mg/kg/gün)

14. haftanın sonunda, kan alınmadan önceki 12 saat boyunca tüm ratlar aç bırakıldı. Son ilaç dozunun verilmesinden 24 saat sonra, ketamin anestezisi altında kardiyak ponksiyonla ratların kalbinden kanlar alındı ve servikal dislokasyonla sakrifikasyon yapılarak işlem sonlandırıldı.

Alınan kanlar, santrifüj cihazında 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi ve serumu ayrıldı. Elde edilen serum, biyokimyasal analizler için plastik ve kapaklı eppendorf tüplere transfer edilerek -80 °C'de derin dondurucuda saklandı. Çalışma günü -80 °C'den çıkarılan serum numuneleri, oda ısısına getirilerek analizler yapıldı.

SYA (katalog numarası; CK-E30208) , LPL (katalog numarası; CK-E30287) ve DHEA (katalog numarası; CK-E30370) düzeyleri, Eastbiopharm marka rat ELİSA kitiyle ve ELİSA yöntemiyle analiz yapıldı. Analizde ELİSA yıkayıcısı ve yarı otomatik ELİSA okuyucusu kullanıldı.

Glukoz, ALT, AST ve trigliserid düzeyleri, Abbott marka rutin kitlerle spektrofotometrik-UV ve spektrofotometrik-kolorimetrik analiz yöntemleri kullanılarak analiz yapıldı. Bu analizler, Architect c16000 rutin otoanalizör cihazında yapıldı.

İnsülin, serbest T3 ve serbest T4 düzeyleri, Beckman marka hormon kitleriyle kemilüminesans metod kullanılarak analiz edildi. Bu analizler, Beckman Coulter DXI-800 hormon otoanalizör cihazında yapıldı.

Ratların deney süresince muhafaza edildiği kafesler ve deney sonunda ketamin anestezisi altında intrakardiyak kan alınması şekil 8 ve şekil 9’da görülmektedir.



**Şekil 8.** Ratların kafesleri



**Şekil 9.** Ratlardan intrakardiyak kan alınması

### **3.1.2. Kullanılan Cihazlar ve Aletler**

- Bio-tek ELx 50 marka ELİSA yıkayıcısı
- Brio marka yarı otomatik ELİSA okuyucusu
- Abbott Architect c16000 marka rutin otoanalizörü
- Beckman Coulter DXI-800 marka hormon otoanalizörü
- New Brunswick U570 marka -80 °C' lik derin dondurucu
- Eppendorf marka santrifüj cihazı
- Axygen marka ayarlanabilir otomatik pipetler
- Nüve marka vortex
- Biosan marka shaker
- 37 °C' lik inkübatör
- Hassas terazi

### 3.1.3. Kullanılan Kimyasallar ve Kitler

- Forskolin (Life Extension - Lot no; 113436)
- DHEA (Santa Cruz - Lot no; L1412)
- SYA ELİSA kiti (Eastbiopharm - katalog numarası; CK-E3020)
- LPL ELİSA kiti (Eastbiopharm - katalog numarası; CK-E30287)
- DHEA ELİSA kiti (Eastbiopharm - katalog numarası; CK-E30370)
- Glukoz, ALT, AST ve trigliserid rutin kitleri (Abbott)
- İnsülin, serbest T3 ve serbest T4 hormon kitleri (Beckman)

## 3.2. METOD

### 3.2.1. SYA Ölçümü

Rat SYA düzeyi, çift antikorlu sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan kit kullanılarak (Eastbiopharm - katalog numarası; CK-E30208) ölçüldü.

Testin çalışma şekli ve prensibi kısaca şu şekildedir; Standartlar, 1600 mikromol/L'lik rat SYA konsantrasyonuna sahip stok standart kullanılarak seri dilüsyonla 6 seviyeli olacak şekilde manuel olarak hazırlandı. Rat SYA monoklonal antikoruna ile kaplanmış kuyucuklara, standartlardan 50 mikrolitre, rat serum numunelerinden 40 mikrolitre konulduktan sonra rat serum numunelerinin üzerine 10 mikrolitre biotin ile işaretli SYA antikoruna eklendi. Sonra tüm kuyucuklara 50'şer mikrolitre Streptavidin-HRP kompleksi (enzim) konuldu, üzeri kapatılarak 37 °C'lik inkübatörde 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda tüm kuyucuklar, yıkama tamponu ve ELİSA yıkayıcısı kullanılarak 5'er kez yıkandı. Yıkama sonunda tüm kuyucuklara 50'şer mikrolitre kromojen solüsyon A ve kromojen solüsyon B eklenip, üzeri kapatılıp karanlık ortamda ve 37 °C'lik inkübatörde 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda tüm kuyucuklara 50'şer mikrolitre asidik solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu. Reaksiyon sonunda meydana gelen sarı rengin absorbansı, yarı otomatik ELİSA okuyucusunda ve 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar SYA konsantrasyonuyla doğru orantılıdır. Standart SYA konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart (kalibrasyon) eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin SYA konsantrasyonları mikromol/L cinsinden hesaplandı.

### 3.2.2. LPL Ölçümü

Rat LPL düzeyi, çift antikorlu sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan kit kullanılarak (Eastbiopharm - katalog numarası; CK-E30287) ölçüldü.

Testin çalışma şekli ve prensibi kısaca şu şekildedir; Standartlar, 48 U/L'lik rat LPL konsantrasyonuna sahip stok standart kullanılarak seri dilüsyonla 6 seviyeli olacak şekilde manuel olarak hazırlandı. Rat LPL monoklonal antikoruna ile kaplanmış kuyucuklara, standartlardan 50 mikrolitre, rat serum numunelerinden 40 mikrolitre konulduktan sonra rat serum numunelerinin üzerine 10 mikrolitre biotin ile işaretli LPL antikoruna eklendi. Sonra tüm kuyucuklara 50'şer mikrolitre Streptavidin-HRP kompleksi (enzim) konuldu, üzeri kapatılarak 37 °C'lik inkübatörde 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda tüm kuyucuklar, yıkama tamponu ve ELİSA yıkayıcısı kullanılarak 5'er kez yıkandı. Yıkama sonunda tüm kuyucuklara 50'şer mikrolitre kromojen solüsyon A ve kromojen solüsyon B eklenip, üzeri kapatılıp karanlık ortamda ve 37 °C'lik inkübatörde 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda tüm kuyucuklara 50'şer mikrolitre asidik solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu. Reaksiyon sonunda meydana gelen sarı rengin absorbansı, yarı otomatik ELİSA okuyucusunda ve 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar LPL konsantrasyonuyla doğru orantılıdır. Standart LPL konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart (kalibrasyon) eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin LPL konsantrasyonları U/L cinsinden hesaplandı.

### 3.2.3. DHEA Ölçümü

Rat DHEA düzeyi, çift antikorlu sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan kit kullanılarak (Eastbiopharm - katalog numarası; CK-E30370) ölçüldü.

Testin çalışma şekli ve prensibi kısaca şu şekildedir; Standartlar, 160 pg/ml'lik rat DHEA konsantrasyonuna sahip stok standart kullanılarak seri dilüsyonla 6 seviyeli olacak şekilde manuel olarak hazırlandı. Rat DHEA monoklonal antikoruna ile kaplanmış kuyucuklara, standartlardan 50 mikrolitre, rat serum numunelerinden 40 mikrolitre konulduktan sonra rat serum numunelerinin üzerine 10 mikrolitre biotin ile işaretli DHEA antikoruna eklendi. Sonra tüm kuyucuklara 50'şer mikrolitre Streptavidin-HRP kompleksi (enzim) konuldu, üzeri kapatılarak 37 °C'lik inkübatörde 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda tüm kuyucuklar, yıkama tamponu ve ELİSA yıkayıcısı kullanılarak 5'er kez yıkandı. Yıkama sonunda tüm kuyucuklara 50'şer mikrolitre kromojen solüsyon A ve kromojen solüsyon B eklenip, üzeri kapatılıp karanlık ortamda ve 37 °C'lik inkübatörde 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyon

sonunda tüm kuyucuklara 50'şer mikrolitre asidik solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu. Reaksiyon sonunda meydana gelen sarı rengin absorbansı, yarı otomatik ELİSA okuyucusunda ve 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar DHEA konsantrasyonuyla doğru orantılıdır. Standart DHEA konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart (kalibrasyon) eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin DHEA konsantrasyonları pg/ml cinsinden hesaplandı.

#### **3.2.4. Glukoz, ALT, AST ve Trigliserid Ölçümü**

Glukoz, ALT, AST ve trigliserid testleri, orijinal Abbott marka kitler kullanılarak Architect c16000 rutin otoanalizöründe spektrofotometrik-UV ve spektrofotometrik-kolorimetrik yöntemlerle analiz edildi.

#### **3.2.5. İnsülin, Serbest T3 ve Serbest T4 Ölçümü**

İnsülin, serbest T3 ve serbest T4 testleri, orijinal Beckman Coulter marka kitler kullanılarak Beckman Coulter DXI-800 hormon otoanalizöründe kemilüminesans metodla analiz edildi.

#### **3.2.6. Kilo ve VKİ Ölçümü**

Ratların kilosu gram (g) cinsinden tartıldı. Ratların boyu için, kuyruk başlangıcı ile baş arasındaki mesafe santimetre (cm) cinsinden ölçüldü. Kilonun, boyun karesine bölünmesiyle  $g/cm^2$  cinsinden VKİ hesaplandı.  $1 g/cm^2$  ve üzerinde VKİ'ye sahip olan ratlarda, obezite modeli oluşturulmuş olmaktadır. (Şahin 2011)

#### **3.2.7. İnsülin Rezistansının HOMA-İR ile Ölçümü**

Açlık glukoz ve insülin değerleri ile HOMA hesaplama yönteminden faydalanılarak İR hesaplandı (Yorgancı Koyuer 2005).

$$\text{HOMA-İR indeksi} = \frac{\text{Açlık İnsülini (mIU/L)} \times \text{Açlık Glukozu (mmol/L)}}{22,5}$$



### 3.2.8. Verilerin İstatistiksel Analizi

Elde edilen veriler, SPSS™ (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 18.0 programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini anlamak için Kolmogorov-Smirnov testi ve Test of Homogeneity of Variances uygulandı.

Normal dağılım gösteren parametrelere (SYA, LPL, DHEA, glukoz, ALT, AST, trigliserid, serbest T3, serbest T4, kilo ve VKİ) parametrik ANOVA-Tukey testi ve bir ileri aşama olarak grupların kendi aralarında ikili karşılaştırmasında bağımsız T-testi uygulandı. Normal dağılım göstermeyen testlere (insülin ve İR) ise non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis testi ve bir ileri aşama olarak grupların kendi aralarında ikili karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi uygulandı. p değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Parametreler arası korelasyon için Pearson korelasyon testi (veri sayısının yeterli olduğu korelasyonlarda) kullanılırken, grup içi parametreler arası korelasyonlarda Spearman's korelasyon testi (veri sayısının az olduğu korelasyonlarda) kullanıldı.

## 4.BULGULAR

Çalışmamızdan elde edilen bulgular ve bu bulguların istatistiki analizleri aşağıda tablolar ve şekiller halinde sunulmuştur.

Gruplara ait rat sayıları ile VKİ, kilo, trigliserid, LPL, SYA, glukoz, insülin, İR, serbest T3, serbest T4, DHEA, ALT ve AST parametrelerinin ortalama (mean) ± standart sapma (SD) değerleri Tablo 13'te verilmiştir. Gruplar şu şekildedir;

Grup 1 → Normal Diyet (Kontrol Grubu)

Grup 2 → Yüksek Yağlı Diyet (Obez Kontrol Grubu)

Grup 3 → Yüksek Yağlı Diyet + Forskolin

Grup 4 → Yüksek Yağlı Diyet + DHEA

Grup 5 → Yüksek Yağlı Diyet + Forskolin + DHEA

**Tablo 13.** Gruplara ait rat sayıları ile VKİ, kilo, trigliserid, LPL, SYA, glukoz, insülin, İR, serbest T3, serbest T4, DHEA, ALT ve AST parametrelerinin ortalama  $\pm$  standart sapma değerleri

Parametreler	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Rat Sayısı	9	8	7	8	7
VKİ (g/cm <sup>2</sup> )	0.78 $\pm$ 0.08	1.04 $\pm$ 0.05	0.85 $\pm$ 0.04	0.89 $\pm$ 0.05	0.92 $\pm$ 0.03
Kilo (gram)	286.3 $\pm$ 40.2	380.9 $\pm$ 33.7	304.9 $\pm$ 16.7	337.3 $\pm$ 25.4	320.4 $\pm$ 25.2
Trigliserid (mg/dL)	65.67 $\pm$ 31.03	107.9 $\pm$ 41.9	87.57 $\pm$ 24.03	77.88 $\pm$ 30	87.29 $\pm$ 43.12
Lipoprotein Lipaz (U/L)	3.11 $\pm$ 0.19	2.81 $\pm$ 0.29	2.86 $\pm$ 0.20	2.93 $\pm$ 0.37	2.97 $\pm$ 0.24
Serbest Yağ Asitleri (mikromol/L)	131.28 $\pm$ 6.87	122.78 $\pm$ 14.84	120.61 $\pm$ 8.22	123.27 $\pm$ 13.49	122.91 $\pm$ 15.46
Glukoz (mg/dL)	207.6 $\pm$ 69.28	291.9 $\pm$ 54.25	218 $\pm$ 64.41	217 $\pm$ 41.44	263.4 $\pm$ 43.76
İnsülin (mIU/L)	0.164 $\pm$ 0.203	0.19 $\pm$ 0.3	0.128 $\pm$ 0.055	0.083 $\pm$ 0.093	0.061 $\pm$ 0.054
İR	0.088 $\pm$ 0.115	0.164 $\pm$ 0.296	0.066 $\pm$ 0.028	0.051 $\pm$ 0.07	0.038 $\pm$ 0.031
Serbest T3 (pg/mL)	2.05 $\pm$ 0.25	2.31 $\pm$ 0.33	2.61 $\pm$ 0.39	2.59 $\pm$ 0.51	2.74 $\pm$ 0.61
Serbest T4 (ng/dL)	1.03 $\pm$ 0.19	1.02 $\pm$ 0.2	0.99 $\pm$ 0.09	1.06 $\pm$ 0.24	1.22 $\pm$ 0.14
DHEA (pg/mL)	8.53 $\pm$ 1.1	9.4 $\pm$ 1	8.68 $\pm$ 0.95	10.62 $\pm$ 0.83	10.12 $\pm$ 1.25
ALT (U/L)	93.9 $\pm$ 85.7	68.9 $\pm$ 30.3	101 $\pm$ 22.2	52.9 $\pm$ 16.6	57.4 $\pm$ 21.3
AST (U/L)	304.2 $\pm$ 192.4	220.9 $\pm$ 114.9	261.6 $\pm$ 85.76	188.8 $\pm$ 93.09	202.9 $\pm$ 139.6

Grupların VKİ, kilo, trigliserid, LPL, SYA ve glukoz parametrelerine ait istatistiksel bulguların karşılaştırılması ve p değerleri Tablo 14’te verilmiştir.

**Tablo 14.** Grupların VKİ, kilo, trigliserid, LPL, SYA ve glukoz parametrelerinin istatistiksel karşılaştırılması (ANOVA-Tukey Test ve bağımsız T-testi sonuçları) (p<0.05 istatistiksel anlamlı)

Gruplar	VKİ	Kilo	Trigliserid	LPL	SYA	Glukoz
1-2	<0.001	<0.001	0.035	0.123	0.143	0.014
1-3	0.041	0.274	0.162	0.123	0.113	0.762
1-4	0.003	0.008	0.439	0.221	0.137	0.742
1-5	0.001	0.070	0.273	0.204	0.167	0.084
2-3	<0.001	<0.001	0.280	0.725	0.737	0.031
2-4	<0.001	0.011	0.122	0.488	0.946	0.008
2-5	<0.001	0.002	0.366	0.281	0.987	0.289
3-4	0.091	0.013	0.506	0.657	0.659	0.972
3-5	0.005	0.198	0.988	0.374	0.734	0.149
4-5	0.263	0.222	0.628	0.825	0.962	0.055

Grupların serbest T3, serbest T4, DHEA, ALT ve AST parametrelerine ait istatistiksel bulguların karşılaştırılması ve p değerleri Tablo 15’te verilmiştir.

**Tablo 15.** Grupların serbest T3, serbest T4, DHEA, ALT ve AST parametrelerinin istatistiksel karşılaştırılması (ANOVA-Tukey Test ve bağımsız T-testi sonuçları) (p<0.05 istatistiksel anlamlı)

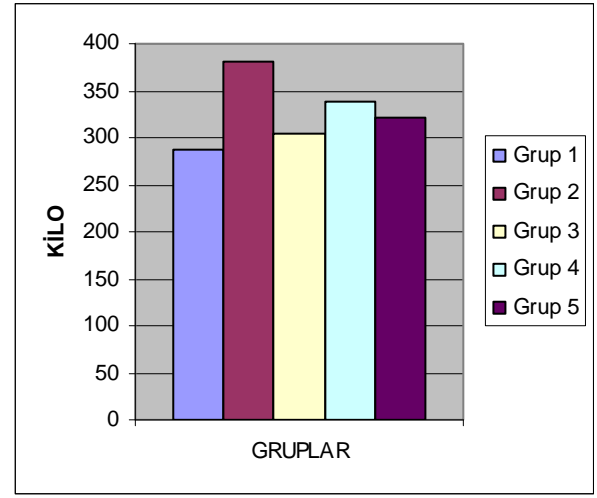
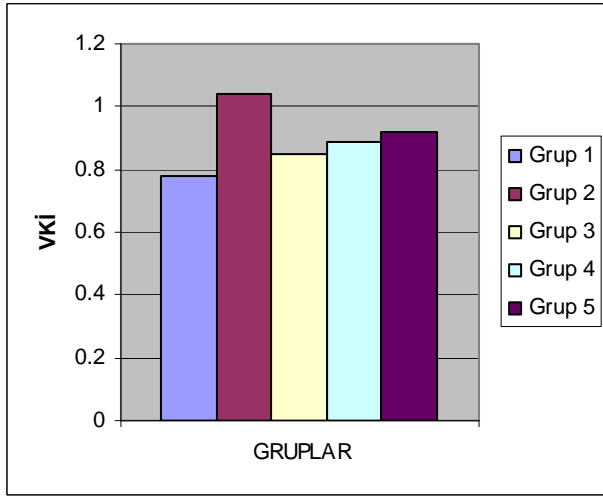
Gruplar	Serbest T3	Serbest T4	DHEA	ALT	AST
1-2	0.086	0.954	0.113	0.447	0.303
1-3	0.004	0.684	0.773	0.838	0.596
1-4	0.013	0.749	0.001	0.205	0.144
1-5	0.008	0.039	0.017	0.294	0.261
2-3	0.130	0.743	0.183	0.039	0.457
2-4	0.215	0.724	0.019	0.211	0.549
2-5	0.104	0.042	0.238	0.419	0.788
3-4	0.935	0.505	0.001	<0.001	0.141
3-5	0.624	0.004	0.032	0.003	0.362
4-5	0.596	0.147	0.372	0.649	0.819

Grupların insülin ve İR parametrelerine ait istatistiksel bulguların karşılaştırılması ve p değerleri Tablo 16’da verilmiştir.

**Tablo 16.** Grupların insülin ve İR parametrelerinin istatistiksel karşılaştırılması (Kruskal-Wallis Test ve Mann-Whitney U test sonuçları) (p<0.05 istatistiksel anlamlı)

Gruplar	İnsülin	İR
1-2	0.847	0.630
1-3	0.338	0.313
1-4	0.208	0.312
1-5	0.152	0.491
2-3	0.602	0.998
2-4	0.458	0.208
2-5	0.198	0.165
3-4	0.104	0.082
3-5	0.057	0.084
4-5	0.640	0.998

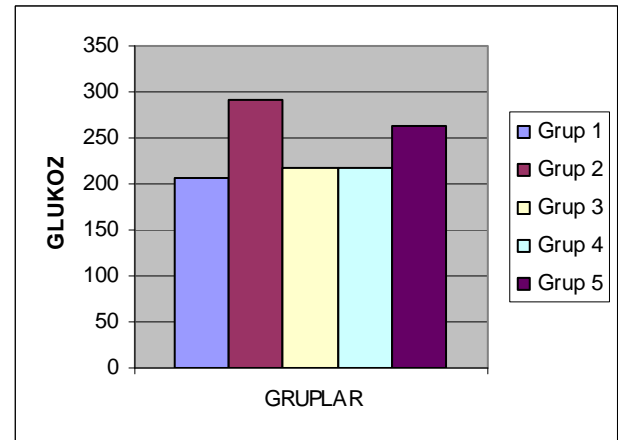
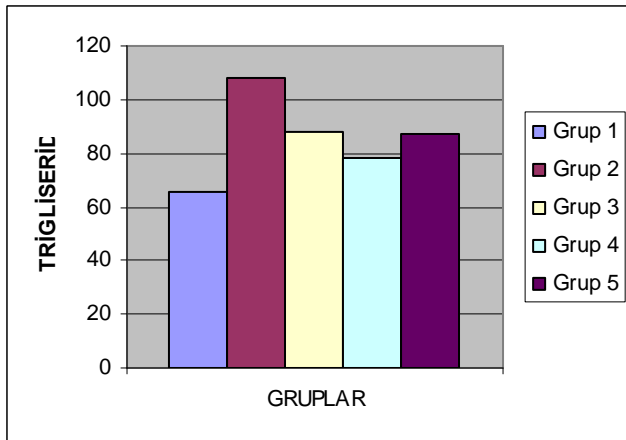
Gruplara ait VKİ ve kilo mean değerlerinin histogramı Grafik 1’de, trigliserid ve glukoz mean değerlerinin histogramı Grafik 2’de, LPL ve SYA mean değerlerinin histogramı Grafik 3’te, serbest T3 ve serbest T4 mean değerlerinin histogramı Grafik 4’te, ALT ve AST mean değerlerinin histogramı Grafik 5’te, DHEA mean değerinin histogramı Grafik 6’da, insülin medyan değerinin histogramı Grafik 7’de, İR medyan değerinin histogramı Grafik 8’de verilmiştir.



a

b

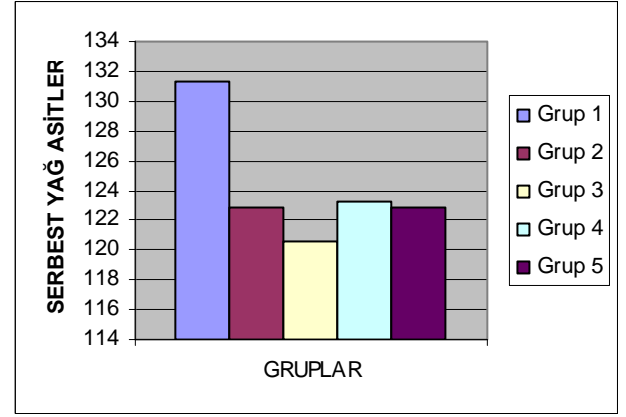
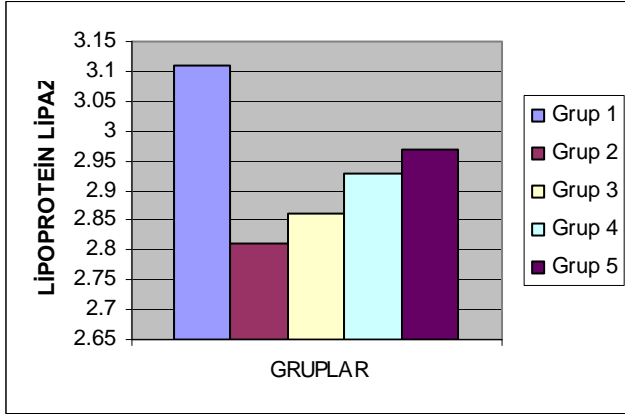
**Grafik 1.** Gruplara ait VKİ (a) ve kilo (b) mean değerlerinin histogramı



a

b

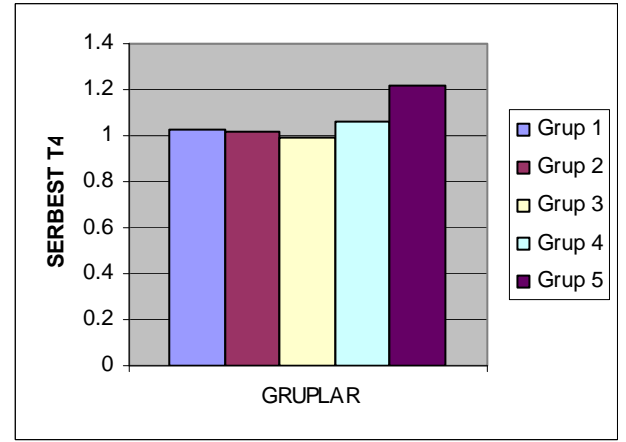
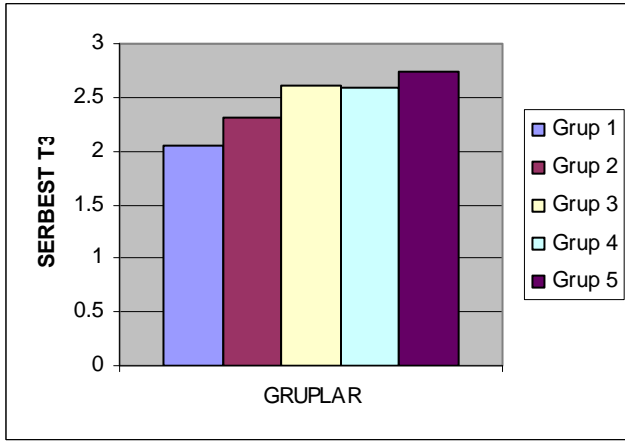
**Grafik 2.** Gruplara ait trigliserid (a) ve glukoz (b) mean değerlerinin histogramı



a

b

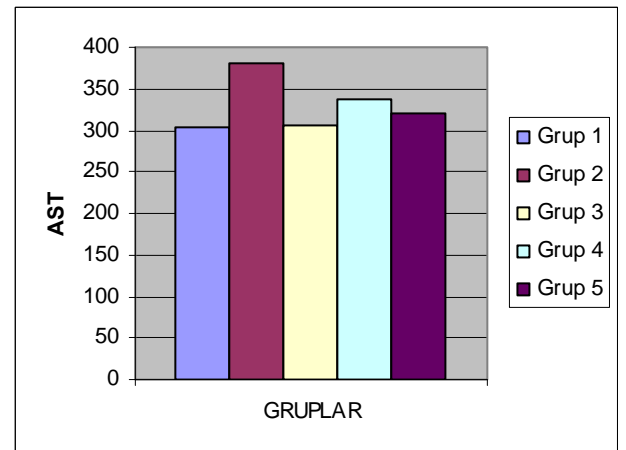
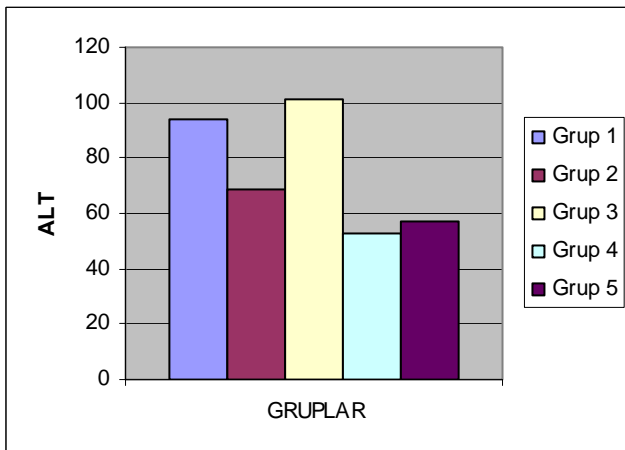
**Grafik 3.** Gruplara ait LPL (a) ve SYA (b) mean değerlerinin histogramı



a

b

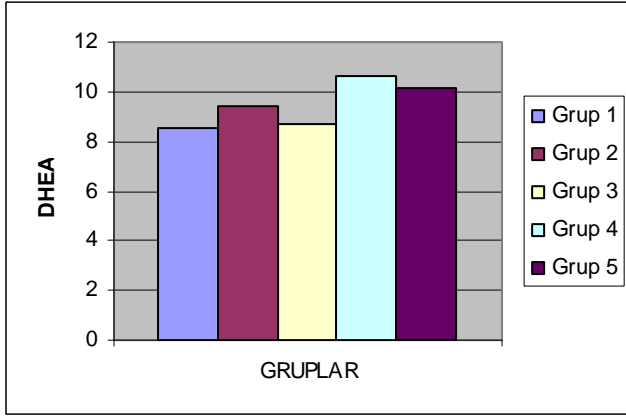
**Grafik 4.** Gruplara ait serbest T3 (a) ve serbest T4 (b) mean değerlerinin histogramı



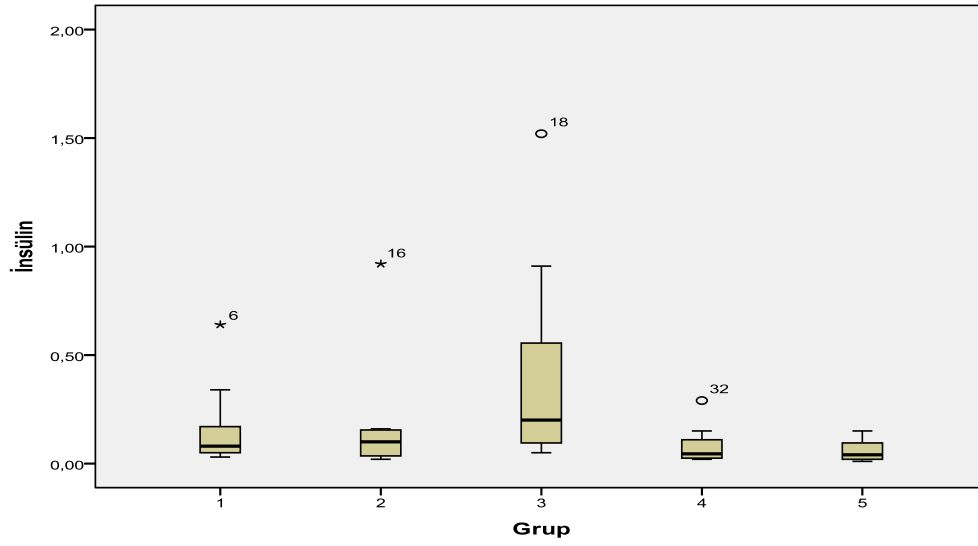
a

b

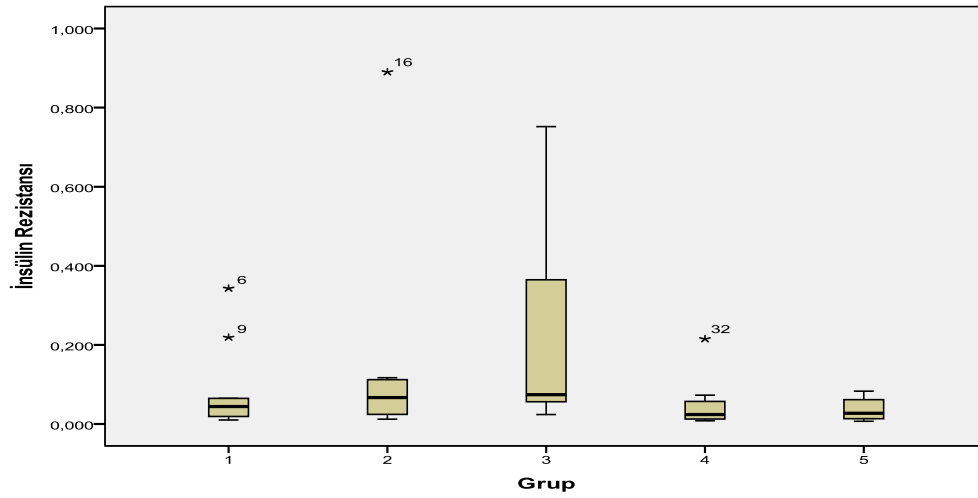
**Grafik 5.** Gruplara ait ALT (a) ve AST (b) mean değerlerinin histogramı



**Grafik 6.** Gruplara ait DHEA mean değerinin histogramı



**Grafik 7.** Gruplara ait insülin medyan değerinin histogramı



**Grafik 8.** Gruplara ait İR medyan değerinin histogramı

Obez kontrol grubunda (grup 2), kontrol grubuyla (grup 1) kıyaslandığında VKİ, kilo, glukoz ve trigliserid testleri anlamlı olarak artmaktadır. LPL, SYA, insülin, İR, serbest T3, serbest T4, ALT ve AST testlerinde ise anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Forskolin tedavisi alan obez grupta (grup 3), obez kontrol grubuna (grup 2) kıyasla kilo ve glukoz düzeyi anlamlı olarak azalmakta ve aynı parametreler kontrol grubunun (grup 1) seviyesine anlamlı olarak yaklaşmaktadır. Forskolin alan obez grupta trigliserid testi, obez kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak azalmasa da, kontrol grubunun seviyesine anlamlı olarak yaklaşmaktadır. Forskolin alan obez grupta VKİ'nin, obez kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak azaldığı fakat kontrol grubunun seviyesine anlamlı olarak gelmediği saptanmıştır. Forskolin alan obez grupta, obez kontrol grubuyla kıyaslandığında serum ALT düzeyinde anlamlı olarak artış gözlenmiş olup serum AST düzeyinde anlamlı bir değişim olmamıştır. Forskolin alan obez grupta, kontrole kıyasla serbest T3 seviyeleri anlamlı olarak artmıştır.

DHEA tedavisi alan obez grupta (grup 4), obez kontrol grubuna (grup 2) kıyasla glukoz düzeyi anlamlı olarak azalmakta ve kontrol grubunun (grup 1) seviyesine anlamlı olarak yaklaşmaktadır. DHEA alan obez grupta trigliserid testi, obez kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak azalmasa da, kontrol grubunun seviyesine anlamlı olarak yaklaşmaktadır. DHEA alan obez grupta kilo ve VKİ'nin, obez kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak azaldığı fakat kontrol grubunun seviyesine anlamlı olarak yaklaşmadığı saptanmıştır. DHEA alan grupta, obez kontrol grubuyla kıyaslandığında serum ALT ve AST düzeyinde anlamlı bir değişim olmamıştır. DHEA alan obez grupta, kontrole kıyasla serbest T3 ve DHEA seviyeleri anlamlı olarak artmıştır.

Forskolin+DHEA (kombine) tedavisi alan obez grupta (grup 5), obez kontrol grubuna (grup 2) kıyasla kiloyu anlamlı olarak azalmakta ve kontrol grubunun (grup 1) seviyesine anlamlı olarak yaklaşmaktadır. Kombine tedavi alan obez grupta glukoz ve trigliserid testleri, obez kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak azalmasa da, kontrol grubunun seviyesine anlamlı olarak yaklaşmaktadır. Kombine tedavi alan obez grupta VKİ'nin, obez kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak azaldığı fakat kontrol grubunun seviyesine anlamlı olarak gelmediği saptanmıştır. Kombine tedavi alan obez grupta, obez kontrol grubuyla kıyaslandığında serum ALT ve AST düzeyinde anlamlı bir değişim olmamıştır. Kombine tedavi alan obez grupta, obez kontrole göre serbest T4 anlamlı olarak artarken, kontrole kıyasla serbest T3, serbest T4 ve DHEA seviyeleri anlamlı olarak artmıştır.

## 5. TARTIŞMA

Literatürde forskolin ve DHEA kimyasallarına ait ayrı ayrı çalışmalar bulunmakla birlikte, bu iki kimyasalın kombine tedavisinin etkinliği hakkında herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Bu nedenle kimyasalların ayrı ayrı verildiği grupların yanında 5. grup olarak “obezlerde kombine tedavi grubu” oluşturmaya karar verdik. Ratların gruplandırılması aşağıdaki gibidir;

Grup 1 → Normal Diyet (Kontrol Grubu)

Grup 2 → Yüksek Yağlı Diyet (Obez Kontrol Grubu)

Grup 3 → Yüksek Yağlı Diyet + Forskolin

Grup 4 → Yüksek Yağlı Diyet + DHEA

Grup 5 → Yüksek Yağlı Diyet + Forskolin + DHEA

### 5.1. Kontrol (Grup 1) ve Obez Kontrol (Grup 2) Grubunun Tartışılması

Obez kontrol grubunda, kontrol grubuyla kıyaslandığında VKİ ( $p<0.001$ ), kilo ( $p<0.001$ ), glukoz ( $p=0.014$ ) ve trigliserid ( $p=0.035$ ) anlamlı olarak artmakta, diğer testlerde ise anlamlı bir değişim saptanmamaktadır. En az anlamlı olan parametre trigliseriddir. Trigliserid, LPL enziminin etkinliği ile gliserol ve SYA'lara yıkılır. Trigliseridin sınırda olan anlamlılığını, LPL, SYA, insülin ve İR'nin anlamsızlığı ile birlikte düşündüğümüzde LPL, SYA, insülin ve İR'de anlamlı değişiklikler olmadan trigliserid testi anlamlı olarak artabilmektedir. Bu nedenle obezite ve metabolik sendrom takibinde trigliserid takibi önem arz etmektedir.

Nitekim İşbilen ve ark. yaptığı çalışmada, Sprague-Dawley cinsi dişi ratların 5 ay boyunca yüksek yağ içerikli diyet ile beslenmeleri sonucu serum trigliserid ve total kolesterol seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (İşbilen 2007).

İşbilen ve ark. çalışmalarının sonuçları, bizim sonuçlarımızı desteklemektedir. Yüksek yağ içerikli diyetle indüklenen obeziteyle kan trigliserid düzeyi anlamlı olarak artmıştır.

Obez kontrol grubunda glukozun anlamlı olarak artarken, insülinin anlamlı olarak artmamasına bağlı olarak İR'de anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Obezite derecesinin daha fazla olduğu obez kontrol grubu oluşturulursa, insülin artışlarına uygun İR artışları ve değişim saptanamayan testlerin anlamlı değişimleri görülebilir.



## 5.2. Kontrol (Grup 1), Obez Kontrol (Grup 2) ve Forskolin Alan Obez (Grup 3) Grupların Tartışılması

Forskolin alan obez grupta, obez kontrol grubuyla kıyaslandığında glukoz ( $p=0.031$ ), kilo ( $p<0.001$ ) ve VKİ ( $p<0.001$ ) parametrelerinde anlamlı olarak düşüş görülürken; trigliserid, LPL, SYA, insülin, İR, serbest T3, serbest T4 ve AST de anlamlı farklılık yoktu.

Forskolin alan obez grupta, kontrol grubuyla kıyaslandığında ise glukoz ( $p=0.762$ ), kilo ( $p=0.274$ ) ve trigliserid ( $p=0.162$ ) parametrelerindeki anlamlı farklılık kayboldu fakat VKİ ( $p=0.041$ )’deki anlamlı farklılık halen vardı. Bu durum, forskolin tedavisinin obezlerdeki fazla kiloyu, kan glukoz ve trigliserid düzeyindeki yüksekliği anlamlı şekilde kontrol grubunun seviyesine yaklaştırdığını, ancak VKİ’yi kontrol grubunun seviyesine yaklaştıramadığını gösterir. Bir başka deyişle; forskolin tedavisi VKİ’yi normale yaklaştıramadan kiloyu, kan glukoz ve trigliserid seviyelerini anlamlı olarak normale (kontrol grubunun değerlerine) yaklaştırdı.

Obez kontrol grubunda, kontrol grubuna kıyasla LPL, SYA, insülin, İR, serbest T4, ALT ve AST değerlerinde anlamlı değişiklik olmadığı için, bu parametrelere forskolin tedavisinin herhangi bir etkisi de gözlemlenememiştir. Obezlerde bu parametreler üzerine forskolin tedavisinin etkisi araştırılacaksa; obez kontrol grubunda, kontrole göre bu parametrelerin anlamlı olarak farklı bulunabileceği çalışmalarda (obezite derecesinin daha fazla olduğu obezite çalışmalarında) bu durum araştırılmalıdır.

Sonuçta; forskolin tedavisi kilo ve glukoz düzeyini anlamlı olarak obez kontrolden düşürüp, yine anlamlı olarak normal kontrole yaklaştırmıştır. Trigliseridi obez kontrole göre anlamlı olarak düşüremese de, kontrol grubunun seviyesine anlamlı olarak düşürdü. VKİ’yi obez kontrole göre anlamlı olarak düşürdü fakat kontrol grubunun seviyesine anlamlı olarak getiremedi.

Allen ve ark. yaptıkları çalışmada, invitro olarak yağ dokusunu isoproterenol ve forskolin ile stimüle ederek cAMP artışını ve lipolizi araştırmışlardır. Konsantrasyona bağlı olarak cAMP artışı ile birlikte lipoliz hızında artış olduğunu bulmuşlardır. İsoproterenol ile 6 kat cAMP artışı sağlanırken forskolin ile 20 kat artış sağlanmıştır (Allen 1986).

Lieberman ve ark. başka herhangi bir sağlık problemi bulunmayan fazla kilolu 8 bayan olguya günde iki defa 250 mg olacak şekilde %10’luk forskolin ekstresinden vermişler ve 0. 4. ve 8. haftalarda biyoelektrik impedans ile vücut kompozisyonunu değerlendirmişlerdir. Sonuçta, forskolinin kilo ve vücut yağ miktarında önemli oranda azalma ile beraber yağsız

vücut kitesinde de önemli oranda artış yaptığını bulmuşlardır. Aynı araştırmacılar, hastalara forskolinin dozunu azaltarak (%10'luk forskolin ekstresinden günde iki defa 125 mg olacak şekilde) 12 hafta süreyle vermişler ve yine anlamlı oranda kilo kaybı yaptığını bulmuşlardır (Lieberman 2004).

Godard ve ark. fazla kilolu ve obez (VKİ >25 kg/m<sup>2</sup> olan) 30 erkek hastaya (15'i plasebo, 15'i forskolin alan), 12 hafta süreyle günde iki defa 250 mg %10'luk forskolin ekstresinden vermişler. Vücut yağ yüzdesi ve yağ kütlesi DEXA ile değerlendirilmiş ve forskolin alanlarda plasebo grubuna göre vücut kompozisyonunda anlamlı farklılık saptanmıştır. Forskolinin vücut yağ yüzdesinde önemli oranda azalma ile beraber aynı zamanda kemik kitesinde ve yağsız vücut kitesinde önemli oranda artış yaptığı bulunmuştur. Aynı çalışmada, serum serbest testosteron düzeyinde anlamlı artış tespit edilmiştir. Godard ve ark. bu bulgulardan hareketle obezitenin önlenmesinde ve tedavisinde forskolinin önemli bir yeri olduğu sonucuna varmışlardır (Godard 2005).

Henderson ve ark. forskolinin obezite üzerindeki etkinliğini ve güvenilirliğini saptamak amacıyla fazla kilolu 7 kadının diyetine, 250 mg %10'luk forskolin ekstresinden günde iki defa olmak üzere 12 hafta süreyle eklemişlerdir. 0, 4, 8 ve 12. haftalarda DEXA ile vücut kompozisyonuna bakılmış, aynı zamanda kilo takibi ve çeşitli psikometrik parametreler açısından değerlendirmeler yapılmıştır. Sonuçta, kişilerin vücut yağ kompozisyonunda önemli bir farklılık bulunmadığı, forskolin alan grupta yorgunluk ve açlık duygusunun daha az oranda olduğu saptandı. Dolayısıyla forskolin ekstresinin kilo kaybından ziyade kilo alımını engellediği ve daha az açlığa sebep olduğu sonucuna varılmıştır (Henderson 2005).

Allen ve ark., Lieberman ve ark. ile Godard ve ark. çalışmalarının sonuçları bizim sonuçlarımızı desteklerken, Henderson ve ark. sonuçları bizim sonuçlarımızı desteklemiyor.

Obezlere yapılan forskolin tedavisi, normal kontrole kıyasla serbest T3 (p=0.004) seviyelerini anlamlı olarak artırdı. Obez kontrol grubunda, normal kontrole kıyasla anlamlı olmasa da (p=0.086) bir serbest T3 artışı vardı. Forskolin tedavisiyle serbest T3 artışı anlamlı hale gelmiş oldu. Forskolin alanlarda serbest T3 düzeyi anlamlı olarak artarken, serbest T4 düzeyinin anlamlı olarak değişmemesi, periferde serbest T4 hormonunun, serbest T3 hormonuna dönüşmesine bağlı olabilir. Bu nedenle obezlerdeki forskolin tedavisi, tiroid fonksiyonlarını etkileyebilir ve özellikle obez hipertiroidi hastalarında antiobezite ajanı olarak kullanılacaksa dikkat edilmeleri gerekir. Başka bir bakış açısıyla; obez hipotiroidi (hipotiroidi hastaları obeziteye yatkındırlar) hastalarında forskolin, antiobezite etkinliğinin yanında tiroid hormon sentezini artırarak da görev alabilir.

Ahmad ve ark. forskolinin tiroid hormon üretimini ve salınımını artırarak yağ depolanmasını engellediğini saptamışlardır (Ahmad 2008).

Ahmad ve ark. çalışmalarının sonuçları, bizim sonuçlarımızı desteklemektedir.

Forskolin alan obez grupta, obez kontrol grubuyla kıyaslandığında serum ALT düzeyinde anlamlı olarak ( $p=0.039$ ) artış gözlenmiş olup serum AST düzeyinde anlamlı bir değişim olmamıştır. Akut karaciğer hasarında serum ALT düzeyi artar. Forskolin alanlarda anlamlı olarak serum ALT artışı görülmesinin olası nedenleri; ilacın hepatik yan etkisi veya forskolinin yağ dokusundan serbestleşmesini sağladığı SYA'ların karaciğere ulaşip orada birikerek akut karaciğer yağlanması (akut inflamasyon-akut steatohepatit) yapabilmesi olabilir.

Antiobezite ilacı olarak forskolin kullanılacaksa, yapabileceği olası akut hepatik yan etkilerinin karaciğerin patolojik incelenmesi sonucu açığa kavuşturulması ve kullanımda dikkate alınması gerekir.

Forskolin kullanımıyla ALT düzeylerinde olan değişimin AST'de görülmemesinin nedeni, ratlara forskolin verilmesinin 1. ayın sonunda bitirilmesi nedeniyle karaciğerdeki klinik tablonun, kronik bir tablo haline gelememesinden olabilir. Karaciğerdeki olay kronikleştikçe AST artışı da görülebilir.

### **5.3. Kontrol (Grup 1), Obez Kontrol (Grup 2) ve DHEA Alan Obez (Grup 4) Grupların Tartışılması**

DHEA alan obez grupta, obez kontrol grubuyla kıyaslandığında glukoz ( $p=0.008$ ), kilo ( $p=0.011$ ) ve VKİ ( $p<0.001$ ) parametrelerinde anlamlı olarak düşüş görülürken, trigliserid, LPL, SYA, insülin, İR, serbest T3, serbest T4, ALT ve AST de anlamlı farklılık yoktu.

DHEA alan obez grupta, kontrol grubuyla kıyaslandığında glukoz ( $p=0.742$ ) ve trigliserid ( $p=0.439$ ) parametrelerindeki anlamlı farklılık kayboldu fakat kilo ( $p=0.008$ ) ve VKİ ( $p=0.003$ )'deki anlamlı farklılık halen vardı. Bu durum, DHEA tedavisinin obezlerdeki kan glukoz ve trigliserid düzeyindeki yüksekliği anlamlı şekilde kontrol grubunun seviyesine yaklaştırdığını ancak fazla kilo ve VKİ'yi kontrol grubunun seviyesine yaklaştıramadığını gösterir. Bir başka deyişle; DHEA tedavisi kilo ve VKİ'yi normale yaklaştırmadan, kan glukoz ve trigliserid seviyelerini normale (kontrol grubunun değerlerine) yaklaştırdı.

Obez kontrol grubunda, kontrol grubuna kıyasla LPL, SYA, insülin, İR, serbest T4, ALT ve AST değerlerinde anlamlı değişiklik olmadığı için, bu parametrelere DHEA tedavisinin herhangi bir etkisi de gözlemlenememiştir. Obezlerde bu parametreler üzerine DHEA tedavisinin etkisi araştırılacaktır; obez kontrol grubunda, kontrole göre bu parametrelerin anlamlı olarak farklı bulunabileceği çalışmalarda (obezite derecesinin daha fazla olduğu obezite çalışmalarında) bu durum araştırılmalıdır.

Sonuçta; DHEA tedavisi glukoz düzeyini anlamlı olarak obez kontrolden düşürüp, yine anlamlı olarak normal kontrole yaklaştırmıştır. Trigliceridi obez kontrole göre anlamlı olarak düşüremese de, kontrol grubunun seviyesine anlamlı olarak düşürdü. Kilo ve VKİ'yi obez kontrole göre anlamlı olarak düşürdü fakat kontrol grubunun seviyesine anlamlı olarak getiremedi.

Diamond ve ark. postmenapozal kadınlarda 12 aylık DHEA tedavisinin yağ miktarında azalma dahil çeşitli metabolik etkiler gösterdiğini kaydetmişlerdir. Aynı araştırmacılar %10 DHEA içeren bir kremin, bir yıl süre ile topikal uygulanması sonucu femoral yağda önemli oranda azalma sağladığını göstermişlerdir (Diamond 1996).

Morales ve ark. 6 ay boyunca günde 100 mg DHEA uygulamasının yaşlı erkeklerde kilo kaybını sağladığını fakat kadınlarda etkili olmadığını göstermişlerdir (Morales 1998).

Richards ve ark. Zucker ratlarda uzun süreli DHEA tedavisinin serum leptin, SYA ve yağ yastıklarına etkisini araştırmışlardır. DHEA tedavisiyle leptin seviyesinin, vücut kitlesinin ve yağ yastıklarının azaldığını saptamışlardır (Richards 2000).

Villareal ve ark. yaşlı erkek ve kadınlarda DHEA tedavisinin abdominal yağ dokusuna ve İR'ye etkisini araştırmışlardır. 2001 ve 2004 yılları arasında plasebo kontrollü olarak yapılan çalışmaya, yaşları 65 ile 78 arasında değişen (ortalama 71 yaş) 28 erkek ve 28 kadın hasta katılmış olup yaşa göre DHEA seviyeleri azalmıştı. Hastalara 6 ay boyunca günde 50 mg DHEA ve plasebo rastgele verilmiş olup, 6.ayın sonunda OGTT ile glukoz ve insülin cevaplarına, Magnetik Rezonans ile abdominal ve subkutan yağ dokusuna bakılmıştır. DHEA alan grup plasebo grubuyla kıyaslandığında, DHEA alan grubun visseral ve subkutan yağ dokusunda, İR'sinde anlamlı oranda düşüşler saptanmıştır. Araştırmacılar, DHEA'nın abdominal obeziteyle ilişkili metabolik sendromun önlenmesinde ve tedavisinde önemli bir rol oynayabileceği sonucuna varmışlar (Villareal 2004).

Perrini ve ark. fizyolojik yaşa bağlı olarak görülen DHEA'daki düşüşlerin, yaşlanma ile ilişkisini araştırmışlardır. DHEA'nın yaşlılarda belirli yararları (nitrit oksit sentezini

artırarak endotel fonksiyonunu iyileştirmesi vs.) olsa da bu durumun DHEA takviyesini haklı çıkarmadığını belirtmişlerdir (Perrini 2005).

Hernandez-Morante ve ark. morbid obezlerde visseral ve subkutanöz yağ dokusundaki adiponektin ekspresyonuna DHEA-S'nin etkisini araştırmışlar. VKİ'si 41,2-56,1 kg/m<sup>2</sup> olan erkek ve kadınların, visseral ve subkutanöz yağ dokusundan alınan biopsi materyallerinde adiponektinin invitro gen ekspresyonuna bakılmıştır. Adipositler, DHEA-S verilen ve verilmeyen olacak şekilde 24 saat inkübe edildikten sonra adiponektinin mRNA'sı, RT-PCR (revers transkripsiyon - polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi ile ölçülmüştür. DHEA-S, visseral yağ dokusundaki adiponektin gen ekspresyonunda önemli bir artış sağlarken, subkutan yağ dokusunda önemli derecede bir artış sağlamamıştır. Buna göre metabolik sendromlu hastalarda DHEA-S ile gözlenen olumlu etkiler, onların visseral yağ dokusundaki adiponektin gen ekspresyonunu artırmasına bağlı olabileceği sonucuna varmışlardır (Hernandez-Morante 2006).

İşbilen ve ark. yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen ratlarda, DHEA-S'nin leptin, lipid profili ve endotel fonksiyonu üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. Sprague-Dawley cinsi dişi ratlar 5 ay boyunca yüksek yağ içerikli diyet ile beslenmenin ardından obez kontrol, düşük doz DHEA-S alan (1 mg/kg/gün) ve yüksek doz DHEA-S alan (10 mg/kg/gün) gruplara ayrılmış olup 7 gün boyunca intraperitoneal DHEA-S verilmiştir. Serum, karaciğer ve aort örneklerinde leptin, endotelin-1 (ET-1), nitrit oksit (NO) ve VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü) düzeyleri ölçülmüştür. Serumda bu parametrelere ek olarak lipid paneli ve DHEA-S analizleri yapılmış. Düşük ve yüksek dozlardaki DHEA-S tedavisinin, serum trigliserid ve total kolesterol düzeylerini düşürdüğü, endotel üzerine ise net olarak olumlu bir etki yapmadığı sonucuna varmışlar (İşbilen 2007).

Balazs ve ark. DHEA tedavisinin antiglukokortikoid (antiobezite) etkisini 11 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1'i, 11 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2'ye dönüştürerek gösterdiğini, böylece aktif glukokortikoidlerin inaktif hale dönüştürüldüğünü bulmuşlardır (Balazs 2008).

Jankowski ve ark. yaşlı yetişkinlerde oral DHEA tedavisinin santral obezite, glukoz metabolizması ve kan lipidleri üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. DHEA eksikliği olan yaşlı erkeklere, 12 ay boyunca günde 50 mg DHEA oral yolla verilmiştir. DHEA tedavisinin santral obezite üzerine herhangi bir fayda sağlamadığı sonucuna varmışlar (Jankowski 2011).

Tagawa ve ark. DHEA'nın antiobezite etkinliğinde alternatif bir mekanizma olarak kemirgenlerdeki yağ dokusunda bulunan 11 beta-hidroksisteroid dehidrogenaz (HSD) tip 1 inhibisyonunu araştırmışlardır. 8 haftalık erkek wistar cinsi ratlardan elde edilen diferansiye 3T3-L1 adipositleri ile karaciğer ve mesenterik yağ dokusu mikrozomları elde edildikten sonra 11 beta-HSD tip 1 aktivitesi ve steroidler ölçülmüştür. Obez yağ dokusu hücrelerinde ve mikrozomlarında DHEA'nın, 11 beta-HSD tip 1 aktivitesini yaklaşık %15,6 oranında inhibe ettiği gösterilmiştir. Yapılan kinetik çalışmada ise DHEA'nın, bu enzimi non-kompetitif (yarışmasız) olarak inhibe ettiği ve non-transkripsiyonel bir inhibisyon yaptığı da ortaya konulmuştur. DHEA'nın yağ dokusu üzerine olan etkinliğinin, 11 beta-HSD tip 1 inhibisyonu ve böylece de glukokortikoidlerin reaktivasyonunu engellemeye ilişkisi olabileceğini sonucuna varmışlardır (Tagawa 2011).

Sato ve ark. obez ratlarda artan kas DHEA ve dehidrotosteron (DHT) seviyelerinin, açlık kan glukozu, insülin seviyeleri ve GLUT-4 translokasyonu ile ilişkisini araştırmışlardır. Yüksek sükröz diyetiyle 14 hafta beslenen obez wistar erkek ratlar, her grupta 10 rat bulunmak üzere kontrol, DHEA alan ve egzersiz grubu olmak üzere 3 gruba ayrılmış olup DHEA tedavisi ve egzersiz 6 hafta sürmüştür. Kastaki seks steroidlerinin bazal düzeyindeki artış, glukoz ve insülin üzerine olumlu etkileri ve kas-glukoz metabolizmasındaki ilgili sinyaller üzerinde yararlı etkileri görülmüştür. Kan glukoz ve insülin düzeylerinin iyileştirilmesinin, iskelet kasındaki DHEA ve DHT konsantrasyonlarıyla ilişkili olabileceği sonucuna varmışlar (Sato 2011).

Sato ve ark. obez ratlarda DHEA tedavisinin ve egzersizin, İR gelişimi üzerine etkinliğini araştırmışlardır. Yüksek sükröz diyetiyle 14 hafta beslenen obez erkek wistar ratlar, her grupta 10 ratın bulunduğu kontrol, DHEA, egzersiz, DHEA ve egzersizin birlikte olduğu kombine grup olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. DHEA tedavisi (1 mg/kg/gün dozda) ve egzersiz ise 6 hafta sürmüştür. Kombine grupta, vücut ağırlığı ve serum insülin seviyelerinde önemli oranda düşüş ile insülin duyarlılığı indeksi, kas DHEA ve dehidrotosteron (DHT) konsantrasyonunda ise önemli oranda artış gözlemlenmiştir. DHEA ve egzersizin kombine yapılması halinde açlık kan şekeri, insülin düzeyleri ve insülin duyarlılığı üzerine etkin bir şekilde olumlu etki yaptığı, kas DHEA ve DHT konsantrasyonunu artırdığı sonucuna varmışlar (Sato 2012).

Literatürdeki bu sonuçların bir kısmı çalışmamızı desteklerken, bir kısmı ise çalışmamızı desteklememektedir. Literatürde, obezlerin DHEA ile olan tedavilerinde İR'de (Villareal 2004, Hernandez-Morante 2006, Sato 2011, Sato 2012) azalma görülmektedir. Bu

bulguların çalışmamızda görülememesinin muhtemel nedeni obezite derecesinin, DHEA verilme süresinin ve dozunun yetersizliği olabilir. Obezite derecesinin daha fazla olduğu obez kontrol grubu oluşturulursa İR artışları saptanır. İR'deki bu artış sonrası, DHEA dozunun ve süresinin daha fazla olduğu bir obezite tedavisi planlanırsa İR'de azalma gözlemlenebilir.

Obezlere yapılan DHEA tedavisi, normal kontrole kıyasla serbest T3 ( $p=0.013$ ) seviyelerini anlamlı olarak artırdı. Obez kontrol grubunda, normal kontrole kıyasla anlamlı olmasa da ( $p=0.086$ ) bir serbest T3 artışı vardı. DHEA tedavisiyle serbest T3 artışı anlamlı hale gelmiş oldu. DHEA alanlarda serbest T3 düzeyi anlamlı olarak artarken, serbest T4 düzeyinin anlamlı olarak değişmemesi, periferde serbest T4 hormonunun, serbest T3 hormonuna dönüşmesine bağlı olabilir. Bu nedenle obezlerdeki DHEA tedavisi, tiroid fonksiyonlarını etkileyebilir ve özellikle obez hipertiroidi hastalarında antiobezite ajanı olarak kullanılacaksa dikkat edilmeleri gerekir. Başka bir bakış açısıyla, obez hipotiroidi (hipotiroidi hastaları obeziteye yatkındırlar) hastalarında DHEA, antiobezite etkinliğinin yanında tiroid hormon sentezini artırarak da görev alabilir.

DHEA alanlarda, normal kontrolle kıyaslandığında kan DHEA düzeyi anlamlı olarak ( $p=0.001$ ) artmıştır. Bu durum oral DHEA alımının, kan DHEA düzeyini artırmada kullanılabilecek bir yol olduğunu göstermiştir.

DHEA alan obez grupta, obez kontrol grubuyla kıyaslandığında serum ALT ve AST düzeyinde anlamlı bir değişim olmamıştır. DHEA karaciğere hasar vermediği için, antiobezite olarak forskolinin yerine tercih edilebilir.

#### **5.4. Kontrol (Grup 1), Obez Kontrol (Grup 2) ve Kombine Alan Obez (Grup 5) Grupların Tartışılması**

Kombine alan obez grupta, obez kontrol grubuyla kıyaslandığında kilo ( $p=0.002$ ) ve VKİ ( $p<0.001$ ) parametrelerinde anlamlı olarak düşüş görülürken, glukoz, trigliserid, LPL, SYA, insülin, İR, serbest T3, ALT ve AST de anlamlı farklılık yoktu.

Kombine alan obez grupta, kontrol grubuyla kıyaslandığında glukoz ( $p=0.084$ ), kilo ( $p=0.070$ ) ve trigliserid ( $p=0.273$ ) parametrelerindeki anlamlı farklılık kayboldu fakat VKİ ( $p=0.001$ )'deki anlamlı farklılık halen vardı. Bu durum, kombine tedavinin obezlerdeki fazla kiloyu, kan glukoz ve trigliserid düzeyindeki yüksekliği anlamlı şekilde kontrol grubunun seviyesine yaklaştırdığını, ancak VKİ'yi kontrol grubunun seviyesine yaklaştıramadığını

gösterir. Bir başka deyişle; kombine tedavi VKİ'yi normale yaklaştıramadan kiloyu, kan glukoz ve trigliserid seviyelerini normale (kontrol grubunun değerlerine) yaklaştırdı.

Obez kontrol grubunda, kontrol grubuna kıyasla LPL, SYA, insülin, İR, ALT ve AST değerlerinde anlamlı değişiklik olmadığı için, bu parametrelere kombine tedavinin herhangi bir etkisi de gözlemlenememiştir. Obezlerde bu parametreler üzerine kombine tedavinin etkisi araştırılacaktır; obez kontrol grubunda, kontrole göre bu parametrelerin anlamlı olarak farklı bulunabileceği çalışmalarda (obezite derecesinin daha fazla olduğu obezite çalışmalarda) bu durum araştırılmalıdır.

Sonuçta; kombine tedavisi kiloyu anlamlı olarak obez kontrolden düşürüp, yine anlamlı olarak normal kontrole yaklaştırmıştır. Glukoz ve trigliseridi obez kontrole göre anlamlı olarak düşüremese de, kontrol grubunun seviyesine anlamlı olarak düşürdü. VKİ'yi ise obez kontrole göre anlamlı olarak düşürdü fakat kontrol grubunun seviyesine anlamlı olarak getiremedi.

Literatürde Forskolin ile DHEA'nın kombine kullanıldığı bir çalışmaya da rastlayamadık.

Obezlere yapılan kombine tedavi, normal kontrole kıyasla serbest T3 ( $p=0.008$ ) ve serbest T4 ( $p=0.039$ ) seviyelerini anlamlı olarak artırdı. Obez kontrol grubunda, normal kontrole kıyasla anlamlı olmasa da ( $p=0.086$ ) bir serbest T3 artışı vardı. Kombine tedaviyle serbest T3 artışı belirginleşmiş ve anlamlı hale gelmiş oldu. Kombine alanlarda serbest T3 düzeyi anlamlı olarak artarken, serbest T4 düzeyi de anlamlı olarak arttı. Kombine tedavi; tekli kimyasal uygulamalarındaki serbest T3 artışlarının ortalamalarından daha fazla serbest T3 artışını ve tekli kimyasal uygulamalarında görülmeyen serbest T4 artışını gerçekleştirdi. Bu nedenle obezlerdeki kombine tedavi, tiroid fonksiyonlarını etkileyebilir ve özellikle obez hipertiroidi hastalarında antiobezite ajanı olarak kullanılacaksa dikkat edilmeleri gerekir. Başka bir bakış açısıyla, obez hipotiroidi (hipotiroidi hastaları obeziteye yatkındırlar) hastalarında kombine tedavi, antiobezite etkinliğinin yanında tiroid hormon sentezini artırarak da görev alabilir.

Kombine alanlarda, normal kontrole kıyaslandığında kan DHEA düzeyi anlamlı olarak ( $p=0.017$ ) artmıştır. Bu durum forskolinle birlikte oral DHEA alımının, kan DHEA düzeyini artırmada kullanılabilecek bir yol olduğunu göstermiştir.



Kombine alan obez grupta, obez kontrol grubuyla kıyaslandığında serum ALT ve AST düzeyinde anlamlı bir değişim olmamıştır. Antiobezite olarak forskolin kullanılacaksa, olası hepatik yan etkisini kompanse edebilmek için DHEA ile kombine edilerek tedavide yer alması sağlanabilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Obezlerde kiloda düşüş sağlama açısından tedavi tercih sırası; Forskolin, Kombine, DHEA'dır. Tek başına forskolin alımı, kiloyu azaltmada en etkili ajan olmuştur.
2. Obezlerde VKİ'de düşüş sağlama açısından tedavi tercih sırası; Forskolin, DHEA, Kombine'dir. Tek başına forskolin alımı, VKİ'yi azaltmada en etkili ajan olmuştur.
3. Obezlerde glukozda düşüş sağlama açısından tedavi tercih sırası; DHEA, Forskolin, Kombine'dir. Tek başına DHEA alımı, glukozu azaltmada en etkili ajan olmuştur.
4. Obezlerde trigliserid düşüşü sağlama açısından tedavi tercih sırası; DHEA, Kombine, Forskolin'dir. Tek başına DHEA alımı, trigliseridi azaltmada en etkili ajan olmuştur.
5. ALT düzeyinde artış sağlama riskine binayen tedavi tercih sırası; DHEA, Kombine, Forskolin'dir. Forskolin, karaciğer üzerine akut olarak olumsuz etki veya etkiler oluşturarak ALT düzeyini artırmış olabilir. Bu nedenle karaciğerin patolojik incelenmesi bu konuya ışık tutacaktır. Antiobezite olarak forskolin tedavisi düşünülecekse, olası akut hepatik yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır. ALT'yi artırmadığı için tedaviye DHEA veya kombine tedavi ile devam edilmesi de tercih edilebilir.
6. DHEA alan gruplardaki (grup 4 ve 5) serum DHEA düzeyi, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak artmış bulundu. Bu durum, DHEA alımı için oral yolun etkili bir yol olabileceğini gösterir.
7. Serbest T3 ve serbest T4 düzeyinde artış sağlanmasının istenmediği durumlarda tedavi tercih sırası; DHEA, Forskolin, Kombine'dir. Çünkü kombine grupta, serbest T3 artışının yanında serbest T4 düzeyi de artmaktadır. Bir başka bakış açısıyla da obez hipotiroidi hastalarının tedavisinde kombine tedaviye yer verilebilir.
8. Forskolin ve DHEA tedavileri, birbirlerinin etkilerini artırmamaktadır. Bu nedenden dolayı obezlerde, forskolin ve DHEA'nın kombine tedavisine gerek yoktur. Kombine tedavi, obez

hipotiroidi hastalarının tedavisinde veya antiobezite olarak forskolin kullanılacaksa forskolinin olası akut hepatik yan etkilerini kompanse etmek amacıyla kullanılabilir.

9. Forskolin ve DHEA ile yapılan obezite tedavisinde insülin, İR, LPL, SYA ve AST üzerine anlamlı olarak herhangi bir etki saptanmamıştır. Bu durumu, 10 haftalık yüksek yağlı diyetle obezitenin gerçekleşmesine rağmen insülinin anlamlı olarak artmaması sonucu İR'nin artmamasına ve karaciğerdeki klinik tablonun AST'yi artıracak kadar kronik bir tablo haline gelmemesine bağlamaktayız. Bu parametrelerde anlamlı değişimin gözlemlenebilmesi için obezite derecesinin daha fazla olduğu obezite çalışmaları yapılmalıdır.

## 7. KAYNAKLAR

- Ahmad S, Rizwan M, Parveen R, Mujeeb M, Aquil M. A Validated Stability-Indicating TLC Method for Determination of Forskolin in Crude Drug and Pharmaceutical Dosage Form. *Chromatographia* 2008 March ; (67) :441-447
- Aksakal EÇ, Yılmaz C. Obezitede Davranış Tedavisi In “Obezite ve Tedavisi” Ed. by Candeğer Yılmaz, Mart matbacılık sanatları ltd.1999,Birinci basım, İstanbul,71-77.
- Allen DO, Ahmed B, Naseer K. Relationships between cyclic AMP levels and lipolysis in fat cells after isoproterenol and forskolin stimulation. *J Pharmacol Exp Ther.* 1986 Aug; 238(2):659-64
- Altunkaynak BZ, Özbek E. Obezite Nedenleri ve Tedavi Seçenekleri. *Van Tıp Dergisi* 2006; 13(4): 138-149
- Apay SE, Pasinlioğlu T. Obesity and Pregnancy. *TAF Prev Med Bull* 2009; 8(4):345-350
- Balazs Z, Schweizer RAS, Frey FJ, Rohner-Jeanrenaud F, Odermatt A. DHEA Induces 11 $\beta$ -HSD2 by Acting on CCAAT/Enhancer-Binding Proteins. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(1):92-101.
- Bartalina L. Thyroid hormone-binding proteins. *Endocr Rev* 1994;13:140.
- Björntorp P. International Textbook of Obesity Türkçe, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 2002.
- Black D, James WPI, Besser GM. Obesity *J R Coll Physicians London.* 1983;17(1):5-65.
- Bozbora A, Özarmağan S. Obezitenin Tanımı ve Temel Bilgiler In “Obezite ve Tedavisi” Ed.by Alp Bozbora, 2002;Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 1,4-7.
- Collazo-Clavell ML. Safe and effective management of the obese patient. *Mayo Clin Proc* 1999;74:1255-9.
- Çetinkalp Ş, Donduran S. Obezitede Diyetin Yeri In “Obezite ve Tedavisi” Ed. by Candeğer Yılmaz, Mart matbacılık sanatları ltd. 1999, Birinci basım, İstanbul,85-91.
- Çöl M. Halk Sağlığı Yönünden Obezite. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 1998; 51(3):173-176
- Dai G, Carrasco L, Carrasco N: Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature* 1996;379:458.
- Davis S. Insulin, oral hypoglycemic agents, and the pharmacology of the endocrine pancreas. In: Hardman J, Limbard L, eds. *Goodman and Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill Publishing Co. 1996; 1487-1517.
- De Lany JP, Windhauser MM, Champagne CM, Bray GA. Differential oxidation of individual dietary fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72:905-11.

- Dhatariya KK, Nair KS. Dehydroepiandrosterone: Is There a Role for Replacement? *Mayo Clin Proc.* 2003;78:1257-1273.
- Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Labrie F. Metabolic effects of 12-month percutaneous dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women. *J Endocrinol.* 1996;150(suppl):S43-S50.
- Erge S. Obezitede Diyet Tedavisini Destekleyen Davranışsal Tedavi, *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2003; Volume 7, Number 2, 075-082.
- Ersoy R, Çakır B. Obezite. *Turk Medical Journal* 2007;1:107- 116.
- Hac-Wydro K, Wydro P. The influence of fatty acids on model cholesterol / phospholipid membranes. *Chem Phys Lipids.* 2007; 150:66-81.
- Henderson S, Magu B, Rasmussen C, Lancaster S, Kerksick C, Smith P, et al. Effects of *coleus forskohlii* supplementation on body composition and hematological profiles in mildly overweight women. *J Int Soc Sports Nutr.* 2005 Dec 9;2:54-62.
- Hu FB, Manson JE, Willett WC. Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: A Critical Review. *Journal of the American College of Nutrition.* 2001; 20:5-19.
- Innis SM. Fatty acids and early human development. *Early Human Development.* 2007; 83:761-766.
- Garrow JS, Webster J. Qutelet's index (W/H<sup>2</sup>) as a measure of fatness. *Int J Obes* 1985;9:147-153
- Godard MP, Johnson BA, Richmond SR. Body composition and hormonal adaptations associated with forskolin consumption in overweight and obese men. *Obes Res.* 2005;13:1335–1343.
- Gökcel A, Gümüdürlü Y. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat, and metformine in the treatment of obesity. *N Eng J Med* 2003;348:2074-81.
- Grundy SM. What is the Contribution of Obesity to the Metabolic Syndrom. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2004;33: 267–282.
- Gurr MI, Harwood JL: *Lipid Biochemistry: An Introduction*, 4.baskı. Chapman&Hall, 1991.
- Güzeş EA. Çocukluk Çağı Obezitesinde Hiperinsülineminin Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi. 2004;2,8-18.
- Hatemi H. *Obezite ve Metabolik Sendrom*, Bayer, İstanbul, 2003.
- Henderson S, Magu B, Rasmussen C, Lancaster S, Kerksick C, Smith P, et al. Effects of *coleus forskohlii* supplementation on body composition and hematological profiles in mildly overweight women. *J Int Soc Sports Nutr.* 2005 Dec 9;2:54-62.
- Henry RR. Glucose control and insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1996; 124: 97-103.

- Hernandez-Morante J J, Milagro F, Gabaldon J A, Martinez JA, Zamora S, Garaulet M. Effect of DHEA-sulfate on adiponectin gene expression in adipose tissue from different fat depots in morbidly obese humans. *European Journal of Endocrinology* 2006;155:593-94.
- İşbilen B, Arı Z, Var A, Onur E, Uyanık BS. Yüksek yağ içeren diyet ile beslenen ratlarda DHEAS'ın leptin, lipid profili ve endotel fonksiyonu üzerine etkileri. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*. 2007; 21(3):109-116.
- Jankowski CM, Gozansky WS, Van Pelt RE, Wolfe P, Schwartz RS, Kohrt WM. Oral dehydroepiandrosterone replacement in older adults: effects on central adiposity, glucose metabolism and blood lipids. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Oct;75(4):456-63.
- Karaca E, Aytaç S. Yağ bitkilerinde yağ asitleri kompozisyonu üzerine etki eden faktörler. *OMÜ Zir. Fak. Dergisi*. 2007; 22:123-131.
- Kauffman PR, Castracane DV. Assessing insulin sensitivity. *Contemporary OB/GYN*. 2003;48(1):30-48.
- Kavitha C, Rajamani K, Vadivel E. *Coleus forskohlii* – A comprehensive review on morphology, phytochemistry and pharmacological aspects. *Journal of Medicinal Plants Research* 2010 February;18:278-285
- Kim SY, Park SM, Lee ST . Apolipoprotein C-II is a novel substrate for matrix metalloproteinases. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2006;339 (1): 47–54.
- Klish WJ. Childhood obesity, Pathophysiology and treatment, *Acta Paediatr Jpn*. 1995;37:1-6
- Kopelman P G, Stock J M. *Klinik obezite*. 1. baskı, İstanbul: And yayıncılık, 2000;18-49
- Korugan Ü, Orhan Y, Yılmaz C. *Klinik Obezite*. *Obezite Çalışma Grubu*. 1. Baskı. 2000;1-15;49-73
- Kutluay Merdol T. Obezitede Diyet Tedavisi Temel İlkeleri ve Eğitim, *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2003 Volume 7, Number 2, 033-038.
- Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance. *Am J Epidemiol*. 1993;37:959-65.
- Lau DCW, Douketis JD, Morrison KM, Hramiak IM, Sharma AM. Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children . *CMAJ* 2007;176 (8 Suppl):1-13.
- Legrain S, Girard L. Pharmacology and therapeutic effect of dehydroepiandrosterone in older subjects. *Drugs Aging* 2003;20(13):949-67.
- Lieberman S. A new potential weapon for fighting obesity: forskolin-the active diterpene in *Coleus*. *Altern Complement Ther*. December 2004:330–333.
- Lohman TG. Skinfolts and body density and their relation to body fatness: a review. *Hum Biol* 1981;53:181-225.

- Low AK, Bauldin MJ, Sumrall CD, Loustalot FV, Land KK. A Clinician's approach to medical management of obesity. *Am J Med Sci* 2006;331:175-82.
- Martorell R, Kettle K, Hugles ML, Grummer-Stawn ML. Overweight and obesity in preschool children from developing countries. *International Journal of Obesity*. 2000;24:959-67.
- Mattes RD. Fat taste and lipid metabolism in humans. *Physiology&Behavior*. 2005; 86: 691-697.
- Mead JR, Irvine SA, Ramji DP. Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease. *Journal of Molecular Medicine*. 2002;80: 753-769
- Mo Q, Lu SF, Simon NG. Dehydroepiandrosterone and its metabolites: Differential effects on androgen receptor trafficking and transcriptional activity. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2006;99(1):50-8.
- Morales AJ, Haubrich RH, Hwang JY, Asakura H, Yen SS. The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49:421-432.
- Oranzo JA, Scott JG. Diagnosis and treatment of obesity in Adults: An Applied Evidence-Based Review. *J Am Board Fam Pract* 2004;17:359-69.
- Orhan Y. Şişmanlık. *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. 2001;716-733.
- Orhan Y, Özbey N. Obezitede Diyet Tedavisi, Obezitede İlaç Tedavisi In "Obezite ve Tedavisi" Ed.by Alp Bozboru, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul,2002;143,185,186,192.
- Özbey N. Obezitede İlaç Tedavisi, Obezite ve Egzersiz, In "Obezite ve Tedavisi" Ed.by Alp Bozboru, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul,2002;177-179.
- Parks DA, Skinner KA, Gelman S, Maze M. Hepatic physiology. *Anesthesia Miller RD 5 th ed.*, 2000; 647-661.
- Perrini S, Laviola L, Natalicchio A, Giorgino F. Associated hormonal declines in aging: DHEA-S. *J. Endocrinol Invest* 2005;28(3suppl):85-93
- Pinto C, Papa D, Hübner M, Mou TC, Lushington GH, Seifert R. Activation and inhibition of adenylyl cyclase isoforms by forskolin analogs. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008 Apr;325(1):27-36.
- Pinto C, Hübner M, Gille A, Richter M, Mou TC, Sprang SR, et al. Differential interactions of the catalytic subunits of adenylyl cyclase with forskolin analogs. *Biochem Pharmacol*. 2009 Jul 1;78(1):62-9.
- Richards RJ., Porter JR. and Svec F. Serum Leptin, Lipids, Free Fatty Acids, and Fat Pads in Long-Term Dehydroepiandrosterone-Treated Zucker Rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 2000;223:258-262.

- Sahin I, Aydin S, Ozkan Y, Dagli AF, Akin KO, Guzel SP, Catak Z, Ozercan MR. Diet-induced obesity suppresses ghrelin in rat gastrointestinal tract and serum. *Mol Cell Biochem.* 2011; 355: 299–308
- Satman I, Yılmaz T, gengül A, Salman S, Salman F, Uygur S et al. Population-based stud of Diabets and risk Characteristics in Turkey Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study. *Diabetes care.* 2002; 25(9): 551-556.
- Sato K, Iemitsu M, Aizawa K, Mesaki N, Fujita S. Increased muscular DHEA levels are associated with improved hyperglycemia in obese rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;301(2):274-80.
- Sato K, Iemitsu M, Aizawa K, Mesaki N, Ajisaka R, Fujita S. DHEA administration and exercise training improves insulin resistance in obese rats. *Nutrition & Metabolism* 2012; 9:47-54.
- Tagawa N, Minamitani E, Yamaguchi Y, Kobayashi Y. Alternative mechanism for anti-obesity effect of dehydroepiandrosterone: Possible contribution of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibition in rodent adipose tissue. *Steroids,* 2011;76(14):1546-53.
- Tanakol R. Obezite Tedavisinde Orlistat *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism,* 2003; 2 : 87-97
- Torchinsky YM: Transamination: Its discovery, biological and clinical aspects . *Trends Biochem Sci* 1987;12: 115.
- Traish AM, Kang HP, Saad F, Guay AT. Dehydroepiandrosterone (DHEA)--a precursor steroid or an active hormone in human physiology. *J Sex Med.* 2011;8(11):2960-82
- Tsai MJ, O'Malley BW: Molecular mechanisms of action of Steroid/thyroid receptor super-family members. *Annu Rev Biochem* 1994;63:451.
- Türkiye Obezite (Şişmanlık) İle Mücadele ve Kontrol Programı. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Kuban Matbaacılık Yayıncılık. 1. Baskı. Şubat 2010;773:17-112.
- Tüzün M. Obezite In “Obezite ve Tedavisi”Ed. by Candeğer Yılmaz, Mart matbacılık sanatları ltd. 1995,Birinci basım, İstanbul,4-12.
- Wadden TA,Foster GD. Behavioral treatment of obesity, *Med Clin North Am* 2000;84(2): 441-61.
- Wyatt HR, James OH. Zayıflama ilaçlarının rolü nedir? *Sendrom,* 2005, Ocak 1016-5134,18-27.
- Villareal DT, Holloszy JO. Effect of DHEA on Abdominal Fat and Insulin Action in Elderly Women and Men. *JAMA* 2004;292:2243-44.
- Yılmaz C. Obezite ve Tedavisi. 1.Baskı. İzmir: Mart matbaacılık 1999;11-29

Yorgancı-Koyuer E. Obez, Tip-II Diyabetli Hastalarda İnsülin Direnci ile IL-6, CRP ve Fibrinojen ilişkisi, Uzmanlık Tezi 2005;2-27.