

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**OBEZ KİŞİLERDE İŞTAH HORMONLARI ÜZERİNE
AKUPUNKTURUN ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. FUNDA GÜÇEL**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. CEMAL ÇEVİK**

**ANKARA
MAYIS 2010**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**OBEZ KİŞİLERDE İŞTAH HORMONLARI ÜZERİNE
AKUPUNKTURUN ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. FUNDA GÜÇEL**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. CEMAL ÇEVİK**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2009-16 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA
MAYIS 2010**

İÇİNDEKİLER	ii
Teşekkür	vi
Kısaltmalar	vii
Şekil, Tablo ve Grafik Listeleri	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akupunktur	3
2.1.1. Akupunkturun Tarihçesi	3
2.1.2. Akupunkturun Etki Mekanizmaları	4
2.1.2.1. Analjezik Etki	4
2.1.2.2. Sedatif Ve Psikolojik Etki	5
2.1.2.3. Motor İyileştirici Etki	6
2.1.2.4. İmmüniteyi Artırıcı Etki	6
2.1.2.5. Homeostatik Etki	6
2.1.3. Akupunktur Noktası Ve Özellikleri	7
2.1.4. Akupunkturun Kullanımı	8
2.1.5. Akupunktur ve Oksidan Stres	11
2.1.6. Akupunktur ve Obezite	11
2.2. Obezite	12
2.2.1. Obezitenin Tanımı	12
2.2.2. Obezitenin Tanısı	13
2.2.2.1. Vücut Yağ Oranı (VYO)	13
2.2.2.2. Vücut Kitle İndeksi	14

2.2.2.3. Bel/Kalça Oranı	15
2.2.2.4. Obezitenin Etiyolojisi	15
2.2.2.5. Genetik Nedenler	15
2.2.2.6. Endokrin Nedenler	16
2.2.2.7. Nörojenik Nedenler	16
2.2.2.8. Psikolojik Nedenler	16
2.2.3. Obezitenin Komplikasyonları	16
2.2.4. Obezite Tedavisi	17
2.2.4.1. Diyet Tedavisi	17
2.2.4.2. Egzersiz	17
2.2.4.3. Farmakolojik Tedavi	17
2.2.4.4. Cerrahi Tedavi	18
2.2.4.5. Diğer Tedavi Yöntemleri	18
2.3. Ghrelin	18
2.3.1. Ghrelin'in Yapısı	18
2.3.2. Ghrelin'in Salınımını Etkileyen Faktörler	20
2.3.2.1. Glikoz ve Diyet	20
2.3.2.2. İnsülin ve Ghrelin	21
2.3.2.3. Obezite ve Ghrelin	21
2.3.2.4. Ghrelin ve Büyüme Hormonu	21
2.3.2.5. Ghrelin ve Enerji Dengesi	22
2.4. Leptin	24
2.4.1. Leptin'in Yapısı	24

2.4.2. Leptin'in Fizyolojik Özellikleri	26
2.4.3. Leptin Reseptörleri (OB-R)	26
2.4.4. Leptin'in Fonksiyonları	27
2.4.5. Obezite ve Leptin	32
2.5. Kolesistokinin (CCK)	33
2.5.1. Kolesistokinin'in Yapısal Özellikleri	33
2.5.2. Kolesistokinin'in Fonksiyonları	33
2.6. İnsülin	34
2.6.1. İnsülin'in Yapısı	35
2.6.2. İnsülin'in Sentezi	35
2.6.3. İnsülin'in Etki Mekanizması	36
2.6.4. İnsülin'in Metabolik Etkileri	36
2.6.5. İnsülin ve Glikoz Taşınma Mekanizması	37
2.6.6. İnsülin Salınımını Arttıran ve Azaltan Faktörler	37
2.6.7. Diyabetes Mellitus ve İnsülin Direnci	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Kullanılan Gereçler	38
3.1.1. Çalışmaya Dâhil Edilen Hastalar	38
3.1.2. Çalışmada Kullanılan Araçlar	39
3.1.3. Çalışmada Kullanılan Kitler	39
3.2. Çalışmada Uygulanan Yöntemler	40
3.2.1. Serum İnsülin Düzeylerinin Tayini	40
3.2.2. Serum Leptin Düzeylerinin Tayini	42

3.2.3. Plazma Ghrelin Düzeylerinin Tayini	44
3.2.4. Plazma Kolesistokin (CCK) Düzeylerinin Tayini	47
3.2.5. İstatistiksel Değerlendirme	50
4. BULGULAR	51
4.1. Gruplar Arası Ağırlık Düzeyleri	51
4.2. Gruplar Arası İnsülin Düzeyleri	52
4.3. Gruplar Arası Leptin Düzeyleri	53
4.4. Gruplar Arası Ghrelin Düzeyleri	54
4.5. Gruplar Arası Kolesistokin Düzeyleri	55
4.6. Gruplar Arası Ghrelin ve İnsülin Korelasyonu	56
4.7. Gruplar Arası Leptin ve Ghrelin Korelasyonu	57
4.8. Gruplar Arası Leptin ve İnsülin Korelasyonu	58
4.9. Gruplar Arası İnsülin ve Kolesistokin Korelasyonu	59
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ	70
7. KAYNAKLAR	72
8. ÖZET	87
9. SUMMARY	90
10. ÖZGEÇMİŞ	92

Teşekkür

Bilgi ve deneyimlerine hayran olduğum, uzmanlık eğitimim ve tez çalışma süreci boyunca bana sabır ve anlayış gösteren değerli hocam, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. CEMAL ÇEVİK'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca stresli ve zor durumda olduğum her anımda beni destekleyen değerli hocalarım, Prof.Dr. Hatice PAŞAOĞLU'na, Doç. Dr. Banu ÇAYCI'ya, Doç. Dr. Neslihan BUKAN'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatım boyunca çok güzel ve çok özel birçok anı paylaştığım kardeşlerim olarak değerlendirdiğim, Dr.Canan YILMAZ DEMİRTAŞ'a, Dr.Burak BAHAR'a yürekler dolusu teşekkürü borç bilirim. Bana sonsuz anlayış, sabır, yardım ve motivasyon desteği vererek tez çalışma sürecimi tamamlamamda büyük katkılarda bulundular. Diğer asistan arkadaşlarıma, beraber hizmet verdiğimiz tüm personelimize teşekkür ederim. Tez çalışmalarım sırasında tanıdığım, onu tanımaktan dolayı çok mutlu olduğum akupunktur polikliniğinin değerli doktoru Setenay MİT'e yardımlarından ve motivasyonundan dolayı çok teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan başta canım annem olmak üzere tüm aileme sevgi ve saygılarımı sunarım.

Tüm meslek hayatım boyunca ve uzmanlık eğitimim süresince her zaman bana destek ve yardımcı olan değerli eşim Cem GÜÇEL'e teşekkür eder, sevgilerimi sunarım. Uzmanlık eğitimim sürecinde sahip olduğum, en değerli varlıklarım olan oğullarım Denizalp ve Batuhan'ana anlayışları için teşekkür eder, sonsuz sevgilerimi sunarım.

Kısaltmalar

aa:	Aminoasit
AgRP:	Agouti-Related Peptide
BE:	Beta endorfin
BMAS:	British Medical Acupuncture Society
CART:	Cocaine-Amphetamine-Regulated Transcript
CRH:	Corticotropin-releasing hormone
CCK:	Kolesistokinin
DM:	Diyabetes Mellitus
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EA:	Elektroakupunktur
Dk:	Dakika
HRP:	Horse Radish Peroksidaz
Kcal:	Kilokalori
MAb 1:	Monoklonal antikorlar
MAb 2:	Monoklonal antikor
MC3R:	Melanokortin 3 reseptörü
MC4R:	Melanokortin 4 reseptörü
MSH:	Melanocyte-stimulating hormones
NPY:	Nöropeptid-Y
NTS:	Nükleus Traktus Solitarius
POMC:	Pro-opiomelanokortin
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
VYO:	Vücut Yağ Oranı
VKI:	Vücut Kitle İndeksi

Şekil Listesi

Şekil 1. Ghrelin'in yapısı	19
Şekil 2. Ghrelin ve leptin etki mekanizması (a)	22
Şekil 3. Ghrelin ve leptinin etki mekanizmaları (b)	24
Şekil 4. Leptin'in yapısı	25
Şekil 5. Leptin'in lipit metabolizmasını inhibe edici etkisi	28
Şekil 6. Ghrelin ve leptinin etki mekanizmaları (c)	31
Şekil 7. Kolesistokininin fonksiyonları	34
Şekil 8. İnsülin'in yapısı	35

Tablo Listesi

Tablo 1. Kadın ve erkeklerde vücut yağ oranlarına ve yaş gruplarına göre obezite kriterleri	14
Tablo 2. Erişkinler için vücut kitle indeksine göre obezite sınıflaması	14
Tablo 3. Serum insülin tayini	41
Tablo 4. Serum leptin tayini	43
Tablo 5. Plazma ghrelin tayini	46
Tablo 6. Plazma CCK tayini	49
Tablo 7. Tüm çalışma gruplarının kilo -serum insülin-serum leptin-plazma ghrelin plazma CCK- sonuçları (Ortalama±Standart Hata)	60

Grafik Listesi

Grafik 1. Serum insülin standart grafiği	41
Grafik 2. Serum leptin standart grafiği	44
Grafik 3. Plazma ghrelin standart grafiği	47
Grafik 4. Plazma CCK standart grafiği	50
Grafik 5. Gruplar arası ağırlık karşılaştırılması	51
Grafik 6. Gruplar arası insülin düzeylerinin karşılaştırılması	52
Grafik 7. Gruplar arası leptin düzeylerinin karşılaştırılması	53
Grafik 8. Gruplar arası ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması	54
Grafik 9. Gruplar arası CCK düzeylerinin karşılaştırılması	55
Grafik 10. Ghrelin-İnsülin korelasyonu	56
Grafik 11. Leptin ghrelin korelasyonu	57
Grafik 12. Leptin insülin korelasyonu	58
Grafik 13. İnsülin CCK korelasyonu	59

1. GİRİŞ

Obezite, vücutta aşırı yağ depolanması sonucu ortaya çıkan bir hastalık olup, bir enerji dengesi sorunudur. Vücuttaki yağ oranının artışı, enerji alımı ve enerji harcanması arasındaki dengesizlikten kaynaklanır.

Obezite çağımızda özellikle endüstrileşmiş ülkelerin en sık görülen sağlık problemlerinden biridir (1).

Obezite tedavisinde kullanılan çeşitli yöntemler vardır. Bunları kısaca sıralayacak olursak;

- a. Diyet tedavisi,
- b. Fiziksel aktivitenin düzenlenmesi,
- c. Davranış tedavisi,
- d. Farmakoterapi,
- e. Cerrahi yaklaşım,
- f. Akupunktur tedavisi.

Sıralanan bu yöntemler, tek ya da birbirleri ile kombine olarak uygulanabilmektedir. Obez kişilerde düşük kalorili diyet uygulandığı zaman vücut yağ kitlesinde azalma olurken, negatif nitrojen dengesi (2), halsizlik ve psikolojik semptomların da olduğu belirtilmiştir (3). Obezlere sadece aerobik egzersiz programı uygulanınca bu programın bitiminden sonra, sıklıkla kişilerin tekrar kilo aldığı görülmüştür (4). İştah azaltıcı ilaçların da tek yönlü etkisinin bulunduğu ve lokal plastik cerrahi girişimlerin tedavide yeterli olamayacağı belirtilmiştir (3).

Akupunktur Geleneksel Çin Tıp Tedavilerinin en eski ve en iyi bilinenidir. Akupunkturun etki mekanizmalarının en önemlisi, endojen opioit peptidlerin gösterdiği etkiler olarak kabul edilmektedir.

Akupunktur uygulaması sonrasında analjezik etkilerin ortaya çıktığı uzun zamandır bilinmektedir. Akupunktur uygulaması sonrasında plazmada yükselen endojen opioitlerden beta endorfinin (BE) metabolizmayı etkilediği belirtilmiştir (5,6). Spesifik noktalar üzerinden uygulanan elektro akupunkturun ağırlık kaybına neden olduğu bilinmektedir (7). Kulak akupunktur uygulamasının açlık hissini kontrol altına aldığı belirtilmiştir (8). Akupunktur uygulaması ile plazmada yükselen endojen opioitlerden Beta endorfinin lipaz aktivasyonunu arttırarak ve lipoproteinemi yaparak lipit metabolizmasını etkilediği bilinmektedir. (5,6).

Bizim çalışmamızda akupunktur uygulaması yapılan obez kişilerde meydana gelen ağırlık kaybı ve bu uygulamalarla iştah hormonlarından olan insülin, leptin, ghrelin ve kolesistokinin hormonlarının açlık ve tokluk mekanizmaları üzerine olan etkilerinin ve serum düzeylerindeki değişimlerinin araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akupunktur

Akupunktur terapötik bir amaçla vücuttaki spesifik noktalara iğne batırılmasıyla uygulanan bir tedavi şeklidir. Latince iki kelimedenden (acus; iğne ve puncture; batırma) oluşur (9). Geleneksel Çin Tıbbına göre; Vücut YİN ve YANG olmak üzere iki zıt ve ayrılmaz kuvvetin hassas dengesi olarak değerlendirilir. Yin soğuğu temsil eder, yavaştır veya pasiftir. Yang sıcak, heyecanlı veya aktiftir. Geleneksel Çin Tıbbına göre sağlık vücudun dengeli durumda tutulmasıyla elde edilir. Hastalık Yin ve Yang'ın internal dengesizliğine bağlıdır. Bu dengesizlik Qi'nin (Vital Enerji) meridyen olarak bilinen yollarda blokajına yol açar. Geleneksel Çin Tıbbına göre meridyenlerle ilişkili olan belirli noktalara akupunktur uygulayarak Qi'deki blokaj açılabilir. Birçok kaynak meridyenleri en az 2000 akupunktur noktasının ağ gibi birleşmesiyle oluşmuş 14 ana kanal olarak tanımlar (10-11).

2.1.1. Akupunkturun Tarihçesi

Geleneksel Çin Akupunkturunun tarihçesi M.Ö. 2000'li yıllara kadar uzanmaktadır (9). İlk çağlara ait kazılarda taştan yapılmış iğneler bulunmuştur. M.Ö.1000 dönemine ait kazılarda, akupunktur iğneleri bulunmuştur. İbni-i Sina'da 1100 yıllarında akupunktur teşhis metotlarından biri olan nabız muayenesinden ayrıntılı olarak bahsetmiştir.

Akupunkturun batıda yayılmaya başlaması 17.yy'ın sonlarına doğru olmuştur. Akupunkturu ilk kullanmaya başlayan Avrupa ülkeleri Fransa ve

Almanya'dır. Akupunktur noktalarının elektrikli aletlerle stimülasyonuna dayanan elektro akupunktur tekniği 1825 yılında Fransa'da geliştirilmiştir. 19.yy'ın başlarında Alman yayınlarında romatizmal ağrıları iğne kullanarak tedavi etmek konusunda yazılar çıkmıştır (12). Akupunktur tekniklerinin kullanımı 19. ve 20. yy. boyunca gelişmeye devam etmiş ama bu ülkelerde sınırlı kalmıştır. İngiliz tıp profesörü olan Sir William Osler'in Londra üniversite Kolej Hastanesindeki ağrılı noktalara iğne batırarak ağrıyı yok etme üzerine olan çalışmaları 1912'de yayınlanmıştır. 1950'li yıllarda ise İngiliz Doktor Felix Mann bu tekniği öğrenmek maksadıyla Çin'e gitmiştir. 1958 yılında Çin'den döndüğünde hem hasta tedavi etmek hem de doktorları akupunktur konusunda eğitmek amacıyla bir klinik açmıştır. Bu klinik daha sonra BMAS (British Medical Acupuncture Society) olmuştur.

2.1.2. Akupunkturun Etki Mekanizmaları

2.1.2.1. Analjezik Etki:

1965 yılında Melzack ve Wall "kapı kontrol" teorisini ortaya atmıştır. Bu teoriye göre küçük çaplı sinir lifleri ağrı uyarısını bir kapı mekanizması üzerinden taşıırken büyük çaplı lifler küçüklerin taşıdığı ağrı sinyalini inhibe etmek üzere aynı kapıdan geçer (13). Kapının açık veya kapalı olmasına göre beyin aldığı ağrı stimülasyonuna yanıt olarak çeşitli nörokimyasallar salgılar. Bu nedenle beyin sapı veya serebral korteksteki ilgili alanları veya spinal kordaki sinirleri stimüle etmek amacıyla ağrı bölgesinin periferi uyarılarak ağrı sinyalleri engellenebilir (10).

Nöral opiat teori ise opioidlerin etkilerini de kapsayan kapı kontrol teorisinin biraz daha gelişmiş şeklidir. Opioidler opioit reseptörlere bağlanan bir grup endojen kimyasallardır ve spinal kordun substantia gelatinosa parçasındaki sinir aktivitesini ve ağrı geçişini engeller.

Kaslardaki periferel sinirlerin stimülasyonu Santral Sinir Sistemine impuls gönderir ve hipotalamo hipofizer aksan endorfinlerin salınımını uyarır. Serebrospinal sıvıdaki endorfinlerin analjezik etkiyle ağrı duyusunu etkilediği düşünülmektedir (14,15).

Endorfinlerin opiat antagonisti olan Naloksan akupunkturun analjezik etkisini göstermek üzere kullanılmıştır. Akupunkturdan önce Naloksan verilmesinin akupunkturun etkisini yok ettiği gösterilmiştir (13). Bir endorfin türü olan beta endorfinin salınımı ACTH salınımıyla bağlantılıdır. ACTH adrenal korteks üzerinden kortizol salgılatır. Akupunkturun antiinflamatuvar etkisinin bir kısmı kortizolle bağlantılı olabilir. ACTH ve kortizol madde bağımlılığı ve abstinensde önemlidir. Madde bağımlılarında ACTH ve kortizol düzeyi abstinensde yüksektir. Akupunktur bu kimyasalların salınımını etkileyerek bağımlılıkta etkili olabilir.

2.1.2.2. Sedatif ve Psikolojik Etki

Akupunktur tedavisinin aynı zamanda sedatif etkileri de bulunmaktadır. Sedatif etkisi depresyon, insomnia, bağımlılık gibi kompleks durumlarda diğer tekniklerle kombine olarak kullanılabilir (16-18) .Sedatif etki dopamin gibi beyindeki bazı kimyasalların değişmesi sonucudur (19-21).

Sempatoadrenal sistemin hiperaktivasyonu ile oluştuğuna inanılan anksiyete, endorfinlerle giderilebilir. Sempatoadrenal sistemin tonusu akupunktur tarafından inhibe edilip, endorfin salgılatılarak anksiyete durumu giderilebilir (21).

2.1.2.3. Motor İyileştirici Etki

Çeşitli sebeplerle felçli hale gelen hastaların akupunktur tedavisinden sonra iyileşebildiği görülmüştür (21).

2.1.2.4. İmmüniteyi Artırıcı Etki

Akupunktur hastalıklara karşı vücut direncini artırır. Lökositlerin sayılarında, opsoninlerin, kininlerin ve antikorların ise seviyelerinde değişiklik yapar. İmmün aktivitenin düzenlenmesini sağlar (21).

Akupunkturun özellikle T-Lenfositlere etkisi üzerinde çalışmalar yapılmış ve lenfositlerden interferon salınımını artırıcı etkisinin olduğu bulunmuştur. Lökosit sayısı akupunktur tatbikinden üç saat sonra artar. Bu artış 24 saat devam eder. Karaciğere ait retiküler endotelial sistem hücrelerinde de fagositik aktivitede artış görülür. Kalın Bağırsak-4 (L1-4) ve Mide-36 (St-36) noktalarının uyarılması ile T-helper hücrelerinin sayısında artış görülmektedir (21).

2.1.2.5. Homeostatik Etki

Otonom sinir sistemi iç organların çalışmalarını sürekli ve otomatik olarak kontrol eder. Bu kontrol ise sempatik ve parasempatik sinirler aracılığı ile sağlanmaktadır. Akupunkturda da hem sempatik hem de parasempatik etki oluşturulur. Kalp hızı, kan basıncı, üriner atılım, solunum, ısı, endokrin sistem

akupunkturla etkilenebilir. Derideki özel noktalar uyarılınca özel sinirler uyarılır. Bunlar aracılığı ile elektriksel impulslar spinal korda ve beynin alt merkezine ve buradan da hastalıklı alana gider. Sonuçta akupunktur otonom sinir sistemi üzerinden, homeostazi sağlar, su ve elektrolit dengesini düzenler, damar sistemini düzene sokarak hipo ve hipertansiyonu normotansiyona çevirir. Kan şekerini düzenler, kalp atışını düzeler, terlemeyi ve vücut ısısını ayarlar, idrar ve gaita atılımını düzene sokar (21).

2.1.3. Akupunktur Noktası ve Özellikleri

Akupunkturda uygulama deri ve deri altındaki kas dokusuna yapılır. Uygulama sonucunda her iki bölgede de etkilenme görülmektedir. Birçok akupunktur noktasının kasların motor noktaları ile aynı olduğu belirlenmiştir (22).

Akupunktur noktaları düşük elektriksel dirence sahiptir (23). Akupunktur noktalarının bu özelliğinden faydalanılarak bir takım cihazlar geliştirilmiştir

Akupunktur noktasına uygulanan iğne stimülasyonu çoğunlukla deride yavaş adapte olan reseptörleri uyarır. Akupunktur noktalarındaki reseptörlerin, bu noktaların bulunduğu yerle yakın ilgisi olduğu belirlenmiştir. Örneğin; L1 1 (Shanyang), P 9 (Zhongchong), L 11 (Shaoshang) noktalarının iğnelenmesinde duyu reseptörlerinden dokunma ve basınç reseptörlerini, P 7 (Daling) noktasının iğnelenmesinde golgi tendon ve\veya basınç reseptörlerini, P 6 (Neiguan) ve L 10 (Yuji) noktalarının iğnelenmesinde bu noktalar çok sayıda kasın bulunduğu derin dokuda olmalarından dolayı kas içciklerini uyardığı bildirilmiştir (24).

Akupunktur noktalarına, buldukları yere göre ve tedavi ettiği semptomları hatırlatan isimler verilmiştir.

Akupunktur noktasına çelik, gümüş ve altın akupunktur iğneleri batırılabilir. Bu akupunktur iğneleri, noktanın anatomik durumuna göre farklı derinliklere batırılır.

Akupunktur uygulaması yapılırken, noktaların lokalizasyonuna göre kulak akupunkturu ya da genel vücut akupunkturu olarak uygulanabilir. İğneli uygulamalardan başka akupunktur noktalarına iğneler üzerinden elektrik akımı, ultra ses dalgaları, ışık ve mekanik basıyla da stimülasyonu yapılabilmektedir (25).

2.1.4. Akupunkturun Kullanımı

Akupunktur için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1979 yılında Çin'de düzenlenen akupunktur sempozyumunda akupunkturla tedavi edilebilecek hastalıklar konusunda bir liste oluşturulmuştur. 2003 yılında akupunkturun etkinliği konusunda klinik kanıtlara dayanan bir rapor oluşturulmuştur. Bu rapora göre endikasyonlar dört grupta toplanmıştır. Tedavisinde akupunkturun etkinliği klinik olarak kanıtlanmış durumlar, daha fazla kanıta ihtiyaç duyulan durumlar etkinliği konusunda sınırlı kanıt olan durumlar ve bir uygulayıcı tarafından özel durumlarda uygulanan tedaviler.

DSÖ tarafından akupunkturun etkili olduğu klinik olarak kabul edilmiş endikasyonlar;

Respiratuar: Allerjik rinit

Gastrointestinal: Bilier kolik, dizanteri, peptik ülser, akut ve kronik gastrit, gastrospazm,

Ağrı: Fasial ağrı, baş ağrısı, diz ağrısı, bel ağrısı, boyun ağrısı, dental ve temporomandibular ağrı, postoperatif ağrı, romatoid artrit, siyatik, burkulma, tenisçi dirseği,

Jinekolojik ve Renal: Renal kolik, primer dismenore,

Kardiyovasküler: Hipertansiyon, hipotansiyon, inme,

Genel: Radyoterapi ve/veya kemoterapinin yan etkileri, lökopeni, bulantı, kusma.

Akupunkturun etkisinin gösterildiği ancak daha fazla kanıtın gerekli olduğu endikasyonlar;

Respiratuar: Astıma, çocuklarda entübasyon sonrası, boğmaca öksürüğü,

Kulak, burun, boğaz göz ve ağız: Göz ağrısı, epistaksis, herpes zoster, Menière hastalığı, boğaz ağrısı, sjögren sendromu,

Gastrointestinal: Kolesistit, kolelithiazis, gastrokinetik rahatsızlık, hepatitis B taşıyıcılığı, ülseratif kolit,

Nörolojik: Bell's palsy, fibromyalji, demans,

Ağrı: Abdominal ağrı, kanser ağrısı, kulak ağrısı, radicular ağrı, spinal ağrı,

Cilt : Acne vulgaris, neurodermatitis, pruritus,

Renal ve Jinekolojik: Kadın infertilitesi, erkek seksüel fonksiyon bozuklukları, polikistik over, premenstrual sendrom, tekrarlayan alt üriner sistem enfeksiyonları,

Kardiyovasküler: Hiperlipemi, thromboangiitis ağrısı, Reynaud's sendromu,

Genel: Alkol bağımlılığı, diabetes (non-insulin dependent), obezite, gut artriti, insomnia, laktasyon bozukluğu, opium, kokain ve eroin bağımlılığı, osteoarthritis, tütün.

DSÖ tarafından üzerinde çalışılmaya değer ama sınırlı kanıtın olduğu durumlar;

- .Chloasma,
- .Renk körlüğü,
- .Irritabl kolon sendromu,

Uzman bir uygulayıcı tarafından uygulanması gereken durumlar;

- .KOAHA' da nefes darlığı,
- .İnfant ve çocuklarda diare,
- .Çocuklarda viral ensefalit,
- .Paralizi.

2.1.5. Akupunktur ve Oksidan Stres

Organizmadaki birçok hastalıkta patolojik sürece oksidasyon ve serbest radikaller katılmaktadır ve akupunkturun oksidatif stresi antagonize etmede etkili olduğu da bilinmektedir. Bacağın iyi bilinen akupunktur noktası ST36'nın elektroakupunktur ile stimülasyonundan sonra dalaktaki natural killer hücre aktivitesi ve SOD aktivitesinin arttığı bilinmektedir. Akupunktur tedavisi ile hipotalamustaki ağrı bağlantılı genler olan 5-Hydroxytryptamine (serotonin) reseptör 3a (Htr3a) ve Endotelin reseptör tip B (Ednrb) uyarıldığında süper oksit dismutazın hipotalamus, karaciğer ve kırmızı kan hücrelerindeki aktivitesi artmaktadır (26). Kranial bölgede noktadan noktaya elektroakupunktur uygulamasının Parkinson hastalığı ve mekanizması üzerine olan klinik terapötik etkileri bilinmekte olup süperoksit dismutaz (SOD) ve lipit peroksidaz (LPO) düzeyleri tedaviden sonra belirgin derecede artış göstermektedir (27).

2.1.6. Akupunktur ve Obezite

Akupunktur uygulamasının obezite üzerine olan etkisi, çeşitli mekanizmalarla gerçekleşmektedir.

Obezite tedavisinde diyet uygulaması kilo kaybına neden olurken, iştahın baskılanmasına etkisi bulunmamaktadır. Akupunktur uygulamasının açlık hissini baskılayarak ve metabolizmayı etkileyerek kilo kaybını sağladığı belirlenmiştir (8). Akupunktur uygulaması ile artan BE düzeyi karbonhidrat ve lipit metabolizmasını etkilemektedir (5,6). Artan BE düzeyine, somatostatin ve vazointestinal peptid düzeylerindeki artış eşlik ederken, plazma gastrin düzeyi ve midedeki gastrik asit salgılanmasında ise azalma görülmektedir. Azalan gastrik asit düzeyide açlık hissini baskılanmasını sağlamaktadır (28,29).

Akupunktur uygulaması ile merkezi sinir sisteminde serotoninin düzeyinde yükselme görülmektedir. Serotoninde sempatik aktiviteyi arttırarak, besin alımını azaltmaktadır (30-31).

2.2. Obezite

2.2.1. Obezitenin Tanımı

Obezite, insan vücudunda yağ hücrelerinde depolanan doğal enerji rezervlerinin ciddi risk oluşturacak düzeyde artması ve sonuçta mortalite oranlarının kaçınılmaz olarak yükselmesi ile karakterize bir hastalıktır. Yağ dokusu rezervlerindeki bu artış kişinin biyolojik özellikleri, psikolojik yapısı ve çevresel faktörlerin henüz aydınlatılamamış kompleks ilişkisi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Vücut ağırlığındaki fazlalığın Koroner Kalp Hastalıkları, Diyabetes Mellitus (DM), İnme, Uyku Apnesi, Osteoartrit ve Sosyal İzolasyon gibi ciddi hastalıklarla olan ilişkisi bilimsel çalışmalarla ispatlanmıştır (32).

Obezite geleneksel yöntemler ile tedavi edilebilen basit bir fazla kilo sorunu değildir. Yüksek sağlık riskleri taşıyan ciddi klinik bir hastalık ve tehlikeli bir toplumsal sağlık sorunudur (32).

Obezite, DSÖ tarafından vücut kompozisyonunda insan sağlığını olumsuz şekilde etkileyecek düzeyde yağ miktarının artışı olarak tanımlanmaktadır. Obezitenin henüz hiçbir hastalıkla birlikteliği yokken tanınması ve tedavi edilmesi koruyucu sağlık politikalarının başında yer almaktadır (33,34).

2.2.2. Obezitenin Tanısı

Vücut yağ miktarını ve dağılımını değerlendirmek için kullanılan, uygulanabilirliği, maliyeti ve doğruluk dereceleri farklı çeşitli yöntemler kullanılmaktadır.

2.2.2.1. Vücut Yağ Oranı (VYO)

Obezite genel inanışın aksine fazla kilolu olmak değil, vücuttaki yağ oranının normalden fazla olmasıdır (33,34). Kilo arştı da bu yağ dokusu artışının fiziksel yapıya yansımasıdır. Normal vücut yapısında kadınlarda daha fazla olmak üzere belli oranda yağ dokusu bulunmaktadır. Vücut kitlesi, yaş ve cinsiyet değişkenleri üzerine geliştirilen bir formül ile Vücut Yağ Oranı (VYO) yaklaşık olarak belirlenebilmektedir.

$$VYO=(1,2XVKI)+(0,23XYaş)-(10,8X(Kadın=0/Erkek=1))-5,4$$

Bu oran kadınlarda %20-30, erkeklerde %12-20 olarak belirlenmiştir. Beyaz ırk için yaş gruplarına göre belirlenen normal vücut yağ oranları ve obezite sınırları Tablo 1’de sunulmuştur. Pratik olarak obezite vücut yağ oranının ortalama olarak erkekte %25, kadında ise %35’in üzerinde olmasıdır (35).

Tablo 1. Kadın ve erkeklerde vücut yağ oranlarına ve yaş gruplarına göre obezite kriterleri.

Yaş Grubu	20-40	40-60	60-80
Kadın Normal	%21-33	%23-44	%24-36
Kadın Obezite	>%36	>%40	>%42
Erkek Normal	%8-20	%11-22	%13-25
Erkek Obezite	>%25	>%28	>%30

2.2.2.2. Vücut Kitle İndeksi (VKI)

VKI en çok kullanılan ve VYO ile iyi korele edilen bir parametredir. VKI yağ miktarının genel bir göstergesi olup yağ dağılımı hakkında bilgi vermemektedir. Bu nedenle büyüme çağında olan çocuklarda, hamilelerde, sporcular da, yaşlılarda, ödemle seyreden hastalığı olanlarda VKI kullanılmaması daha uygun olmaktadır.

$$VKI = \frac{\text{Vücut Ağırlığı(kg)}}{\text{Boy(m}^2\text{)}}$$

Tablo 2. Erişkinler için vücut kitle indeksine göre obezite sınıflaması.

Erişkinler için	VKI
Zayıf	<18,5
Normal	18,5-24,9
Kilolu	25,0-29,9
Sınıf 1	30,0-34,9
Sınıf 2	35,0-39,9
Sınıf 3 (Aşırı)	>40

2.2.2.3. Bel/Kalça Oranı

Erkeklerde 0,95, kadınlarda 0,8 üzerindeki değerler abdominal obezite lehinedir. Bel çevresinin tek başına ölçümü de riskin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (36,37). Erkekler de 102 cm, kadınlarda 88 cm üzerindeki bel çevresi ölçümleri metabolik sendrom için yüksek risk göstergesidir (38).

Çok sık kullanılmayan diğer tanı yöntemleri

Cilt Kalınlığı,

Biyoelektriksel Empedans,

Hidrodansitometre,

Dual Energy X-Ray Absorbsiometry(DEXA),

İzotopik Yöntemler.

2.2.3. Obezitenin Etiyolojisi

Obezite değişik etiyojik faktörlere bağlıdır. Tedavinin planlanmasında etiyojik faktörlerin bilinmesi önemlidir.

2.2.3.1. Genetik Nedenler

Bazı genler ve kromozomsal anormallikler obezite gelişmesinde primer faktörken, çevresel faktörlerin bazıları da genleri etkileyerek obeziteye neden olabilmektedir. Obezitenin %20-80 oranında genetik nedenlerle ortaya çıktığı belirtilmektedir (40,41). Birçok genin obezite ile birlikteliği görülmüştür. Bu

genler; Leptin geni, Leptin reseptör geni, PPAR- γ reseptör geni ve TNF- γ genleridir.

2.2.3.2. Endokrin Nedenler

Obezite birçok endokrin bozukluğun klinik özelliklerinden birini oluşturmaktadır. Cushing sendromu, insülinoma, hipotiroidi, Klinik felter Sendromu, Turner Sendromu gibi klinik durumlarda farklı mekanizmalara bağlı olarak obezite görülmektedir (40).

2.2.3.3. Nörojenik Nedenler

Tümör, travma, iltihap gibi bazı durumlar hipotalamusta ki ventromedial nükleusu etkileyerek hipertrofik tipte obeziteye sebep olabilmektedir (40).

2.2.3.4. Psikolojik Nedenler

Aşırı yemek yeme ve fiziksel aktivitenin azalması bazı emosyonel streslere cevap olarak ortaya çıkabilmektedir. Yalnızlık, endişe, can sıkıntısı gibi bazı durumlar aşırı yemeye neden olabilmektedir. Psikolojik nedenlerin bilinmesi obezite tedavisinin planlanmasında da önemlidir.

2.2.4. Obezitenin Komplikasyonları

Obezitenin çeşitli hastalıklarla olan ilişkisi morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır. Koroner Kalp Hastalığı, hipertansiyon, insülin direnci, hiperlipidemi, Tip 2 Diyabet, göğüs ve kolon kanserleri. Safra kesesi hastalıkları gibi bazı hastalıklar obez kişilerde daha sık görülmektedir (42).

2.2.5. Obezite Tedavisi

2.2.5.1. Diyet Tedavisi

Obezite tedavisinde tüm diyetlerin uzun dönem başarıları kişilerin diyeti uygulamaları ve bırakmaları nedeniyle düşüktür. Prensip olarak 800 kcal/gün altındaki diyetler obezite tedavisinde tercih edilmemektedir (43,44).Diyet planı kişiye özel olmalıdır. Diyet tedavisinde amaç, enerji alımının azaltılması ve tüm besin gruplarını belli oranda içermesidir (44).

2.2.5.2. Egzersiz

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 20-30 dk, haftada 4-5 kez veya 45-60 dk, haftada 2-3 kez uygulanması önerilmektedir. Obezlerin tedavisinde hedef sadece kilo kaybı değil, davranış ve yaşam tarzı değişikliği olmalıdır. Başlangıç için vücut ağırlığının %10'nu kaybetmek obezite ile birlikte olan kan basıncı yüksekliğine, diyabet, kan lipit düzeyleri ve eklem ağrılarının düzelmesine yarar sağlamaktadır (43,44).

2.2.5.3. Farmakolojik Tedavi

Obez kişilerde kullanılan ilaçların yan etkileri oldukça yüksek olup, ilaç tedavisi uygulanacak hastaların seçimi oldukça önemlidir. Amerika'da Mayo Kliniğın oluşturduğu ilaç kullanma kriterlerine göre (45);

a. VKİ (Vücut Kütle İndeksi) 30kg/m^2 veya 27kg/m^2 ve birlikte bir veya daha fazla ve kilo vermekle gerilemeyeceği düşünülen komplikasyon varsa,

b. Uygulanan diyet, egzersiz, davranış değişikliği gibi konservatif tedavilere yanıt alınamaması,

c. Hasta ilaç tedavisi kullanıyorken de; diyet, egzersiz ve davranış değişikliği gibi tedavileri de sürdürüyor olması.

Medikal tedavide kullanılan ve denenmekte olan bazı ilaçlar; Orlistat, Subitramin, Recombinat Leptin, Nöropeptid Y Antagonistleri, Kolesistokinin (40).

2.2.5.4. Cerrahi Tedavi

Obezitede cerrahi girişimlerin genel olarak VKİ 40kg/m^2 üzerindeki hastalara uygulanması önerilmektedir.

2.2.5.5. Diğer Tedavi Yöntemleri

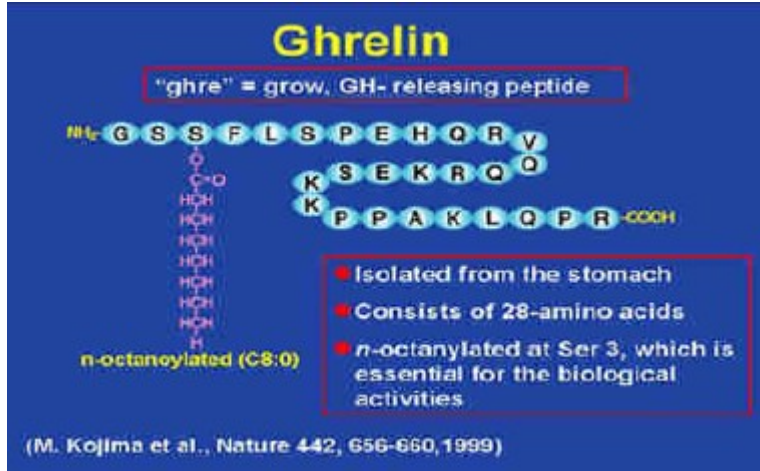
Akupunktur Tedavisi (5,6,8,28,29).

2.3. Ghrelin

2.3.1. Ghrelin'in Yapısı

Ghrelin hormonu 28 aminoasitten (aa) oluşup, N-terminal ucunda 3. aa olan serine bağlı, oktanil grubu adı verilen 8 karbonlu bir yağ asidi içerir (Şekil 1). Bu oktanil grubunun olup olmamasına göre ghrelin hormonu, biyoaktif ve non-biyoaktif olmak üzere iki şekilde bulunur. Oktanil grubu içeren biyoaktif olan

ghrelin hormonudur. Yani ghrelin hormonunun biyolojik aktivitesini sağlayan oktanil grubudur (46,47). Bu hormon vücut sıvılarında RIA Linked Immunosorbent Assay veya HPLC ile tespit edilir (48-50).



Şekil 1. Ghrelin'in Yapısı.

Ghrelin midenin fundusunda endokrin fonksiyonlara sahip hücreleri tarafından üretilmekte ve 28 aa içermektedir (46,47). Daha az miktarda bağırsak, böbrek, hipofiz bezi, plasenta ve hipotalamus tarafından da üretilip dolaşıma verilmektedir. Enerji homeostazisi üzerine etkileri, üretim yerinden bağımsız olup santral sinir sisteminde hipotalamus düzeyinde ortaya çıkmaktadır.

Ghrelin seviyesi gün içinde açlık halinde yükselmekte tokluk durumunda ise azalmaktadır. Gün içinde dolaşımdaki en yüksek seviyesi gece 2 ile 4 saatleri arasındadır (51,52). Endojen ghrelin seviyesi kısa ve uzun süreli gıda alımı rejiminden etkilenmektedir (51). Açlık ghrelin seviyelerini arttırmakta, gıda alımı ise 60-120 dk. içinde ghrelin seviyelerini düşürmektedir (52). Yemek sonrası ghrelin baskılanmasının alınan kaloriyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (53).

Açlık, mide ghrelin ekspresyonunu arttırmakta, hipofiz veya hipotalamusu ise etkilememektedir (47). Üç günlük uzamış açlığın bazal düzeye göre önemli bir değişiklik yapmadığı da tespit edilmiştir (51). Ghrelin seviyeleri, gün içinde gıda alımından hemen önceki dönemlerde ve gece boyunca en yüksek seviyeye çıkmaktadır. Gıda alımı sonrasında ise aniden düşmektedir. Böylece ghrelinin öğün aralarının oluşumunda önemli bir faktör olabileceğini düşünülmüştür (52).

Ghrelin seviyesinin gıda alımı sonrası nasıl değiştiği konusunda yapılan çalışmalarda midenin herhangi bir şeyle dolup gerilmesinden ziyade midenin glikoz ile kimyasal olarak uyarılmasının önemli olduğu gösterilmiştir (54).

2.3.2. Ghrelin'in Salınımını Etkileyen Faktörler

2.3.2.1. Glikoz ve Diyet

Oral veya intravenöz olarak; 50 gr glikozun verilmesiyle hiperglisemi oluşturulan insanlarda plazma glikoz düzeyinin normale inmesinden 30 dk. Sonra plazma ghrelin seviyeleri de en düşük düzeye inmiştir (54). Glukagon benzeri peptid 1 (GLP1), potansiyel insülin salgılatıcı olarak bilinmektedir ve merkezi olarak fizyolojik tokluk sağlayan bir mediatördür (55). Ghrelin ve GLP1 seviyeleri glikoz alımından sonra negatif bir korelasyon göstermektedir (56). Düşük yağlı diyetle beslenen ve kilo kaybeden insanlarda ghrelin seviyesinde bir yükselme görülmüş ve sonuç olarak düşük yağ içerikli diyetlerin ghrelin indüksiyonunu stimüle ettiği bulunmuştur (57). Diğer bir çalışmada ise yüksek yağlı diyetlerin ratlarda ghrelin düzeyini inhibe ettiği ve düşük proteinli diyetlerin ise indüklediği gösterilmiştir (58). İnsanlarda yüksek karbonhidratlı diyetin yağlı

diyete göre ghrelin seviyesinde daha büyük bir düşme meydana getirdiği de görülmüştür (59).

2.3.2.2. İnsülin ve Ghrelin

İnsülinin ghrelin düzeylerini inhibe ettiği gösterilmiştir (60). Dereceli olarak hiperinsülinemi oluşturulan (1,2 ve 4 mU/kg/dk.) insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada normal glisemi esnasında ghrelin sırasıyla %17,27 ve 33 oranında düşmüştür (61). Normoglisemi halinde oluşturulan hiperinsülineminin ghrelin seviyesini düşürmesi insülinin ghrelin seviyelerinin düzenlenmesinde bir rolünün olabileceğini düşündürmektedir (62).

2.3.2.3. Obezite ve Ghrelin

Zayıf bireylere göre obez kişiler daha düşük ghrelin seviyelerine sahiptirler (63). Diyetin azaltılmasına bağlı vücut ağırlığı kaybı dolaşımdaki ghrelin seviyelerini arttırmaktadır (64). Muhtemelen ghrelinin vücut ağırlığıyla ilişkili bu durumu insülin ile düzenlenmekte; vücuttaki yağ miktarı veya yağ dağılımından etkilenmektedir (65). Obezite, düşük GH ve ghrelin seviyeleri ile karakteristiktir. Fakat bu iki parametre arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır (66).

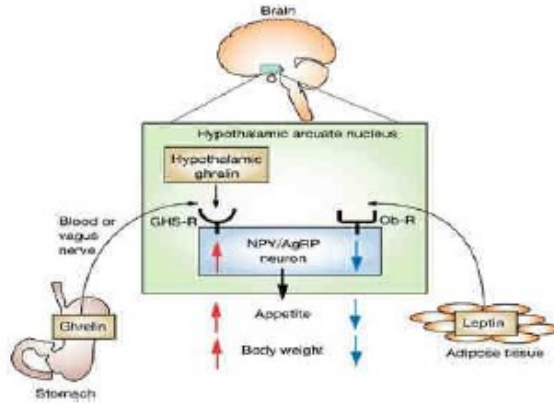
2.3.2.4. Ghrelin ve Büyüme Hormonu

Ghrelinin büyüme hormonu salgılatıcı etkileri hem in vitro olarak hem de gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (67,68). Ghrelin, büyüme

hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) salınımını artırırken, somatostatin salınımını azaltmaktadır.

2.3.2.5. Ghrelin ve Enerji Dengesi

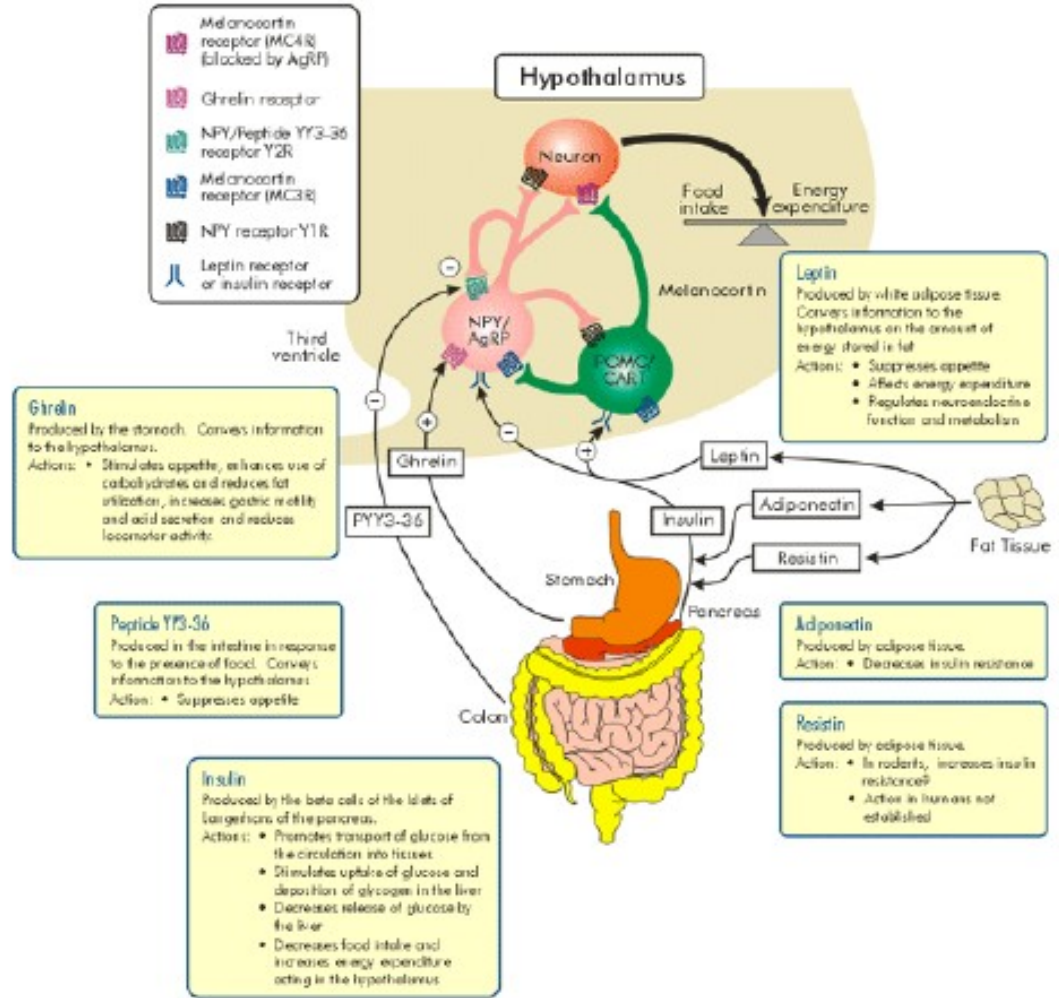
Ghrelinin yağ dokusunu ve iştahı artırıcı etkilerinin büyüme hormonu üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu ve bunun, leptinin de aracı olduğu santral sinir sistemindeki özel nöronlar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (52). Leptin ve ghrelin “Ying-Yang” mekanizması dahilinde organizmada iş görüp antagonist olarak çalışırlar.



Şekil 2. Ghrelin ve Leptin Etki Mekanizması (a).

Leptin uygulaması mide ghrelin mRNA'sını uyarmaktadır. Serum leptin düzeyi ile ghrelin düzeyi arasında negatif bir korelasyon olduğu bilinmektedir (47,63). İnsanlarda ghrelin düzeyleri obezite ve kalori ile azalmakta, açlıkta ve anoreksiya nervozalı hastalarda artmaktadır (69). Buradan yola çıkarak ghrelinin enerji depolarının boşalmasını ve kaşeksiyi önleyen bir hormon olduğu, her öğün öncesi düzeylerinde artış olması nedeniyle iştahı uyardığı düşünülmektedir (70).

Ghrelin midede üretildikten sonra ön hipofiz ve hipotalamik bölgedeki reseptörlerine ulaşır büyüme hormonu salınımını uyarmakta ve enerji homeostazını düzenlemektedir. Beyinde hipotalamik nükleusta, hipokampusta, substansia nigrada, dorsal ve median rafe çekirdeğinde ghrelin reseptörleri bulunmaktadır (70). Son yıllarda santral enerji metabolizmasının düzenlenmesinde ghrelinin de, leptin gibi hipotalamik peptiderjik sistemler içinde yer aldığı görülmüştür. Ghrelinin santral olarak verilmesi sonrasında hücresel aktiviteyi gösteren ve erken bir proto-onkogen olan c-fos'un nöropeptid-Y (NPY) ve agouti-related protein (AGRP) hücrelerinin bulunduğu mediyal arcuat çekirdekte aktivitesinin arttığı izlenmiştir (71). Ghrelinin santral sinir sisteminde iştah arttırıcı etkilerini esas olarak bu iki sistem üzerinden yaptığı düşünülmektedir (71). Nöropeptid Y1 reseptör antagonistleriyle birlikte verilen ghrelinin iştahı arttırması bu görüşü desteklemektedir. İnsanlarda enerji alımı ve vücut ağırlığı hipotalamustaki merkezler tarafından kontrol edilmektedir (72). Hipotalamik merkezler periferden gelen uyarılar doğrultusunda kontrol mekanizmalarını düzenlerler. Yağ dokusu kökenli leptin, beyine yağ dokuları konusunda bilgi götürerek besin alımını azaltır ve fazla yağ birikimini engeller (73). Ghrelin ise beyine besin alımını ve yağ dokusunu arttırıcı nitelikte bilgiler iletmektedir.



Şekil 3. Ghrelin ve Leptinin Etki Mekanizmaları (b).

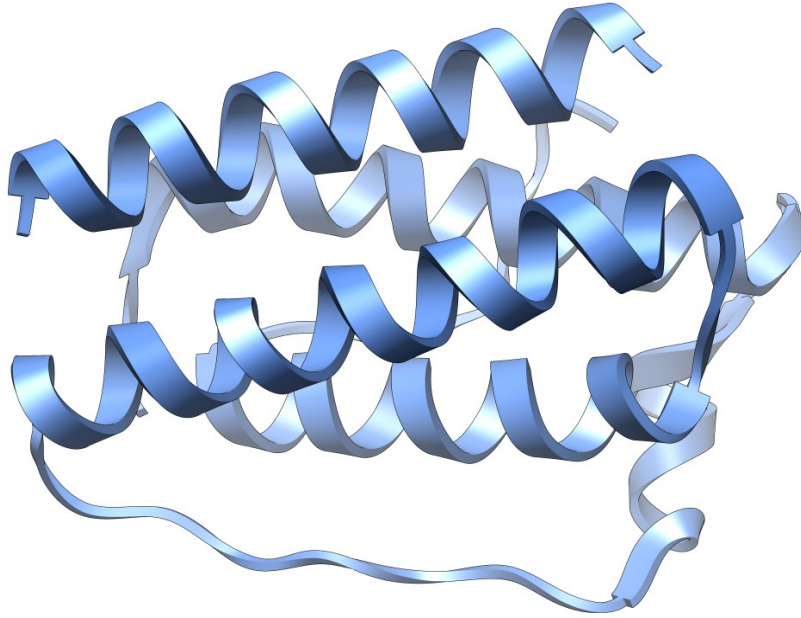
2.4. Leptin

2.4.1. Leptin'in Yapısı

Leptin, Latince leptos kelimesinden türetilmiş zayıflatıcı anlamında, yağ hücrelerinde ve diğer birçok dokuda obgen tarafından üretilen ve plazmaya salınan bir hormondur (74,75). Ob-gen tarafından üretildiği için fizyologlar tarafından ob

protein de denmiştir (76). Kana geçtikten sonra özel reseptörleri aracılığı ile kan beyin bariyerini açarak merkezi sinir sistemine ulaşır ve besin alımını azaltıp, enerji harcamasını arttırarak etkisini gösterir (75). Leptin son yıllarda yeni bulunan, besin alımının kontrolü ve vücutta enerji dengesinin düzenlenmesinde rolü olan yeni fizyolojik moleküller arasında yerini almıştır.

1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilen leptin, 167 aa. İçeren, sitokinlere benzeyen, 16 kDa molekül ağırlığında yağ hcreti ve birçok dokudan salgılandığı saptanan, plazmada belirli bir kan düzeyi oluşturan kanda serbest ve proteine bağlı olarak taşınan bir polipeptiddir (75).



şekil 4. Leptinin Yapısı.

Vücutta başlıca adipoz dokuda sentezlenen leptinin bir miktar plasenta, gastrik epitelyum, iskelet kası, hipofiz ve meme tarafından da salgılandığı gösterilmiştir (76). Serbest ve proteine bağlı olmak üzere kanda iki formda bulunur. Leptinin aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir.

2.4.2. Leptin'in Fizyolojik Özellikleri

Leptini vücut ağırlığının uzun süreli kontrolünü düzenleyen hipofajik hormon olarak tanımlamak mümkündür (75,77,78). Yağ dokusu dışından leptin salgılanması ile ilgili yayınlar henüz çok yenidir ve bu dokulardaki fonksiyonları da tam olarak bilinmemektedir (79,80). İnsanda leptin geni 7q31 kromozomunda yerleşiktir ve leptin yağ hücresinde ob-gen tarafından mRNA'ya kodlanarak üretilir (81,82). Ve salgılanması β -3 adrenerjik reseptörler aracılığı ile olur (74,83,84). Leptin organizmadan böbrekler tarafından dolaşımdan alınarak idrarla atılır (79). Plazmada ve diğer dokularda, radioimmunoassey yöntemiyle ölçülebilir ve normal sağlıklı erişkinlerde plazma leptininin fizyolojik sınırları 5-20 ng/ml düzeylerindedir (74,83). İnsanda vücut yağ yüzdesi (VYO %) ve plazma leptin düzeyi arasında, VYO % değeri arttıkça plazma leptin düzeyinin artması şeklinde, güçlü bir korelasyon vardır (74,85). Leptin etkisini özel reseptörleri aracılığıyla gösterir, leptin reseptörleri hem periferde hem de merkezi sinir sisteminde bulunur ve sitokin reseptörü sınıfında yer alır (86-88).

2.4.3. Leptin Reseptörleri (OB-R)

Leptin, sitokin ailesine olan aşırı benzerliği nedeniyle klas 1 sitokin reseptör ailesinden sayılmaktadır. Leptin IL-6 ve IL-11 ile yüksek oranda benzerlik gösterirken, leptin reseptörleri de IL-6 ile homoloji göstermektedir (89).

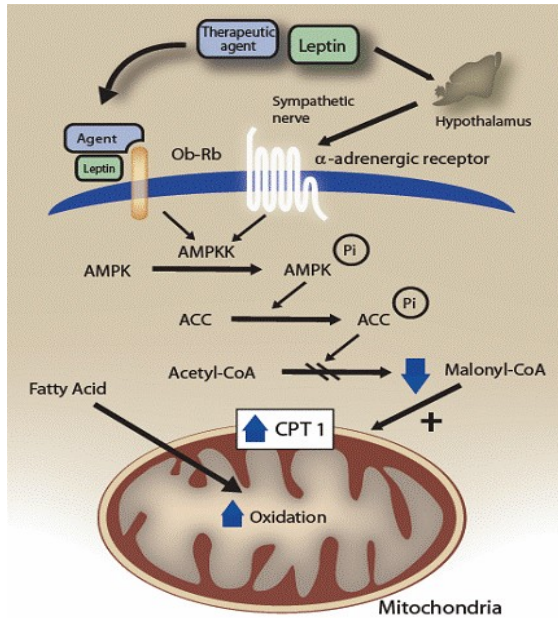
Bilinen leptin reseptörlerinin tümü aynı genin varyantlarıdır. Buna göre leptin reseptörleri OB-Rb (uzun reseptörler) ve OB-Ra (kısa reseptörler) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. OB-Rb reseptörleri sinyal transduksiyonu kapasitesine sahiptirler ve en çok hipotalamusta (nükleus arkuatus) bulunmalarına rağmen vücudun diğer dokularında daha az miktarlarda saptanmışlardır. Kısa form reseptörler (OB-Ra) ise intrasellüler sinyal için gerekli olan segmentlerin tümünü taşımazlar ve bu nedenle sinyal iletiminde rolleri çok az veya yoktur. Beyin kapillerleri ve plexus koroideus'da OB-Ra reseptörlerinin bol olarak bulunması, kısa form reseptörlerin leptinin merkezi sinir sistemine transportunda önemli görevleri olduğunu düşündürmektedir (89).

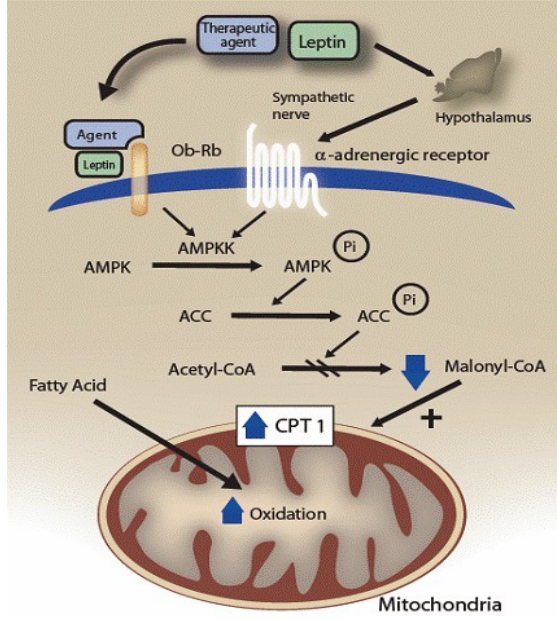
2.4.4. Leptin'in Fonksiyonları

Leptinin vücuttaki başlıca rolü, beyin (özellikle hipotalamus) üzerine negatif "feedback" etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir (90,92). Ayrıca, metabolizmanın düzenlenmesi, cinsel gelişim, üreme, hematopoez, immünite, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, anjiyogenez ve osteogenezis'de de çok önemli rolleri vardır (93,95).

Leptinin yağ hücresinde glikoz homeostazisini geliştirici ve lipit metabolizmasını inhibe edici etkisi vardır, plazma kolesterol, trigliserit ve glikoz düzeyini azalttığı saptanmıştır (96). Fakat bu etkilerin mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Hücrede yağ asidi kullanımını artırarak hücre içi yağ asiti

konsantrasyonunu azaltmaktadır.





Şekil 5. Leptinin lipit metabolizmasını inhibe edici etkisi.

Leptin her iki cinstede üreme sistemi hormonlarının (östrojen, progesteron ve testosteron gibi) salgılanmasını stimüle eder. Leptinin pubertenin başlamasını tetikleyen önemli bir sinyal proteini olduğu vurgulanmaktadır. Aynı zamanda aortik ve umbilikal endotel hücreleriyle yapılan çalışmalarda ob-Rb reseptörünü etkileyen güçlü anjiyogenik bir ajan olduğu gösterilmiştir (97).

Leptin vücut yağ kitlesi ile orantılı olarak dolaşımda bulunur ve santral sinir sistemine de plazma seviyeleri ile orantılı olarak geçer. Leptinin ana etki mekanizması hipotalamusta arkuata nöronlarında besin alımını arttıran NPY (Nöropeptid-Y) mRNA miktarını azaltarak NPY salgılanmasını inhibe ederken

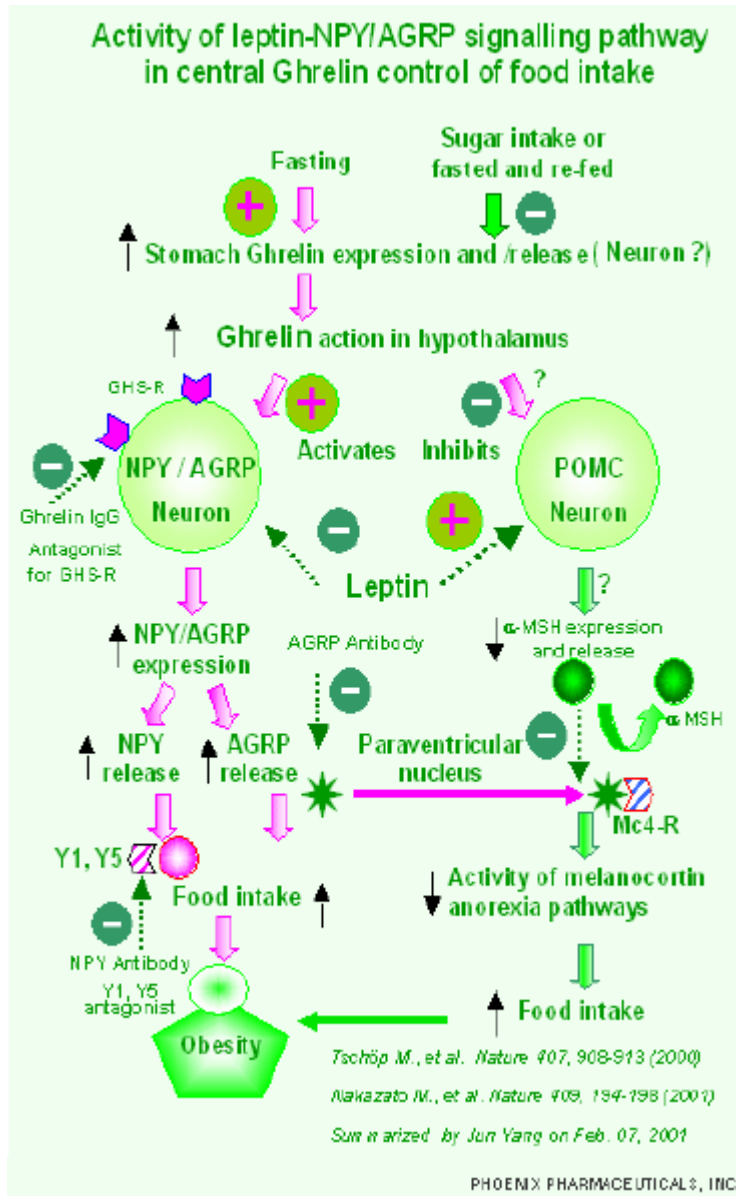
NPY den başka corticotropin-releasing hormone (CRH), The melanocyte-stimulating hormones (α -MSH) ve histamin salgılamasını etkileyerek besin alımını kontrol ettiğine dair çalışmalar da vardır (98,99). Bununla birlikte yapılan çalışmalar leptinin diğer birtakım mediyatörler ile de etkileşim içinde olduğunu ve kompleks bir iletişim ağı olduğunu göstermiştir.

Bu mediyatörler başlıca anabolik ve katabolik olarak ikiye ayrılabilirler. Anabolik olanlar (Nöropeptid-Y gibi) günlük gıda alımını artırdığı gibi enerji harcanmasını da azaltarak pozitif enerji dengesine neden olurlar. Katabolik olanlar ise gıda alımını azaltırlar ve enerji harcanmasını artırırlar. Katabolik mediyatörlerden ilk tanımlanan ve en önemli olanı bir melanokortin ailesi üyesi olan α -melanosit stimulan hormon (α -MSH) dur. α -MSH, pro-opiomelanokortin (POMC) prekürsöründen oluşan bir moleküldür ve melanokortin reseptör ailesinin birçok üyesi için ligandır. Bu üyelere en önemlileri primer olarak beyinde sentezlenen melanokortin 3 reseptörü (MC3R) ve melanokortin 4 reseptörü (MC4R)'dür.

Genetik olarak MC4R defektli farelerin obez olduğu ve bu reseptörün sentetik agonistinin verilmesi ile gıda alımının baskılandığının gösterilmesi, MC4R üzerinden sinyallerin gıda alımını ve yağ dokusundaki artışı sınırladığını göstermiştir. POMC nöronları nükleus arkuatus'da nöropeptid-Y'ye oldukça yakın bulunurlar ve leptin tarafından regüle edilirler (100). Son zamanlarda tanımlanan bir diğer molekül de "Agouti-Related Peptide" (AgRP)'dir. AgRP hem MC3R hem de MC4R'un endojen antagonistidir ve özellikle nükleus arkuatusdaki nöropeptid-Y içeren nöronlarda sentezlenir (100).

Nükleus arkuatus'daki POMC nöronları aynı zamanda “Cocaine-Amphetamine-Regulated Transcript” (CART) adında yeni tanımlanmış bir transmitter daha salgırlar. CART hem normal hem de açlıkla indüklenmiş beslenmeyi inhibe eder. CART ayrıca nöropeptid-Y'ye bağlı gelişen gıda alımını kompetitif olarak bloke eder. Tıpkı POMC mRNA'da olduğu gibi CART mRNA'nın da nükleus arkuatus'daki ekspresyonunun, leptin eksikliği veya leptin sinyalinde defekt olan farelerde (obez fareler) belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir (101). Hipotalamus paraventrikuler nöronlar aracılığı ile otonom sistemi aktive ederek enerji harcanmasını ve hipofiz ön ve arka lob fonksiyonlarını arttırır. Sonuçta leptin, beyinde kilo alımına neden olan anabolik sinyal iletimini inhibe, enerji harcanmasını arttıran katabolik sinyal iletimini aktive ederek fazla kilo alımına engel olur.

Leptinden başka gastrointestinal sistemden de öğün boyutunu ve sıklığını düzenlemek için beyine sinyaller gelir. Bunların bir kısmı direkt olarak gastrointestinal traktusun gerilmesi sonucu mekanik impulslarla gelirken, büyük çoğunluğu vagus sinirinin afferent dalları ile ulaşır. Vagusla ulaşan hormonal doygunluk sinyalinden ilk bulunanı ve en önemlisi kolesistokinindir. Leptin kolesistokinine olan duyarlılığı da arttırır ve böylece öğün hacmi azaltılmış olur (101). Nükleus Traktus Solitaryus (NTS), gastrointestinal sistemden gelen vagal afferent lifler ile ventral hipotalamus arasındaki baslıca iletişim ve entegrasyon bölgesidir. Buradaki nöronlar aynı zamanda MC4R ve leptin reseptörlerini de eksprese ederler ve POMC nöronları da içerirler (102). Dolayısı ile NTS leptinin fonksiyonunda önemli bir merkezdir.



Şekil 6. Ghrelin ve leptinin etki mekanizmaları (c).

2.4.5. Obezite ve Leptin

İnsanlarda obezite ya ob/ob fare gibi leptin yokluğu nedeniyle ya da db/db fare gibi leptin var fakat leptin reseptör mutasyonu sonucu gelişmiş olabilir. İnsan obezitesinin büyük bir kısmı leptine besin alımını azaltarak ve enerji harcamasını arttırarak zayıflama şeklinde cevap verirken çok küçük bir grup leptine refrakterdir (74,83). Leptin yokluğuyla oluşan obezitenin leptin enjeksiyonlarıyla başarılı şekilde tedavi edildiği bildirilmektedir (103). Leptinin obezite tedavisinde kombine ilaç uygulamaları arasında yer alacağı artık açıktır.

Obez insanlardaki plazma leptin konsantrasyonları her ne kadar obez olmayanlara göre 5 kat kadar yüksek olsa da, serebral sıvıdaki leptin konsantrasyonlarının sadece çok az yüksek olması (104,105), leptin rezistansını kolaylaştıran hız sınırlayıcı faktörün santral sinir sistemine leptin transportundaki defekt olduğunu göstermektedir. Leptin antiobezite etkisini başlıca enerji alımını azaltarak ve enerji harcanımını arttırarak (sempatik sinir sistemi aktivasyonu, termogenezis, artmış oksijen tüketimi) göstermektedir.

Özetle leptinle ilgili obezite nedenleri aşağıdaki şekilde sıralanabilir (74).

- a. Yağ hücresinde leptin sentez ve sekresyonunda bir bozukluk olabilir.
- b. Kana geçen leptinin taşınmasında bir problem olabilir.
- c. Leptin KBB ve kan BOS bariyerini aşamamaktadır.
- d. Hipotalamusta leptin reseptör ve sinyal iletimi yetersizliği vardır.

Leptin sadece vücut yağ depoları ile santral sinir sistemi arasında bir koordinatör gibi davranarak obezite gelişimini önleyen bir sigorta değil, yara iyileşmesi, hematopoez, üreme, termogenez, immunsistem, gastrointestinal

fonksiyonların ve glikoz metabolizmasının düzenlenmesi, kemik gelişimi gibi birçok alanda da rolü olan multifonksiyonel bir hormondur.

2.5. Kolesistokinin (CCK)

Kolesistokinin, yağ ve protein sindirimine cevap olarak gastrointestinal sistemden salınan peptid yapıda bir hormondur ve safra kesesi kontraksiyonunu sağlar. Önceki ismi pankreozimin olup, duodenum ve proksimal jejunumda ki I hücreleri tarafından sentezlenir. Safra kesesi ve pankreastan sindirim enzimlerinin salınımını gerçekleştirir. Ayrıca açlığı baskılayıcı rolü de bulunmaktadır.

2.5.1. Kolesistokinin'in Yapısal Özellikleri

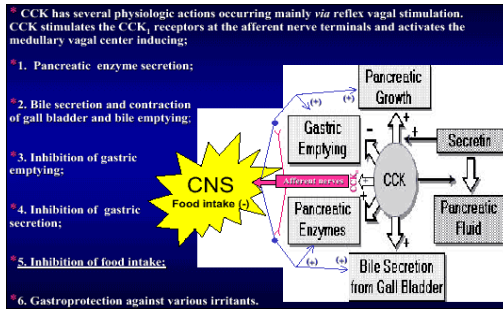
CCK, CCK gen ürünü olan prepro kolesistokininin posttranslasyonel modifikasyonu ile oluşmuş çok sayıda aa'den meydana gelir (CCK58, CCK33, CCK8). Bu yüzden CCK aslında içerdiği aa sayısına göre isimlendirilen bir hormon ailesidir. CCK yapı olarak gastrinle çok benzerdir. CCK ve gastrin C terminal ucunda aynı 5 aminoaside sahiptir.

2.5.2. Kolesistokinin'in Fonksiyonları

CCK, duodenuma gelen yağ ve proteinden zengin kimus ile uyarılır, daha sonra gastrik boşalmayı ve gastrik asit sekresyonunu inhibe ederek, duodenumdaki sindirimi sağlar. CCK pankreastaki asiner hücreleri su ve elektrolit salınımı için uyarır ve pankreatik sindirim enzimlerini içeren sıvının salınmasını sağlar. Salınan bu enzimlerde yağın, proteinlerin ve karbonhidratların sindirimini sağlarlar. CCK, safra salgılanmasında artışa yol açarak safra kesesi

kontraksiyonunu uyarır. Oddi sfinkterinde genişleme yaparak safranin duodenuma akışını sağlar (106).

CCK, tokluk sağlayan bir hormondur (106). CCK ile olan çalışmalar genellikle stabil analogu olan CCK-8 ile yapılmıştır. CCK-8 insanda kötü koku duyumu ve anksiyete oluşturur. Gibbs ve arkadaşları tarafından, potansiyel tokluk ajanı olarak tanımlanmıştır (107). Ekzojen CCK-8'in gastrik leptini hızlı bir şekilde harekete geçirdiği gösterilmiştir. Ayrıca periferal yolla uygulanan CCK'ye verilen anoreksijenik cevabın leptin ve insülin tarafından artırıldığı gösterilmiştir (108). CCK'nin leptinle sinerjik, NPY ile ters etkili olduğu, periferal CCK uygulanmasının NPY'ye bağlı besin alımını ve hipotalamik NPY düzeylerini azalttığı bilinmektedir (109).



Şekil 7. CCK fonksiyonları

2.6. İnsülin

İnsülin, pankreasın ekzokrin kısmında yerleşmiş olan langerhans adacıklarının β hücreleri tarafından üretilen polipeptid yapıda bir hormondur. Metabolik etkileri anaboliktir (110).



Şekil 8. İnsülinin Yapısı.

2.6.1. İnsülin'in Yapısı

İnsülin, A ve B olmak üzere iki tane polipeptid zincirine sahiptir. Bu polipeptid zincirleri birbirlerine disülfid köprüsüyle bağlıdırlar. 51 aminoasitten oluşmuştur.

2.6.2. İnsülin'in Sentezi

İnsülinin sentezinde iki inaktif öncül madde vardır. Bunlar preproinsülin ve proinsülin'dir. Öncül maddelerin parçalanmasıyla aktif hormon ve C-peptid oluşum aşamaları gerçekleşir. Sentezlenen insülin sitozoldeki granüllerde depolanır ve uyarı sonucunda ekzositozla salınır (110). Plazma yarı ömrü yaklaşık 6 dk. olup, bu kısa süre hormonun dolaşımdaki düzeylerinde hızlı değişikliklere olanak sağlar.

2.6.3. İnsülin'in Etki Mekanizması

İnsülin karaciğer, kas ve yağ dokusu gibi birçok dokuda hücre membranlarında bulunan özgün reseptörlerine bağlanır. Reseptör ile insülin etkileşiminin sonucunda, tirozin kinaz aktivasyonu ile hücre içi sinyal iletimi gerçekleşir (111).

2.6.4. İnsülin'in Metabolik Etkileri

İnsülinin karbonhidrat metabolizması üzerine olan etkisi; Karaciğer, ağ dokusu ve kas dokusu üzerinde oldukça belirgindir. Karaciğerde glukoneogenez ve glikojen yıkımını inhibe ederek glikoz üretimini azaltır. Kas dokusu ve karaciğerde hücre membranındaki taşıyıcıların sayılarını arttırarak, glikoz alımını arttırır. İnsülinin intravenöz uygulanması, kan glikoz konsantrasyonunda ani düşmeye neden olur (112).

İnsülin, yağ dokusunda hormona duyarlı lipazı inhibe ederek dolaşımdaki yağ asitlerinin düzeyini azaltır. Bu etkisini de, enzimin defosforilasyonu aracılığıyla gerçekleştirir.

İnsülin, glikozun yağ hücrelerine taşınmasını ve metabolizmasını arttırarak triaçilgliserol sentezi için substrat olan gliserol-3-fosfat oluşumunu sağlar. Ayrıca yağ dokusundaki lipoprotein lipaz aktivitesini arttırarak, esterifikasyon için gereken yağ asitlerini de sağlar (111).

İnsülin, birçok dokuda aminoasitlerin hücre içine girişini ve protein sentezini uyandır.

2.6.5. İnsülin ve Glikoz Taşınma Mekanizması

Glikozun insülinden bağımsız olarak alındığı hücreler santral ve periferik sinir sistemi, hepatositler, endotelyal ve epitelyal hücreler, eritrositler ve kornea hücreleridir. GLUT-1, GLUT-2, GLUT-3 insülinden bağımsız olarak glikozun hücre içine taşınmasını kolaylaştıran glikoz taşıyıcılarıdır. Hemen hemen tüm hücre tiplerinde GLUT-1 taşıyıcısı düşük Km özelliğine bağlı olarak bazal glikoz alımını sağlar. İskelet kası ve yağ dokusunda ise glikozun hücre içine girişi insüline bağımlıdır ve GLUT-4 aracılığı ile gerçekleşir (110).

2.6.6. İnsülin Salınımını Arttıran ve Azaltan Faktörler

İnsülin sekresyonunu ve biyosentezini arttıran en önemli faktör; Glikozdur. Mannoza ve az oranda fruktoza da insülin salınımını artırır. Aminoasitlerden de en fazla L-Arginin ve L-Lösin insülin salınımını artırır. Ayrıca yağ asitleri, gastrin, sekretin, kolesistokinin, gastrik inhibitör polipeptid, Glukagon benzeri polipeptid 1, vagal uyarıda insülin salınımını artırır. Açlık, travma, stres, epinefrin, somatostatin, ilaç olarak kullanılan streptozosin, pentamidin, kolşisin gibi ajanlarda insülin salınımını azaltırlar.

2.6.7. Diyabetes Mellitus ve İnsülin Direnci

Tip 1 Diyabette; Beta hücrelerinde harabiyet vardır ve insülin üretimi durmuştur. Tip 2 diyabette ise, insülin üretimi vardır. Ancak insüline karşı direnç mevcuttur (113). İnsülin direncin de; dokular insüline normal olarak yanıt vermezler. Tip 2 diyabette siktir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Gereçler

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.1.1. Çalışmaya Dâhil Edilen Hastalar

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2009-16 proje numarası ile desteklenmiştir.

Bu çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Akupunktur Polikliniğine 29.01.2009-07.01.2010 tarihleri arasında başvuran toplam 40 bayan hasta dâhil edilmiştir. Bu hastalar; VKİ=25-40 aralığında olan hipertansiyonu ve diyabeti olmayan, ilaç kullanmayan hastalar olarak seçilmiştir. Hastalar çalışma amaçları ve dayanağı hakkında bilgilendirilip gönüllü olur formu doldurtulup imzalatılmıştır. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Etik Kurulundan ise bilimsel araştırma için izin alınmıştır.

Bu çalışmaya dâhil edilen 40 bayan hastanın 20 tanesine akupunktur uygulaması, 20 tanesine ise sham akupunkturu uygulaması yapılmıştır. Akupunktur uygulaması L14, HT7, ST36, ST44, SP6 noktaları üzerinden genel vücut akupunkturu olarak uygulanmıştır. Bu noktalara akupunktur iğneleri batırılmıştır. Haftada 2 seans olmak üzere toplam 10 seans uygulama yapılmıştır. Her uygulama süre olarak 20 dk. sürmüştür. Sham grubunda olan hastalara da aynı akupunktur noktalarına, aynı süre ve seanslarla uygulama yapılmıştır. Ancak

iğneler batırılmamış, bantla yapıştırılmıştır. Her iki grup hastalardan uygulama için geldikleri ilk seanslarından önce ve tüm seansları bittikten sonra, serum ve plazma örnekleri alınmıştır. Bu örnekler santrifüj edilerek, çalışma gününe kadar -80°C de saklanmıştır. Bu örneklerden akupunktur öncesi ve sonrası, sham öncesi ve sonrası gruplarını değerlendirmek üzere serum insülin, leptin, plazma ghrelin ve CCK düzeylerinin ölçümleri yapılmıştır.

3.1.2. Çalışmada Kullanılan Araçlar

- Santrifüj (Sigma 2-5 Sartorius)
- Hassas terazi (Schimadzu)
- Vortex (Heidolp Reax 2000)
- P^H metre (Jenway)
- Spektrofotometre (Schimadzu, UV 1601)
- Eliza okuyucu ve yıkayıcı (Bio-Tek ELx800, Bio-Tek ELx50).

3.1.3. Çalışmada Kullanılan Kitler

- Biosource Insulin Eliza Kit
- Biosource Leptin Eliza Kit
- Biosource Human Unacylated Ghrelin Enzyme Immunoassay Kit
- Phoenix CCK Enzyme Immunoassay Kit

3.2. Çalışmada Uygulanan Yöntemler

3.2.1. Serum İnsülin Düzeylerinin Tayini

Biosource Insulin Elisa kit (Katalog Nu: KAQ1251, Biosource Europe S.A.) ile çalışılmıştır.

Kitin prensibi; Solid faz sandviç enzim immunoassay prensibi ile insülin düzeyi tayini yapılmıştır. Monoklonal antikorlarla (MAB 1) kaplı reaksiyon plağına kalibratör ve numunelerdeki insülin bağlanır. İnsüline de enzim (HRP) işaretli ikinci bir monoklonal antikor (MAB 2) bağlanır. Eklenen TMB ile enzim etkileşimi sonucu oluşan rengin şiddeti ile insülin konsantrasyonu doğru orantılıdır.

Kit içindeki reaktifler ve hazırlanışları:

Monoklonal antikorla kaplı reaksiyon plağı

HRP işaretli anti insülin antikor: Kullanıma hazır (Antikor + TRIS Maleat + BSA)

Standartlar: 0,5 mL distile su ile hazırlanır.

Kontrol: 0,5 mL distile su ile hazırlanır.

Wash solüsyon (Tris-HCl): 2000 mL distile su ile hazırlanır.

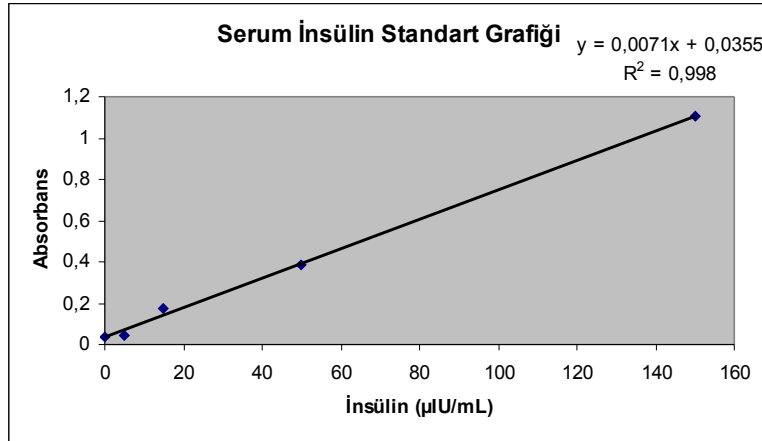
Kromojenik solüsyon (TMB) : 21 mL substrat buffera 0,2 mL TMB eklenir.

Substrat Buffer (H₂O₂+asetat/sitrat buffer): Kullanıma hazır.

Stop solüsyon (1.8N H₂SO₄): Kullanıma hazır.

Tablo 3. Serum insülin tayini.

	Standart	Kontrol	Numune
Standart	50 µL	-	-
Kontrol	-	50 µL	-
Numune	-	-	50 µL
Anti İnsülin	50 µL	50 µL	50 µL
30 dakika oda ısısında inkübasyon			
2 kez wash buffer ile reaksiyon plağı yıkanır			
TMB+Substrat	200 µL	200 µL	200 µL
15 dakika oda ısısında karanlıkta inkübasyon			
Stop solüsyon	50 µL	50 µL	50 µL
450 nm'de (referans:650nm) okunur			



Grafik 1. Serum insülin standart grafiği.

Sonuçların hesaplanması:

Standart absorbanlarından standart grafik çizilmiştir. Numune absorbanlarından da çizilen standart grafiğe göre numune değeri hesaplanmıştır. Sonuçlar $\mu\text{IU/mL}$ cinsinden verilmiştir.

3.2.2. Serum Leptin Düzeylerinin Tayini

Biosource Leptin Elisa kit (Katalog No:KAP2281, Biosource Europe S.A.) ile çalışılmıştır.

Kitin prensibi:

Solid faz sandviç enzim immunoassay prensibi ile leptin düzeyi tayini yapılmıştır. Monoklonal antikorlarla (MAb 1) kaplı reaksiyon plağına kalibratör ve numunelerdeki leptin bağlanır. Leptine de enzim (HRP) işaretli ikinci bir monoantikor (MAb 2) bağlanır. Eklenen TMB ile enzim etkileşimi sonucu oluşan rengin şiddeti ile leptin konsantrasyonu doğru orantılıdır.

Kit içindeki reaktifler ve Hazırlanışları:

Monoklonal antikorla kaplı reaksiyon plağı

HRP işaretli anti leptin antikor: Kullanıma hazır (Antikor+TRIS Maleat+BSA)

Standartlar: 0,5 mL distile su ile hazırlanır.

Kontrol: 0,5 mL distile su ile hazırlanır.

İnkubasyon Buffer: Kullanıma hazır (TRIS Maleat+BSA+tymol+ProClin)

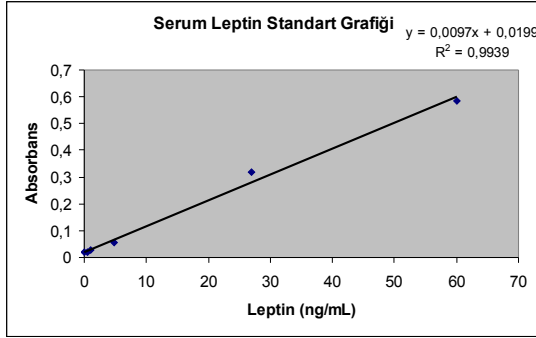
Wash solüsyon (Tris-HCl): 1900 mL distile su ile hazırlanır.

Kromojenik solüsyon (TMB): Kullanıma hazır.

Stop solüsyon (2N HCl): Kullanıma hazır.

Tablo 4. Serum leptin tayini.

	Standart	Kontrol	Numune
Standart	50 µL	-	-
Kontrol	-	50 µL	-
Numune	-	-	50 µL
Anti Leptin(MAb2)-HRP	100 µL	100 µL	100 µL
İnkübasyon Buffer	50 µL	50 µL	50 µL
2 saat oda ısısında inkübasyon			
4 kez wash buffer ile reaksiyon plağı yıkanır			
TMB	100 µL	100 µL	100 µL
30 dakika oda ısısında karanlıkta inkübasyon			
Stop solüsyon	200 µL	200 µL	200 µL
450 nm'de (referans:630nm) okunur			



Grafik 2. Serum leptin tayini.

Sonuçların hesaplanması:

Standart absorbanlarından standart grafik çizilmiştir. Numune absorbanlarından da çizilen standart grafiğe göre numune değeri hesaplanmıştır. Sonuçlar **ng/mL** cinsinden verilmiştir.

3.2.3. Plazma Ghrelin Düzeylerinin Tayini

Human Unacylated Ghrelin enzyme immunoassay kit (Katolog Nu: A05119 SPI-BIO) ile çalışılmıştır.

Kitin prensibi:

Ghrelin periferik dolaşımında açile ve açile olmayan (an-açile) olmak üzere iki formda bulunur. Bu kit açile olmayan ghreline spesifik olarak üretilmiştir ve çift antikorlu sandviç metod prensibi ile an-açile ghrelin tayini yapmaktadır. Reaksiyon kuyucukları ghrelinin C terminal parçasına spesifik antikorlarla

kaplanmıştır. Bu antikora standart ve numunedeki ghrelin bağlanır. An-aile ghrelinin N terminal parçasını tanıyan, Fab kısmı AchE (asetilkolin esteraz) ile işaretli antikor eklenip iki antikor arasına ghrelinin yerleşmesi söz konusudur. Ellman's reagent ile AchE reaksiyonu sonucu oluşan rengin şiddeti an-aile ghrelin düzeyi ile orantılıdır.

Kit içindeki reaktifler ve hazırlanışları:

Fare monoklonal grelin antikoruna ile kaplı reaksiyon plağı

Anti an-aile grelin tracer: 10 mL distile su ile hazırlanır.

EIA Buffer: 50 mL distile su ile hazırlanır.

Tween 20: Kullanıma hazır.

Konsantre Wash Buffer: 1 mL konsantr wash buffer + 400 mL distile su + 200µL tween 20.

İnsan an-aile grelin kontrol: 1 mL distile su ile hazırlanır.

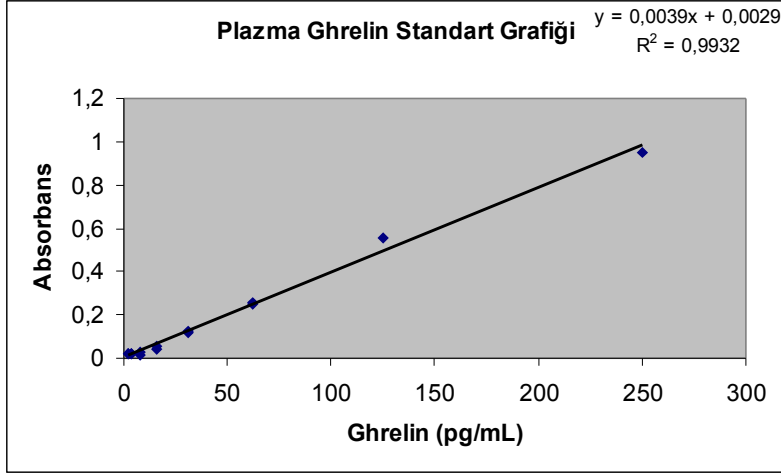
İnsan an-aile grelin standart: 1 mL idstile su ile hazırlanır. Bu stok standart 250 pg/mL olur. Bundan seri dilüsyon ile 125; 62,5; 31,3; 15,6; 7,8; 3,91; 1,96 pg/mL lik standartlar hazırlanır.

Numune ön hazırlık işlemi:

Numuneler 1/10 EIA buffer ile dilüte edilip kullanılır (10 µL plazma + 90 µL EIA buffer).

Tablo 5. Plazma ghrelin tayini.

5 kez wash buffer ile reaksiyon plağı yıkanır				
	Kör	Nonspesifik Bağlanma (NSB)	Standart	Numune
Buffer	-	100 µL	-	-
Standart	-	-	100 µL	-
Numune	-	-	-	100 µL
Tracer	-	100 µL	100 µL	100 µL
Oda ısısında 3 saat inkübasyon				
5 kez wash buffer ile reaksiyon plağı yıkanır				
Ellman's reagent	200 µL	200 µL	200 µL	200 µL
Karanlıkta oda ısısında 30 dakika inkübasyon				
414 nm de okunur				



Grafik 3. Plazma ghrelin standart grafiği.

Sonuçların hesaplanması:

Standart absorbanlarından NSB değeri çıkartılıp standart grafik çizilmiştir. Numune absorbanlarından da NSB değeri çıkartılıp çizilen standart grafiğe göre numune değeri hesaplanmıştır. Sonuçlar dilüsyon faktörü olan 10 ile çarpılıp, **pg/mL** cinsinden verilmiştir.

3.2.4. Plazma Kolesistokinin (CCK) Düzeylerinin Tayini

Phoenix enzyme immunoassay kit (Katolog nu: EK-069-04, Phoenix Farmaceutical, inc. USA) ile çalışılmıştır.

Kitin prensibi:

Yarışmalı enzim immunoassay tekniği ile çalışılmıştır. Reaksiyon plağı sekonder antikorla kaplanmışır ve nonspesifik bağlanmalar engellenmiştir.

Sekonder antikor primer antikorun Fc fragmanına bağlanır. Standart ve numunedeki peptid biotin işaretli peptid ile primer antikorun Fab fragmanına bağlanmak için yarışır. Biotin işaretli peptid Streptavidin-HRP ile etkileşimi sonucu substrat renklenir. Reaksiyon asit eklenerek durdurulur. Oluşan sarı rengin şiddetibiotin işaretli peptid+streptavidin-HRP konsantrasyonu ile doğru fakat standart ve numunedeki kolesistokininin miktarı ile ters orantılıdır.

Kit içindeki reaktifler ve hazırlanışları:

Assay buffer (x): 50 mL konsantre assay buffer (20x) + 950 mL distile su ile hazırlanır.

Sekonder Antikor kaplı reaksiyon plağı

Primer antiserum(Tavşan anti-peptit Ig G): 5 mL assay buffer (x) ile hazırlanır.

Biotin işaretli peptid: 5 mL assay buffer (x) ile hazırlanır.

Streptavidin–HRP solüsyon: 12 µL Streptavidin –HRP + 12 mL assay buffer (x) ile hazırlanır.

Substrat solüsyon (TMB): tetra methyl benzidine. Kullanıma hazır.

Stop solüsyon(2N HCl): Kullanıma hazır.

Kontrol: 200 µL assay buffer (x) ile hazırlanır.

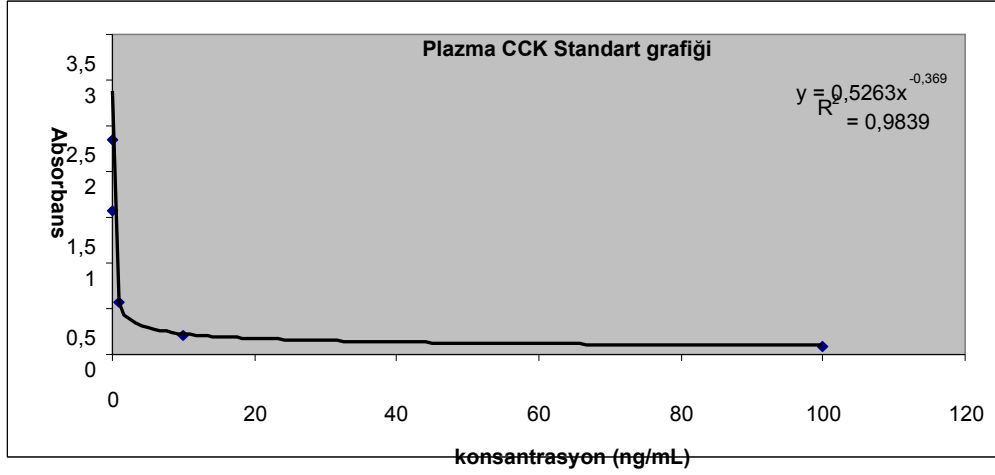
Standart: 1mL assay buffer (x) ile hazırlanır. 1000 ng/mL lik stok standart olarak kullanılır. 10 dk oda ısısında beklettikten sonra bundan 100; 10; 1; 0,1; 0,01 ng/mL lik standartlar hazırlanır.

Numunelerin toplanması ve plazmanın ayrılması

Gruplardan kanlar EDTA'lı tüpe alınıp, 1600g'de +4°C'de 15 dakika santrifüj edilmiş ve plazmaları ayrılmıştır. Çalışma gününe kadar plazmalar -80°C'de saklanmıştır.

Tablo 6. Plazma CCK tayini.

	Kör	Total	Standart	Numune
Assay	-	50 µL	-	-
Standart	-	-	50 µL	-
Numune	-	-	-	50 µL
Primer	-	25 µL	25 µL	25 µL
Biotin	-	25 µL	25 µL	25 µL
2 saat oda ısısında inkübasyon				
4 kez reaksiyon plağı assay buffer ile yıkanır				
Streptavidi	100 µL	100 µL	100 µL	100 µL
1 saat oda ısısında inkübasyon				
4 kez reaksiyon plağı assay buffer ile yıkanır				
TMB	100 µL	100 µL	100 µL	100 µL
1 saat oda ısısında inkübasyon				
HCl	100 µL	100 µL	100 µL	100 µL
450nm de okunur				



Grafik 4. Plazma CCK standart grafiği.

Sonuçların hesaplanması:

Standart grafik çizilip, standart grafiğe göre numune değeri hesaplanmıştır.

Sonuçlar **ng/mL** cinsinden verilmiştir.

3.2.5. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel hesaplamalar için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 16 ve MS Office 2007 kullanıldı. Değerlendirmede Kruskal-Wallis varyans analizi ve Gruplar Arasındaki farklılığı tespit etmek için Paired Samples-T testi kullanılmıştır. Ayrıca gruplar pearson korelasyon analizine tabi tutulmuştur. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Sonuçlar tüm tablo ve grafiklerde *ortalama ± standart hata* olarak verilmiştir.

4. BULGULAR

Bulguların değerlendirilmesi yapılırken çalışma grupları dört grup olarak sınıflandırılmıştır;

Grup I: Sham ncesi,

Grup 2: Sham sonrası,

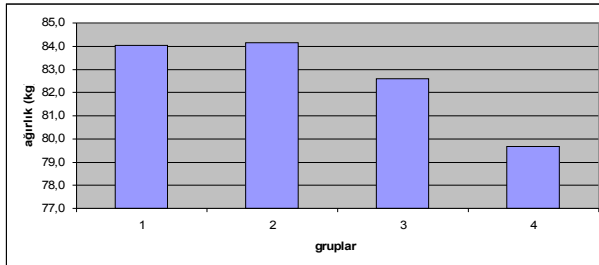
Grup 3: Akupunktur ncesi,

Grup 4: Akupunktur sonrası.

4.1. Gruplar Arası Ağırlık Düzeyleri

Akupunktur ncesi ile akupunktur sonrası gruplar arasında kilo kaybı düzeyleri arasında istatistiksel anlam farkı saptandı (Paired Samples-T, $p=0$). Grafik 5’de gösterilmiştir.

Sham akupunkturu öncesi ve sham akupunkturu sonrası hasta grupları arasında kilo kaybı düzeyleri arasında istatistiksel anlam farkı saptanmadı (Paired Samples-T, $p>0.05$). Sonuçlar Grafik 5’de gösterilmiştir.

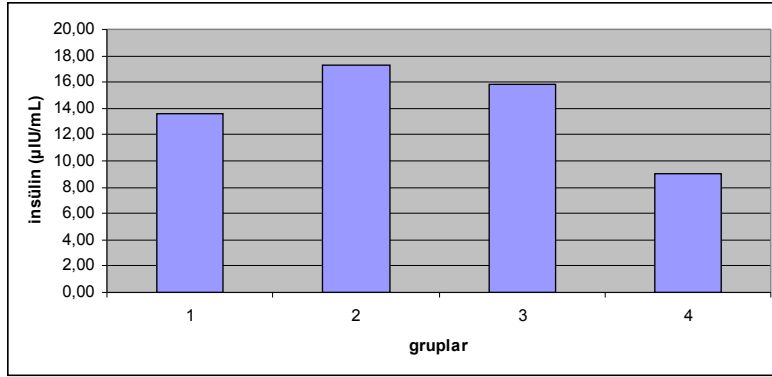


Grafik 5. Gruplar arası ağırlık karşılaştırılması.

4.2. Gruplar Arası İnsülin Düzeyleri

Sham akupunkturu öncesi ve sham akupunkturu sonrası hasta grupları arasında; İnsülin düzeyleri arasında istatistiksel anlam farkı saptanmadı (Paired Samples-T, $p>0.05$). Grafik 6'da gösterilmiştir.

Akupunktur öncesi ve akupunktur sonrası hasta grupları arasında; İnsülin düzeyleri arasında istatistiksel anlam farkı saptandı (Paired Samples-T, $P=0$). Sonuçlar Grafik 6'da gösterilmiştir.

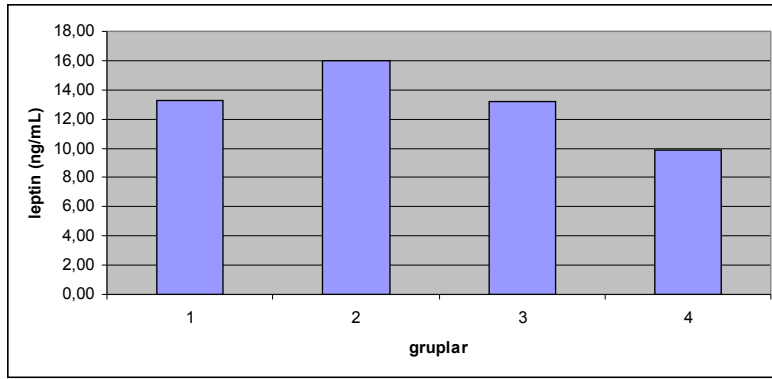


Grafik 6. Gruplar arası insülin düzeylerinin karşılaştırılması.

4.3. Gruplar Arası Leptin Düzeyleri

Akupunktur öncesi ve akupunktur sonrası hasta grupları arasında; Leptin düzeyleri arasında istatistiksel anlam farkı saptandı (Paired Samples-T, $P=0.017$). Grafik 7’de gösterilmiştir.

Sham akupunkturu öncesi ve sham akupunkturu sonrası hasta grupları arasında; Leptin düzeyleri arasında istatistiksel anlam farkı saptanmadı (Paired Samples-T, $p>0.05$). Sonuçlar Grafik 7’de gösterilmiştir.

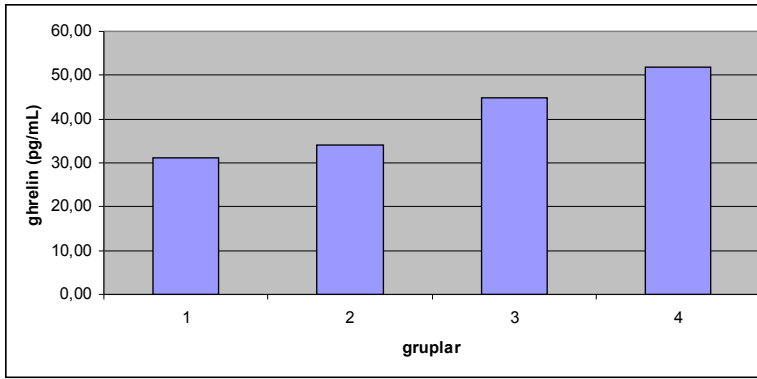


Grafik 7. Gruplar arası leptin düzeylerinin karşılaştırılması.

4.4. Gruplar Arası Ghrelin Düzeyleri

Akupunktur öncesi ve akupunktur sonrası hasta grupları arasında; Ghrelin düzeyleri arasında istatistiksel anlam farkı saptanmadı (Paired Samples-T, $P>0.05$). Sonuçlar Grafik 8’de gösterilmiştir.

Sham akupunkturu öncesi ve sham akupunkturu sonrası hasta grupları arasında; Ghrelin düzeyleri arasında istatistiksel anlam farkı saptanmadı (Paired Samples-T, $p>0.05$). Sonuçlar Grafik 8’de gösterilmiştir.

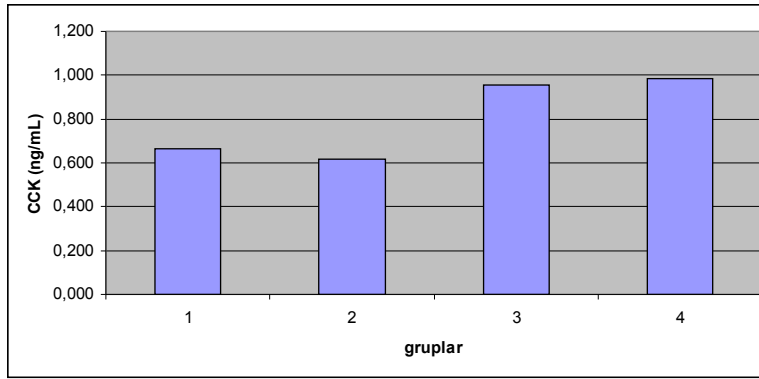


Grafik 8. Gruplar arası ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması.

4.5. Gruplar Arası Kolesistokin Düzeyleri

Akupunktur öncesi ve akupunktur sonrası hasta grupları arasında; CCK düzeyleri arasında istatistiksel anlam farkı saptanmadı (Paired Samples-T, $P>0.05$). Sonuçlar Grafik 9’da gösterilmiştir.

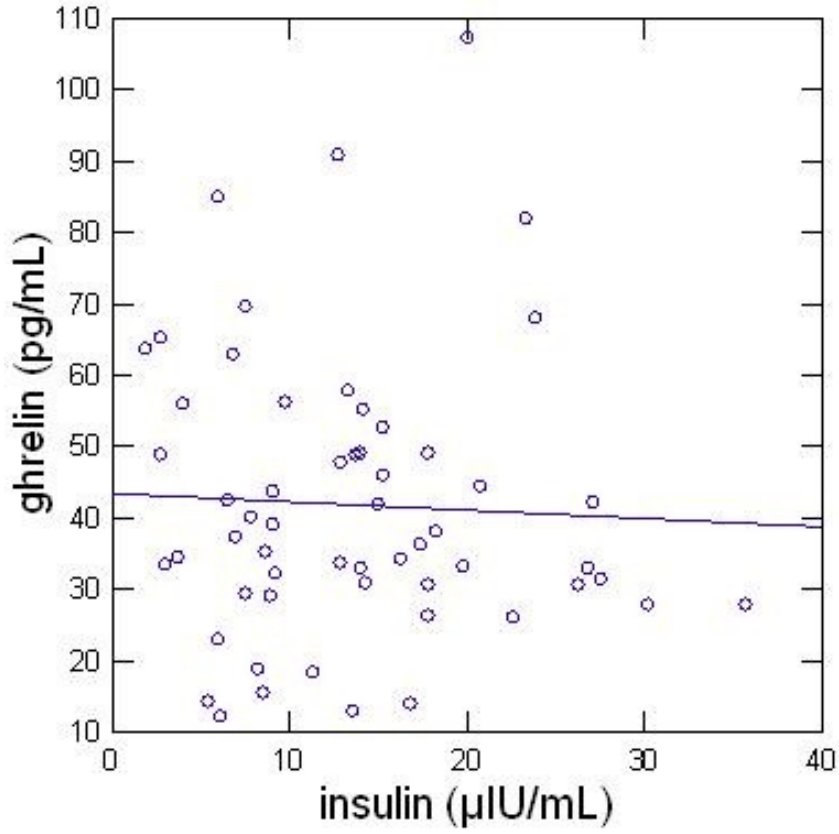
Sham akupunkturu öncesi ve sham akupunkturu sonrası hasta grupları arasında; CCK düzeyleri arasında istatistiksel anlam farkı saptanmadı (Paired Samples-T, $p>0.05$). Sonuçlar Grafik9’da gösterilmiştir.



Grafik 9. Gruplar arası CCK düzeylerinin karşılaştırılması.

4.6. Gruplar Arası Ghrelin ve İnsülin Korelasyonu

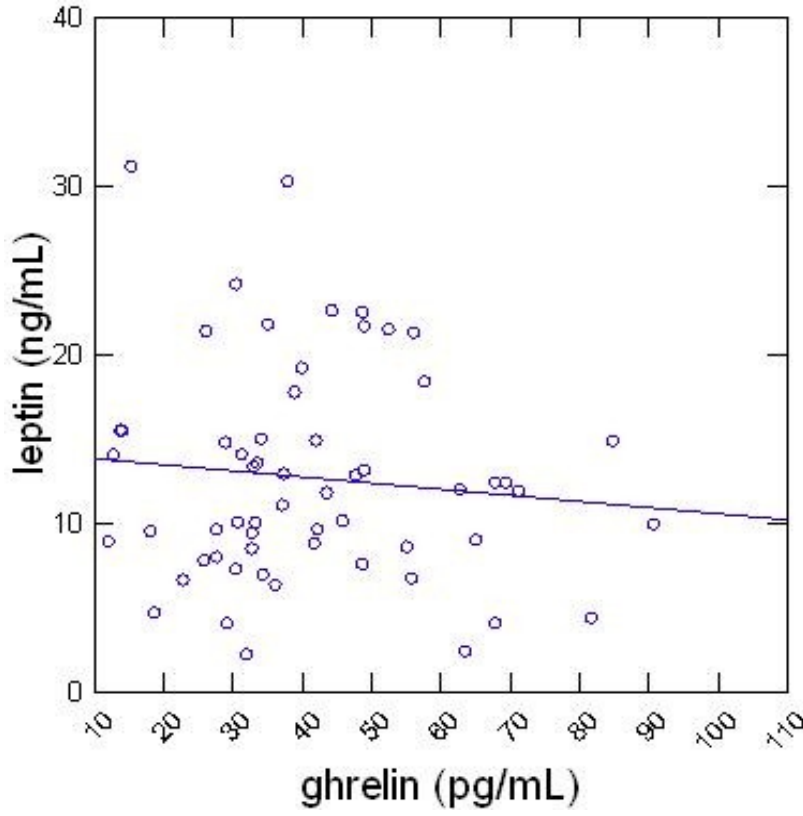
Tüm Gruplar Arasında, ghrelin ve insülin düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı (Pearson, $p>0.05$). Sonuçlar Grafik 10'da gösterilmiştir.



Grafik 10. Ghrelin-insülin arası korelasyon.

4.7. Gruplar Arası Leptin ve Ghrelin Korelasyonu

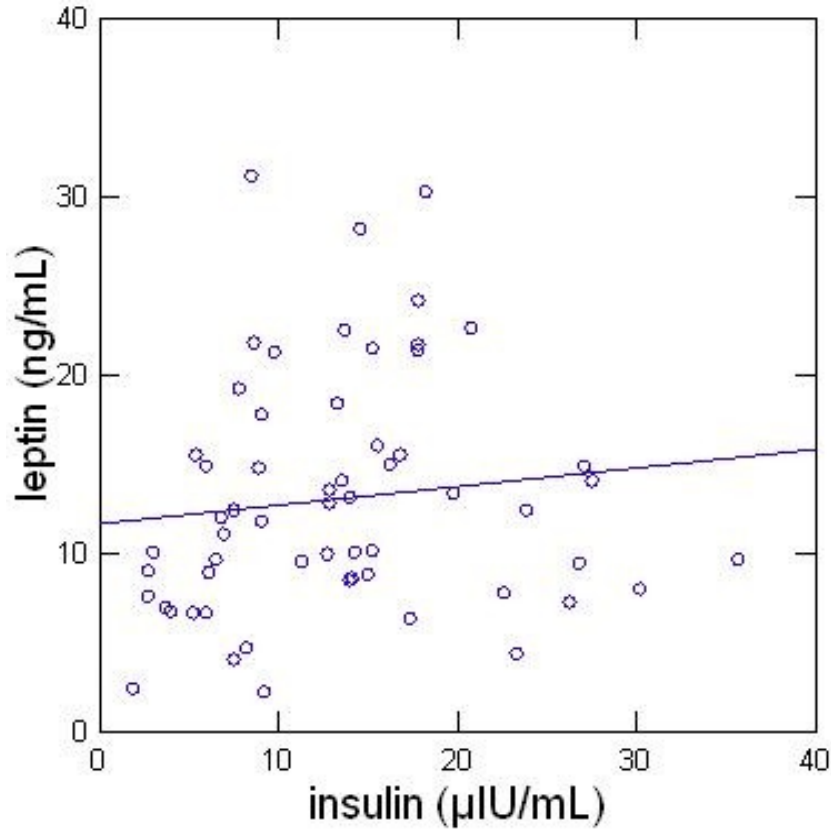
Tüm Gruplar Arasında, ghrelin ve leptin düzeyleri arasında korelasyon saptandı (Pearson, $p=0.005$). Sonuçlar Grafik 11’de gösterilmiştir.



Grafik 11. Leptin ghrelin korelasyonu.

4.8. Gruplar Arası Leptin ve İnsülin Korelasyonu

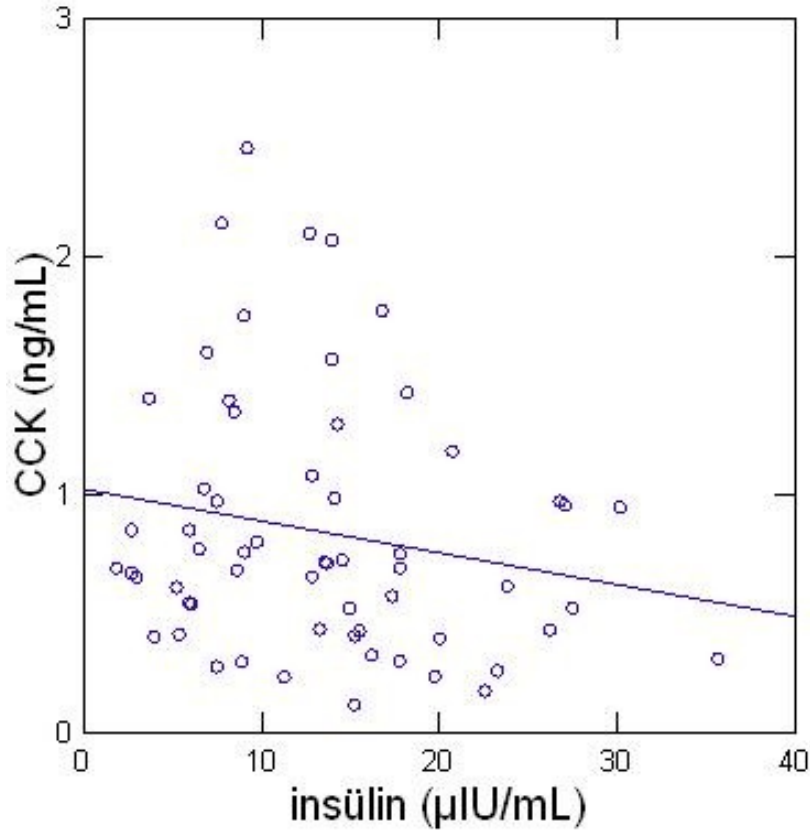
Tüm Gruplar arasında, leptin ve insülin düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı (Pearson, $p>0.05$). Sonuçlar Grafik 12’de gösterilmiştir.



Grafik 12. Leptin insülin korelasyonu.

4.9. Gruplar Arası İnsülin ve Kolesistokinin (CCK) Korelasyonu

Tüm Gruplar arasında, insülin ve CCK düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı (Pearson, $p>0.05$). Sonuçlar Grafik 13’de gösterilmiştir.



Grafik 13. İnsülin CCK korelasyonu.

Tablo 7. Tüm çalışma gruplarının kilo-serum insülin-serum leptin-plazma ghrelin-plazma CCK- sonuçları (Ortalama±Standart Hata) (Kruskal-Wallis Test).

	Kilo (kg)	İnsülin (μIU/mL)	Leptin (ng/mL)	Ghrelin (pg/mL)	CCK (ng/mL)
Grup 1	84±2,72	13,63±2,35	13,28±1,78	31,22±4,25	0,663±0,08
Grup 2	84,1±2,70	17,25±2,66	16,02±2,39	34,08±3,34	0,616±0,10 7
Grup 3	82,6±2,71	15,85±1,26	13,17±1,46	44,77±4,65	0,953±0,14 8
Grup 4	79,7±2,64	8,98±1,39	9,85±0,86	51,96±4,99	0,985±0,12 5
<i>p</i>	0,313	0,006	0,236	0,032	0,159

5. TARTIŞMA

Obezite, enerji alımı ve enerji harcanması arasındaki dengesizlikten kaynaklanan, vücutta aşırı yağ depolanması sonucu ortaya çıkan bir hastalık olup, bir enerji dengesi sorunudur (1).

Obezitede, insan vücudunda yağ hücrelerinde depolanan doğal enerji rezervleri ciddi risk oluşturacak düzeyde artarken, mortalite oranlarının artması da karakteristiktir. Yağ dokusu rezervlerindeki bu artış kişinin biyolojik özellikleri, psikolojik yapısı ve çevresel faktörlerin henüz aydınlatılmamış kompleks ilişkisi sonucunda ortaya çıkmaktadır (32).

Obezitenin; Koroner kalp hastalıkları, diyabetes mellitus, inme, uyku apnesi, osteoartrit ve sosyal izolasyon gibi ciddi hastalıklarla olan ilişkisi bilimsel çalışmalarla ispatlanmıştır (32). Dolayısıyla obezitenin tedavisi toplum ve fert sağlığı açısından önem arz eder.

Obezite tedavisinde kullanılan çeşitli yöntemlerin varlığı bilimsel çalışmalarla ispatlanmıştır. Bu yüzden hastalığın tedavisinde etkin tedavi metodunun kullanılması önem arz eder. Diyet tedavisi, egzersiz, davranış tedavileri, farmakoterapi, cerrahi yaklaşım (2-4). Bunlarla sonuç alınamaması durumunda bu tedavilere ek olarak, akupunktur tedavisi son zamanlar da obezite tedavisinde oldukça önemli yer kazanmıştır.(5-9). Akupunkturun obezite üzerine olan etkisi farklı mekanizmalarla gerçekleşmektedir. Açlık hissini baskılanması (8), artan Beta Endorfin düzeylerinin lipit metabolizmasını arttırması (5,6), plazma gastrin ve gastrik asit düzeylerinin azalması (28,29), serotoninin artışıyla

sempatik aktivitenin artması sonucu besin alımını azalması gibi mekanizmalardır (30,31).

Bizim yaptığımız çalışmada; 20 tane gönüllü bayan hastaya genel vücut akupunkturu uygulanmıştır. Haftada iki seans olmak üzere, beş haftalık bir uygulama yapılmıştır. Hastalarda seansların sonrasında ortalama olarak 2,9 kg'lık kilo kaybı saptadık.

Qingfu ve Youqiang, 110 obez hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; Genel vücut akupunkturunu haftada bir seans olacak şekilde üç aylık süreyle uygulamışlardır. Hastalarda ortalama olarak 5,0 kg'lık azalma saptamışlardır (114).

Cabioğlu M.T. ve Ergene N. yaptıkları çalışmada; obez kişilerde kilo kaybı saptamışlardır (25). Hastalara hem kulak akupunkturu, hem de genel vücut EA uygulaması yapmışlardır. 20 gönüllü bayan hastaya, 20 gün süreyle gün aşırı kulak akupunkturu ve her gün EA uygulaması yapmışlardır. Ortalama 4,1 kg kilo kaybı saptamışlardır.

Huang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; 8 hafta süreyle akupunktur uygulaması yapılan hastalara, beraberinde diyet ve egzersiz programı da uygulamışlardır. Ortalama olarak 4,4 kg'lık azalma gözlemlemişlerdir (3). Bizim çalışmamız da; akupunktur tedavisi 5 hafta süreyle uygulanmış olup ayrıca diyet ve egzersiz programı uygulanmamıştır. Biz kendi çalışmamızdaki ortalama 2,9 kg'lık kilo kaybını yalnızca akupunktur tedavisi ile saptadık.

Shafshak yaptığı çalışmada; 30 tane obez bayan hasta grubunu on kişilik üç gruba ayırmıştır. Birinci gruba her iki kulaktaki Stomach noktalarına, ikinci gruba her iki kulaktaki Hungry noktalarına, üçüncü gruba ise her iki kulaktaki plasebo noktalarına akupunktur uygulaması yapmıştır. Uygulaması haftada beş kez olacak şekilde üç hafta devam etmiştir. Beraberinde de 1000 kcal'lik diyet uygulamıştır. Birinci grupta 1-4 kg arasında kilo kaybı saptamış, ikinci grupta 1,5-3,5 kg arasında kilo kaybı saptamış, üçüncü grup da 1-3 kg arasında kilo kaybı saptamıştır. Bu çalışma ile, spesifik noktalardan uygulanan akupunkturun kilo kaybında, plasebo noktaları ile karşılaştırıldığında daha etkili olduğu sonucuna varmıştır (7).

Shafshak ve Huang'ın yaptıkları çalışmalarda akupunktur tedavisi ile beraber diyet ve egzersiz uygulamaları ile kilo kaybı saptarken, biz kendi çalışmamızda; yalnızca akupunktur tedavisi ile kilo kaybı saptadık. Huang, 8 haftalık sürede ortalama 4,4 kg'lık azalma saptarken, Shafshak ise 3 haftalık sürede 1,5-3,5 kg'lık azalma saptamıştır. Biz kendi çalışmamızda 5 haftalık bir sürede; ortalama 2,9 kg'lık azalma saptadık.

Literatür taramalarında akupunktur ve obezite üzerine yapılmış olan hayvan çalışmaları da bulunmaktadır. Mei ve arkadaşları ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada; St 36 ve Mi 44 noktaları üzerinden, 12 gün boyunca, günde bir seans (5 dk süreli) EA uygulaması yapıldığında, hipotalamusun ventromedial nükleusunda bulunan tokluk merkezinin uyarılabilirliğinin arttığını belirlemişlerdir (115).

Jin ve arkadaşları köpekler üzerine yaptıkları çalışmada; EA uygulamasının gastrin ve gastrik asit düzeylerini azaltarak, akupunkturun açlık hissini baskıladığını belirttiktedirler (28).

Leptin yağ hücre sayısı ve yağ hücre büyüklüğü oranında organizmada üretilir. Yağ hücre sayısı hücre büyüklüğü arttıkça leptin düzeyleri de artar. VKI>30 olan obezlerde normal bireylere göre 3 kat daha fazla oranda bulunur. Serum leptin seviyesinin vücut ağırlığının artışına bağlı olarak logaritmik bir artış gösterdiği bulunmuştur. Obezlerde VKI arttıkça BOS/serum leptin oranında azalma görülür. Yani beyne geçen leptin miktarı azalmıştır ve obez insan ve hayvan modellerinin çoğunda serum leptin düzeylerinin yüksek olması leptine karşı bir direnç geliştiğini göstermektedir (116).

Biz kendi çalışmamızda; akupunktur uyguladığımız kişilerde uygulama sonrasında leptin seviyelerinde azalma saptadık.

Carlson J. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; normal kilolu (VKI=18,5-24) ve ciddi derecede kilolu olan (VKI>30) 20 kadın hastanın bazı iştah hormon düzeylerindeki farklılıkları değerlendirmişlerdir. Ciddi derecede kilolu olan grupta serum leptin düzeylerinin normal kilolu olan gruba kıyasla daha yüksek, ghrelin düzeylerin ise normal kilolu olan gruba kıyasla daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir (117).

Weigle ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; obez erkek hastalarda, üç ay süreyle 700 kcal'lik diyet uygulaması sonucunda, % 21 oranında kilo kaybı ve

% 76,3 oranında serum leptin düzeylerinde azalma görüldüğü belirtilmektedir (118).

Cabrioğlu M.T. ve Ergene N.'nin yaptığı çalışmada; 20 gönüllü kadın hastaya, 20 gün boyunca EA uygulaması yapılırken, 20 gönüllü kadın hastaya da günlük 1400 kcal'lik diyet programı uygulanmıştır. EA grubunda, % 5,4 kilo kaybı ve % 33,4 oranında serum leptin düzeylerinde azalma saptarlarken, diyet programı uygulanan grupta ise; % 2,8 kilo kaybı ve % 15,1 oranında serum leptin düzeylerinde azalma saptamışlardır (25).

Considine ve arkadaşları; normal ağırlıklı ve obez deneklerde serum leptin seviyelerini karşılaştırdıklarında; normal ağırlıkta olanlarda $7,5\pm 9,3$ ng/ml olan düzeylerin obezlerde $31\pm 24,1$ ng/ml olduğunu belirlemişlerdir (119). Biz kendi çalışmamızda akupunktur uygulanmadan önce hastalardaki serum leptin düzeylerini; $13,17\pm 1,46$ oranında saptarken, akupunktur sonrasında; $9,85\pm 0,86$ oranında saptadık.

Bizim yaptığımız çalışmada; 40 gönüllü obez hastanın, 20 tanesine sham akupunkturu uygulanırken, 20 tanesine de akupunktur uygulaması yapıldı. Sham grubunda serum leptin düzeyleri açısından istatistiksel bir anlam farkı saptanmazken (Paired Samples-T, $p>0,05$), akupunktur grubunda serum leptin düzeylerinde istatistiksel anlam farkı saptandı (Paired Samples-T, $P=0,017$). Leptin düzeylerinin % 25,2 oranında azaldığını saptadık.

Ghrelin ve akupunkturla ilgili yapılan çalışmalar sınırlı sayıda olup, sadece ratlar üzerinde yapılmış olan çalışmalar mevcuttur.

Ariyasu H. ve arkadaşlarının ratlar üzerine yaptıkları bir çalışmada; Diyet programı ile ağırlıkları arttırılmış ratlara EA uygulaması yapılmıştır. Uygulama sonrasında, ratlardaki ghrelin düzeylerine bakılmış ve ghrelin düzeylerinde azalma tespit etmişlerdir. (120).

Obez kişilerde ghrelin düzeyleri ile insülin duyarlılığı arasında negatif korelasyon olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte zayıf ancak tip 2 diyabeti olan kişilerde ghrelin düzeyleri düşük bulunmamış olsada, obez kişilerde ghrelin ile insülin duyarlılığı arasında anlamlı bir korelasyon yoktur (120).

Bizim çalışmamızda insülin ve ghrelin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptamadık.

Ancak Wasko ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; ghrelin düzeyi ile VKI ve insülin düzeyi arasında negatif bir korelasyon olduğu bildirilmektedir (121).

Bizim çalışmamızda;40 gönüllü bayan hastanın, 20 tanesine sham akupunkturu uygulanmıştır. Hastaların ghrelin düzeylerinde istatistiksel bir anlam farkı bulunmamıştır (Paired Samples-T, $p>0,05$). Hastaların 20 tanesine de akupunktur uygulaması yapılmıştır. Uygulama sonrasında ghrelin düzeylerinde istatistiksel bir anlam farkı bulunmamıştır (Paired Samples-T, $p>0,05$). Obez kişilerde ghrelin seviyelerinin daha düşük olduğu ve vücut ağırlığı azaldıkça ghrelin düzeylerinin arttığı belirtilmektedir (63,64). Leptin ve ghrelin düzeyleri arasında da negatif korelasyon olduğu bilinmektedir (47,52). Çalışmamızda kilo kaybı ve leptin düzeylerinde azalma saptandığı halde, ghrelin düzeylerinde

anamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Ghrelin düzeyleri ile leptin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptadık.

CCK, doyunluk sağlayan bir hormondur. Yemek yemenin kısa süreli kontrolünde görev alır. Yemek yeme esnasında bağırsaklardan salınarak yemek yeme isteğini durdurur. Bu etki mekanizmasından dolayı ghrelinle ilişkisi vardır. Ghrelin düzeyi yemeklerden önce maksimum düzeydedir ve iştahı artırır. Yemeklerden sonra plazma düzeyleri hızla düşer. Dolayısıyla ghrelin yemeyi başlatırken.CCK yemeyi sonlandırır (106,107).

Biz çalışma yaptığımız akupunktur grubu hastalarda doyunluk hissinin oluştuğunu saptarken, akupunktur grubunda CCK düzeylerinde istatistiksel bir anlam farkı saptamadık (Paired Samples-T, $P>0,05$).

Literatür taramalarında, akupunktur ve CCK düzeyleri arasındaki değişimlerle ilgili yapılmış olan rat çalışmaları mevcuttur. (122,123).

S.K. Kim ve arkadaşlarının ratlar üzerine yaptıkları bir çalışmada; ratlar üzerinde, EA uygulaması yapılmıştır. ST 36 noktası üzerinden EA uygulaması yapıldıktan sonra, 30. ve 60. dakikalardaki gıda alımı değerlendirilmiştir. Gıda alımının azaldığı ve endojen CCK düzeylerinin yükseldiği gözlemlenmiştir (122).

Lal S. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; ratlara EA uygulaması yapılarak gıda alımı öncesi ve gıda alımı sonrasındaki CCK düzeylerine bakılmıştır. Bir grup ratta ise; EA uygulaması olmaksızın gıda alımı öncesi ve gıda alımı sonrasındaki CCK düzeylerine bakılmıştır. Her iki grupta istatistiksel

olarak bir anlam farkı saptanmamıştır (123).Bizde çalışmamızda da; CCK düzeyleri arasında istatistiksel anlam farkı saptamadık.

Besin alımındaki değişiklikler insülin düzeylerini de etkilemektedir. İnsülinin etkisi besin alımının uzun süreli kontrolünde ortaya çıkmaktadır. Açlık sırasında azalma gösteren insülin düzeyleri gıda alımı ile artar (124).

Obezitede ve insülin direnci varlığında leptin seviyeleri de artar. Bu artış kadınlarda daha belirgindir (124). Tüm bunlardan yola çıkarak insülinin serum leptin düzeyini regüle eden bir hormon olduğu söylenebilir. Biz kendi çalışmamızda insülin ve leptin düzeylerinin azaldığını saptadık.

Geniş sayıda yapılan başka bir çalışmada ise plazma insülin seviyesiyle leptin konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre insülinin leptin üretimini yağ hücresinde ob geni stimüle ederek indirect yolla arttırdığı söylenebilir (125).

Akupunktur ve insülin düzeyleriyle ilgili olarak yapılan bir çalışmada; Wei j. ve J.F. Chen arkadaşları tip-2 diyabet hastalarındaki alternatif tedavi yöntemleri üzerine çalışma yapmışlardır. Hastalara akupunktur tedavisi de uygulamışlardır. Hastalardaki bazal insülin seviyelerinde azalma belirlemişlerdir. İnsülin seviyesinde ki bu azalmanın sebebini, insülinin hedef hücrelerdeki reseptör sayısının artması ile ilgili olabileceği sonucuna varmışlardır (126,127).

Cabrioğlu M.T. ve Ergene N.'nin yaptıkları çalışmada; 20 gönüllü obez bayan hastaya, 20 gün süreyle EA uygulaması yapılarak, uygulama sonrasındaki

plazma Beta Endorfin düzeylerine bakılmıştır. Plazma Beta Endorfin düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir. Artan Beta Endorfin düzeyinin de; insüline nazaran glukagon salgılanmasını daha fazla arttırarak, plazma glukagon insülin molar oranını düşürdüğü, artan glukagonun ise enerji depolarını mobilize ederek, kilo kaybına neden olduğu sonucuna varmışlardır (25).

Bizim yaptığımız çalışmada da; akupunktur ve serum insülin düzeyleri arasındaki değişimler değerlendirildi. 20 tane gönüllü diyabeti olmayan obez bayan hastaya, beş hafta süresince genel vücut akupunkturu uygulandı. Seansların bitiminde, serum insülin düzeylerinde istatistiksel bir anlam farkı bulundu (Paired Samples-T, P=0,001). İnsülin düzeylerinde % 43,3 oranında azalma saptadık.

Tüm bu çalışmaların sonucunda, iştah hormonları üzerine akupunktur tedavisinin etkisi olduğunu saptadık.

6. SONUÇ

Çalışmamızın sonucu, akupunktur uygulaması yapılan obez kişilerde kilo kaybının meydana geldiğini göstermektedir (%3,5 oranında kilo kaybı). Kilo kaybıyla beraber çalışmış olduğumuz iştah hormonları düzeylerinde de değişimler görülmüştür. Serum leptin düzeylerinde ve serum insülin düzeylerinde istatistiksel anlam farkı saptanmıştır (İnsülin için; Paired Samples-T, $p=0$ / Leptin için; Paired Samples-T, $P=0,017$). Serum insülin düzeylerinde %43,3 oranında azalma saptanırken, serum leptin düzeylerinde %25,2 oranında azalma saptanmıştır. Plazma ghrelin ve CCK düzeylerinde istatistiksel anlam farkı saptanmamıştır (Paired Samples-T, $P>0,05$).

Çalışmamızda akupunktur tedavisinin kilo vermeyi sağlaması, yapılan diğer çalışmaları desteklemektedir. Böylece akupunkturun kilo vermede kullanılabilir bir tedavi metodu olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda kilo vermeyle beraber leptin düzeylerinin azalması, obez kişilerde leptin direncinin oluşabileceği görüşünü desteklemektedir. Akupunktur tedavisi ile serum leptin düzeylerinde azalma ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda insülin düzeylerinde de azalma görülmüştür. Akupunktur tedavisinin obez kişilerde insülin direncini azaltabileceğini ve hedef hücrelerdeki insülin duyarlılığını arttırabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda plazma ghrelin ve CCK düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ghrelin ve CCK düzeylerinde akupunktur

uygulamasý ile bir değişiklik olup olmadığını araştırmak için, bazı rat çalışmaları yapılmış olup, literatür de insanlar üzerinde yapılmış olan çalışmalar mevcut değildir.

Yapılan tüm araştırmalar ve bizim yaptığımız çalışmanın sonucunda; Akupunktur tedavisinin iştah hormonları üzerine etkisinin olduğunu ve bu etkinin açığa kavuşturulması için ileri hayvan ve insan çalışmalarının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Bray GA. Obesity. In: Ziegler EE, Filer LJ, editors. Present knowledge in nutrition. Washington: ILSI; 1996. p.19-32.
2. Krotkiewski M. Physical training in the prophylaxis and treatment of obesity, hypertension and diabetes. *Scan J Rehabil Med* 1983; 9:55-70.
3. Huang MH, Yang RC, Hu SH. Preliminary results of triple therapy for obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 830-6.
4. Smith NJ. Gaining and losing weight in athletics. *J Am Med Ass* 1976;236:149-52.
5. Jean-Baptiste E, Rizack MA. In vitro cyclic AMP-mediated lipolytic activity of endorphins, enkephalins and naloxone. *Life Sci* 1980; 27:135.
6. El-Tayeb KMA, Brubaker PL, Vranic M, Lickley HLA. Betaendorphin modulation of the glucoregulatory effects of repeated epinephrine infusion in normal dogs. *Diabetes* 1985; 34: 1293-300.
7. Shafshak TS. Elektroakupunktur and exercise in body weight reduction and their application in rehabilitating patients with knee osteoarthritis. *Am J Chi Med* 1995;23:15-25.
8. Asomoto S, Takeshige C. Activation of the satiety center by auricular acupuncture point stimulation. *Brain Res Bull* 1992; 29: 157-64.
9. Ma KW. Acupuncture: Its place in the History of Chinese Medicine. *Acupuncture in Medicine* 2004; 18(2):88-99.
10. Hopwood V, Lovesey M, Mokone S. Acupuncture & related techniques in physical therapy. Elsevier Science Ltd, London UK.; 2003.

11. Ellis N. Acupuncture in clinical practice. A guide for health professionals. Stanley Thornes Ltd, Bath UK.; 2000.
12. Baldry P. The integration of acupuncture within medicine in the UK - the British Medical Acupuncture Society's 25th anniversary. *Acupuncture in Medicine* 2005; 23(1):2-12
13. Stux G, Berman B, Pomeranz B. Basics of Acupuncture. 5th Edition ed. Springer London UK.; 2003.
14. Andersson S, Lundeberg T. Acupuncture--from empiricism to science: functional background to acupuncture effects in pain and disease. *Med Hypotheses* 1995; 45(3):271-281.
15. Han JS. Acupuncture and endorphins. *Neurosci Lett* 2004; 361(1-3):258-261.
16. Sok SR, Erlen JA, Kim KB. Effects of acupuncture therapy on insomnia. *Journal of Advanced Nursing* 2003; 44(4):375-384.
17. Cheuk DKL, Wong V. Acupuncture for insomnia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;(3).
18. Smith CA, Hay PPJ. Acupuncture for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004;(3).
19. Ter RG, Kleijnen J, Knipschild P. A meta-analysis of studies into the effect of acupuncture on addiction. *British Journal of General Practice* 1990; 40(338):379-382.

20. Acupuncture: Review And Analysis Of Reports On Controlled Clinical Trials Geneva: Acupuncture: Review And Analysis Of Reports On Controlled Clinical Trials World Health Organization. URL: <http://hinfo198.tempdomainname.com/medicinedocs/collect/edmweb/pdf/s4926e/s4926e.pdf>
21. Çevik C. Medikal Akupunktur, Ankara (2001).
22. Acupuncture Points: Coincidence with motor points of skeletal muscles, Arch Phys Med Rehabil (1975); 56, 550.
23. Singular Point Organizing Center and acupuncture point, Am J Chin Med (1989); 11, 119-27
24. Wang K and Liu J: Needling sensation receptor of an acupoint supplied by the median nerve - studies of their electro-physiological characteristics, Am J Chin Med (1989); 17, 145-55
25. Cabioglu M.T. Obezlerde Akupunktur Stimülasyonu ile Ortaya Çıkan Ağırlık Kaybı. Doktora Tezi. Konya: Selçuk Üniversitesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, 2002.
26. Kee HJ, Lee CK, Bae HS: Molecular changes in remote tissues induced by electroacupuncture stimulation at acupoint ST36. Mol Cells. 2008 Apr 30; 25(2):178-83. Epub 2008 Mar 28.
27. Wang S, Cai YY, Shang YJ, Jin-rong L. Effects of head point-through-point electroacupuncture on SOD and LPO in the patient of Parkinson's disease. Zhongguo Zhen Jiu. 2006 Apr; 26(4):240-2.

28. Jin HO, Zhou L, Lee KY, Chang TM, Chey WY. Inhibition of acid secretion by electrical acupuncture is mediated via betaendorphin and somatostatin. *Am J Physiol* 1996;271:6524-30.
29. Arslan M. *Obesite*. İçinde: Koloğlu S, editör. *Endokrinoloji: Temel ve Klinik*. İstanbul: Medical & Nobel; 1996.p.775-87.
30. Wenhe Z, Yucun S. Change in levels of monoamineneurotransmitters and their main metabolites of rat brain after electric acupuncture treatment. *Int J Neurosci* 1981;15: 147-9
31. Ericson M, Poston WS, Foreyt JP. Common biological pathways in eating disorders and obesity. *Addic Behav* 1996; 21:733-43.
32. Özarmağan S ve Bozbora A: *Obezite ve tedavisi*. İstanbul (2002);1-13
33. Palou A, Serra F, Bonet ML, Pico C: *Obesity Molecular Bases of a multifactorial problem*. *Eur J Nutr*;39,127-44.
34. World Health Organization: *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a WHO Consultation on Obesity*. Geneva, World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:1-253
35. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute: *Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults-in evidence report*. *Obes Res* 1998;6(Suppl 2):51S-209S.
36. Duerenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: Age-and sex-specific prediction formulas. *British J Nutr* 1991; 65:105-14

37. World Health Organization Expert Committee: Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. WHO Technical Report Series no. 854. Geneva, World Health Organization, 1995.
38. Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean MEJ. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *British Med J* 1995;311:1401-5
39. Lean MEJ, Han TS, Morrison CE. Waist circumference indicates the need for weight measurement. *British Med J*. 1995;311:158-61.
40. Hellerstein MK, Parks EJ. Obesity and Overweight. In: Gardner DG, Shobeck D; eds. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. New York; 2007:796-816.
41. Beales P, Kopelman P, Hitman GA. Molecular Genetic Aspects of Obesity. Louisiana State 1996;534-45.
42. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults *N Engl J Med* 1999;341: 1097-105.
43. 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.
44. Low AK, Bauldin MJ, Sunrall CD. Clinician's approach to Medical management of obesity. *Am J Med Sci* 2006;331:175-82.
45. Collazo-Clavell ML. Safe and effective management of the obese patient. *Mayo Clin Proc* 1996; 74:1255-9.
46. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol* 2004; 25:27-68

47. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: Structure and function. *Physiol Rev* 2005;85:495-522
48. Aydin S, Geckil H, Zengin F, et al. Ghrelin in plants: What is the function of an appetite hormone in plants? *Peptides* 2006;27:1286-92.
49. Aydin S, Halifeoglu I, Ozercan IH, et al. A comparison of leptin and ghrelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects. *Peptides* 2005;26:647-52.
50. Groschl M, Topf HG, Bohlender J, et al. Identification of ghrelin in human saliva: Production by the salivary glands and potential role in proliferation of oral keratinocytes. *Clin Chem* 2005; 51:997-1006.
51. Chan JL, Bullen J, Lee JH, Yiannakouris N, Mantzoros CS. Ghrelin levels are not regulated by recombinant leptin administration and/or three days of fasting in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:335-43.
52. Weigle DS, Cummings DE, Newby PD, et al. Roles of leptin and ghrelin in the body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1577-86.
53. Coustan DR. Gestational diabetes. *Diabetes in America*, National Institutes of Health 1995;95:703-717.
54. Nakagawa E, Nagaya N, Okumura H, et al. Hyperglycaemia suppresses the secretion of ghrelin, a novel growth-hormone-releasing peptide: Responses to the intravenous and oral administration of glucose. *Clin Sci* 2002;103:325-8.
55. Lejeune MP, Westerterp KR, Adam TC, Luscombe-Marsh ND, Westerterp-Plantenga MS. Ghrelin and glucagon-like peptide 1 concentrations, 24-h satiety,

and energy and substrate metabolism during a high-protein diet and measured in a respiration chamber. *Am J Clin Nutr* 2006;83:89-94.

56. Djurhuus CB, Hansen TK, Gravholt C, et al. Circulating levels of ghrelin and GLP-1 are inversely related during glucose ingestion. *Horm Metab Res* 2002;34:411-3.

57. Moesgaard SG, Ahren B, Carr RD, Gram DX, Brand CL, Sundler F. Effects of high-fat feeding and fasting on ghrelin expression in the mouse stomach. *Regul Pept* 2004;120:261-7.

58. Dagogo JS, Fanelli C, Paramore D, Brothers J, Landt M. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans (abstract). *Diabetes* 1996; 45: 695-698.

59. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5992-5995.

60. Leonetti F, Iacobellis G, Ribaldo MC, et al. Acute insulin infusion decreases plasma ghrelin levels in uncomplicated obesity. *Regul Pept* 2004;122:179-83.

61. Anderwald C, Brabant G, Bernroider E, et al. Insulin-dependent modulation of plasma ghrelin and leptin concentrations is less pronounced in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2003;52:1792-8.

62. McCowen KC, Maykel JA, Bistrian BR, Ling PR. Circulating ghrelin concentrations are lowered by intravenous glucose or hyperinsulinemic euglycemic conditions in rodents. *J Endocrinol* 2002;175:7-11.

63. Groschl M, Topf HG, Bohlender J, et al. Identification of ghrelin in human saliva: Production by the salivary glands and potential role in proliferation of oral keratinocytes. *Clin Chem* 2005;51:997-1006.
64. Hansen TK, Dall R, Hosoda H, et al. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol* 2002;56:203-6.
65. Purnell JQ, Weigle DS, Breen P, Cummings DE. Ghrelin levels correlate with insulin levels, insulin resistance, and high-density lipoprotein cholesterol, but not with gender, menopausal status, or cortisol levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5747-52.
66. Lindeman JH, Pijl H, Van Dielen FM, Lentjes EG, Van Leuven C, Kooistra T. Ghrelin and the hyposomatotropism of obesity. *Obes Res* 2002;10:1161-6.
67. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 293-311.
68. Wasko R, Komarowska H, Warenik-Szymankiewicz A, Sowinski J. Elevated ghrelin plasma levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Horm Metab Res* 2004;36:170-3.
69. Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409: 194-198.
70. Tallman DL, Taylor CG. Potential interactions of zinc in the neuroendocrine endocrine disturbances of diabetes mellitus type 2. *Can J Physiol Pharmacol* 1999; 77: 919-933.

71. Hewson AK, Dickson SL. Systemic administration of ghrelin induces Fos and Egr-1 proteins in the hypothalamic arcuate nucleus of fasted and fed rats, *J Neuroendocrinol* 2000; 12: 1047-1049.
72. Simpson JA, Narita S, Giese S, Gebicki S, Gebicki JM, Dean RT. Long-lived reactive species on free radical-damaged proteins. *Biochem J* 1992; 282: 621- 624
Radical Biology&Medicine 2002; 33:9-36.
73. Janeckova R. The role of leptin in human physiology and pathophysiology. *Physiol Res* 2001; 50: 443-459.
74. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: The tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996; 45:1455-62.
75. Yoshioka T., Kawada K., Shimada T., Mori M: Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated-oxygen toxicity in the blood. *Am J Obstet Gynecol.*,135(3), 372-6 (1979).
76. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Bum P. Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269:546-9.
77. Escobar-Morreale HF, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Thyroid hormones influence serum leptin concentrations in the rat. *Endocrinology* 1997;138: 4485- 8.
78. Ergun A. Obezite, besin alımı ve vucut ağırlığının kontrolunde leptin' *Turkiye Klinikleri Tıp bilimleri Dergisi* 1998.

79. Esler M, Vaz M, Collier G, Nestel P, Jennings G, Kaye D, Seals D, Lambert G. Leptin in human plasma is derived in part from the brain, and cleared by the kidneys. *The Lancet* 1998; 351:879.
80. Ogawa Y, Masuzaki H, Sagawa N, Nakao K. Adipose and nonadipose tissue production of leptin. *Int J Obesity* 1998; 22 (supplement 3):20.
81. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998; 351:737-42.
82. Echwald SM, Rasmussen SB, Sorensen TIA, Andersen T, Hansen AT, Clausen JO, Hansen L, Hansen T, Pederson O. Identification of two novel missense mutations in the human ob gene. *International Journal of Obesity* 1997; 21:321- 6.
83. Caro JF. Leptin: From 1958 to the present. *Canadian Journal of Diabetes Care* 1998; 22(1):18-23.
84. Kabalak T. Şişmanlık. *Aktuel Tıp Dergisi* 1997; 2(10):628-31.
85. Perusse L, Gcollier, Gagnon J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Nadeau A, Zimmet PZ, Bouchard C. Acute and chronic effects of exercise on leptin levels in humans. *J Appl Physiol* 1997; 83(1):5-10.
86. Considine RV, Considine EL, Williams CJ, Hyde TM, Caro JF. The hypothalamic leptin receptor in humans. *Diabetes* 1996; 19:992-4.
87. Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI, Fredman JM. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996; 379:632-5.
88. Tuominen JA, Ebeling P, Heiman ML, Stephens T, Koivisto VA. Leptin and thermogenesis in humans. *Acta Physiol* 1997; 160:83-7.

89. Tschöp M, Smiley D, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-913.
90. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269: 540-3.
91. Perusse L, Gcollier, Gagnon J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Nadeau A, Zimmet PZ, Bouchard C. Acute and chronic effects of exercise on leptin levels in humans. *J Appl Physiol* 1997; 83(1):5-10.
92. Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature* 1997; 389: 374- 77.
93. Magni P, Vettor R, Pagano C, Calcagno A, Beretta E, Messi E, Zanisi M, Martini L, Motta M. Expression of a leptin receptor in immortalized gonadotropin-releasing hormonesecreting neurons. *Endocrinology* 1999;140:1581- 5.
94. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 1996;12: 318- 20.
95. Bennet BD, Solar GP, Yuan JO, Thomas GR. A role for leptin and its cognate receptor in haematopoiesis. *Curr Biol* 1996; 6:1170- 80.
96. Groschl M, Topf HG, Bohlender J, et al. Identification of ghrelin in human saliva: Production by the salivary glands and potential role in proliferation of oral keratinocytes. *Clin Chem* 2005;51:997-1006.

97. Squadrito GL, Pryor WA. Oxidative chemistry of nitric oxide: the roles of superoxide, peroxynitrite and carbon dioxide. *Free Radic Biol Med* 1998; 25: 392-403.
98. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998; 351:737-42.
99. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Irina Opentanova, Goldman WH, Lynn RB, Zhang PL, Sinha MK, Considine RV. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996; 348:159-61.
100. Dalle-Donne I, Giustarini D, Colombo R, Rossi R, Milzani A. Protein carbonylation in human diseases. *Trends in Mol Med* 2003; 9: 169-176.
101. Daniel P, Denis G, Baskin D, Michael WS. Leptin and Insulin Action in the Central Nervous System. *Nutr Rev* 2002; 60: 20–9.
102. Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J Comp Physiol Psychol* 1973; 84: 488–95.
103. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, Lubina J, Patene J, Self B, McCamish M. Weight and body composition changes in lean and obese subjects treated with recombinant methionyl human leptin (rL), 8th International congress on obesity Paris Hot Topic, 1998:28.
104. Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB, Maness LM. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides* 1996;17: 305- 11.
105. Lonnqvist F, Arner P. Over expression of the obese gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat Med* 1995;1: 950- 3.

106. Wilding JPH. Neuropeptides and appetite control. *Diabetic Medicine* 2002, 19: 519- 627.
107. Halford JCG, Blundell JE. Pharmacology of appetite suppression. *Progress in Drug Research* 2000, 54: 25-58.
108. Chiesi M, Huppertz C, Hofbauer KG. Pharmacotherapy of obesity: targets and perspectives. *Trends in Pharmacological Sciences* 2001, 22: 247-254.
109. Sahu A, Karla SP. Neuropeptidergic regulation of feeding behavior, neuropeptide Y. *Trends Endocrinol Metab* 1993, 4: 217-224.
110. William C. Duckworth, Robert G. Bennett and Frederick G. Hamel (1998). "Insulin Degradation: Progress and Potential". *Endocrine Reviews* 19 (5): 608–624.
111. Greet van Den Berghe. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J.Clin. Invest.* 2004;114:1187-1195.
112. Biyokimya, Champe, P.C., Harvey, R.A., Nobel Ltd.Şti., 2. Baskı, 1997, s. 187-188, 269, 273, 295.
113. ABC of Diabetes, Fifth Edition, Peter J. Watkins, BMJ Books, 2003, s.
114. Qingfu S, Youqiang. Simple obesity and obesity hyperlipemia treated with otoacupoint pellet pressure and body acupuncture. *J Tradit Chin Med* 1993;13:22-6.
115. Mei Z, Zhicheng L, Jing Su. The time-effect relationship of central action in acupuncture treatment for weight reduction. *J Tradit Chin Med* 2000;20:23-6.
116. Güven N, El-Bershawi A, Sonneberg GE, Wilson CR, Hoffmann RG, Kra.kower GR. *Diabetes* 1999;48:347-352.

117. Joseph J Carlson, Amy A Turpin, Gail Wieble, Steven C Hunt, Ted D Adams. *Nutrition and Metabolism*. 2009;6:32.
118. Weigle DS, Duell PB, Connor WE, Steiner RA, Soules MR, Kuijper JL. Effect of fasting, refeeding and dietary fat restriction on plasma leptin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:561-5.
119. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-5.
120. Ariyasu, K. Takaya, T. Tagami, Y. Ogawa, K. Hosoda and T. Akamizu *et al.*, Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans, *J Clin Endocrinol Metab* 86 (2001), pp. 4753–4758.
- [121.](#) S. Bi and T.H. Moran, Actions of CCK in the controls of food intake and body weight: lessons from the CCK-A receptor deficient OLETF rat, *Neuropeptides* 36 (2002), pp. 171–181.
123. S. Lal, A.J. Kirkup, A.M. Brunson, D.G. Thompson and D. Grundy, Vagal afferent responses to fatty acids of different chain length in the rat, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 281 (2001), pp. G907–G915.
122. S.K. Lee, M.H. Kim, H.J. Kim, D.W. Seo, K.S. Yoo and Y.H. Joo et al., Electroacupuncture may relax the sphincter of Oddi in humans, *Gastrointest Endosc* 53 (2001), pp. 211–216.

124. Smith FJ, Rivera I, Tanenbaum R, Smith W, Campfield LA. Weight loss reverses decreased sensitivity to exogenous ob protein in diet-induced obese mice. *Int J Obesity*. 1998;22:41.
125. Weiding P, McMaster D, Bayraktutan U. High glucose mediates pro-oxidant and antioxidant enzyme activities in coronary endothelial cells. *Diabetes Obes Metabolism* 2004;6:432-441.
126. Chen JF, Wei J. Changes of plasma insulin level in diabetics treated with acupuncture. *J Tradit Chin Med* 1985;5:79-84.
127. Huang KC. Diabetes mellitus. In: Huang KC, ed. *Acupuncture: The Past and the Present*, 1st ed. New York: Vantage Press; 1996:202.

8. ÖZET

OBEZ KİŞİLERDE İŞTAH HORMONLARI ÜZERİNE AKUPUNKTURUN ETKİSİ

Obezite vücutta aşırı yağ depolanması sonucunda ortaya çıkan bir enerji dengesi sorunudur. Fiziksel, davranışsal, metabolik, psikolojik ya da çevresel birçok faktör obeziteye sebep olabilir. Obezite tedavisi; diyet, egzersiz, davranış tedavisi, farmakoterapi, cerrahi tedavi ve son yıllarda obezitede bir tedavi metodu olan akupunktur tedavisi olarak uygulanabilmektedir. Akupunktur geleneksel Çin tıbbının bilinen en eski tedavi şeklidir. Vücutta dengenin sağlanması prensibine dayanır. Endojen opioid düzeylerini arttırarak ağrıyı giderici etki sağlamaktadır. Obezite üzerine olan etkisi çeşitli mekanizmalarla gerçekleşmektedir. İştahı azaltması, gastrik asit düzeyini azaltması, yükselen Beta Endorfin düzeylerinin metabolik etkileri ve artış gösteren serotonin düzeylerinin sempatik aktiviteyi arttırması gibi mekanizmalar belirtilmektedir.

Akupunktur uygulaması biyokimyasal parametrelerde de değişime neden olmaktadır. Bizde çalışmamızda; akupunkturun iştah hormonları üzerine olan etkilerini araştırdık.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Akupunktur Polikliniği'ne 29.01.2009-07.01.2010 tarihlerinde başvuran 40 tane gönüllü obez bayan hastadan, 20 tanesine sham akupunkturu uygulanmıştır. Haftada iki seans yirmi dakika süreyle ve toplam on seans uygulanmıştır. İğneler akupunktur noktalarına batırılmayıp bantla yapıştırılmıştır. Diğer 20 bayan hastaya da gerçek akupunktur uygulaması

yapılmıştır. Spesifik akupunktur noktalarına haftada iki seans yirmi dakika süreyle toplam on seans uygulama yapılmıştır. İğneler akupunktur noktalarına batırılmıştır. Çalışma grubu sham öncesi, sham sonrası, akupunktur öncesi ve akupunktur sonrası olacak şekilde 4 grup olarak ayrılmıştır.

Serum insülin, serum leptin, plazma ghrelin ve plazma CCK düzeyleri ELIZA metoduyla çalışılmıştır.

Çalışmamızın sonucunda, serum insülin ve leptin düzeylerinde sham öncesi ve sham sonrası gruplarda istatistiksel bir anlam farkı saptanmazken, akupunktur öncesi ve akupunktur sonrası gruplar arasında istatistiksel anlam farkı saptandı (İnsülin için; Paired-Samples T, $P=0$, Leptin için; Paired-Samples T, $P=0,017$). Serum leptin ve insülin düzeylerinin azaldığını saptadık. Leptin düzeylerinde %25,2 oranında azalma, insülin düzeylerinde %43,3 oranında azalma saptadık.

Plazma ghrelin ve plazma CCK düzeylerinde sham grubunda ve akupunktur grubunda istatistiksel bir anlam farkı saptamadık (Paired-Samples T, $P>0.05$).

Çalışmamızın sonucunda; akupunktur uygulaması yapılan, 20 gönüllü obez bayan hastada kilo kaybı değerlendirmesinde de istatistiksel bir anlam farkı saptadık (Paired-Samples T, $P=0$).%3,5 oranında kilo kaybı saptadık.

Akupunktur tedavisi sonucunda kilo kaybının görülmesi yapılan başka çalışmalarla desteklenmektedir. Akupunktur tedavisinin iştah hormonları üzerine

olan etkisini gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunurken; ghrelin ve CCK düzeylerinin değerlendirilmesi bizim çalışmamızla ilk olmuştur.

Akupunkturun iştah hormonları üzerine olan etki mekanizmalarının açığa kavuşturulmasında ileri hayvan ve insan çalışmalarının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Akupunktur, obezite, iştah hormonları

9. SUMMARY

AFFECT OF ACUPUNCTURE AT OBESE PEOPLE ON APPETITE HORMONES

Obesity is an energy balance problem caused by excessive fat accumulation. Physical, behavioral, metabolic, psychological or environmental factors can cause obesity. Obesity treatment includes; diet, exercise, behavior treatment, pharmacotherapy, surgery and at the recent years acupuncture can be used. Acupuncture is the oldest known treatment option in traditional Chinese medicine. It increases endogenous opioid levels causing pain relief effect. Its effect on obesity has various mechanisms. Decreasing appetite, decreasing gastric acid level, metabolic effect on increasing beta endorphin levels and increasing levels of serotonin levels which increases sympathetic system activity are the main mechanisms.

Acupuncture application also has effects on biochemical parameters. We, in our study, have searched the effect of acupuncture on appetite hormones.

20 of 40 female obese volunteers who have referred to Gazi University acupuncture outpatient clinic between 29.01.2009 and 07.01.2010 were treated with sham acupuncture. They had two sessions of 20 minutes per week with a total of ten sessions. The needles were not stucked but just applied under a tape. 20 other female patients had real acupuncture on their real acupuncture points for two sessions of 20 minutes per week with a total of ten sessions. Study groups consist of 4 groups made of pre-sham, post-sham, pre-acupuncture and post-acupuncture.

Serum insulin, serum leptin, plasma ghrelin and plasma CCK levels were measured by ELISA.

The results of our study were, no statistical significance found between pre-sham and post-sham for serum insulin and leptin levels but there was statistical significance for pre-acupuncture and post-acupuncture (insulin; paired-samples t, $p=0$, leptin; paired-samples t, $p=0,017$). We determined that serum leptin and insulin levels were decreased. Leptin levels decreased with a ratio of 25,2%, insulin levels decreased with a ratio of 43,3%.

We did not find any statistical significance at plasma ghrelin and plasma CCK levels for both acupuncture and sham groups (paired-samples t, $p>0,05$).

We found statistical significance at 20 female obese volunteers regarding weight loss with a decrease of 3,5% (paired-samples t, $p=0$).

Weight loss after acupuncture treatment is also supported by other studies. Although there were a small number of studies based on effect of acupuncture on appetite hormones our study was the first to evaluate ghrelin and CCK levels.

Our idea is, more studies are needed on both human and animals to evaluate the mechanisms of acupuncture on appetite hormones.

Key words: Acupuncture, obesity, appetite hormones.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Funda

Soyadı: Güçel

Doğum Yeri ve Yılı: Gaziantep, 20.02.1970

Eğitimi: (2005-2010) Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D.

(1988-1994) Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Klinik Biyokimya Uzmanları Derneği

Türk Klinik Biyokimya Derneği

Türk Biyokimya Derneği

Türk Tabipler Birliği

Bilimsel Etkinlikler:

Poster Sunumları:

1. Arslan F, Güçel F, Gülbahar Ö, Bahar B, Erçin U, Sancak B. İdrar sediment ve kimyasal analizi yapan URISYS 2400 SYSMEX UF-100 cihazı ile LABUMAT-URISED cihazının karşılaştırılması. 8. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi, 8-11 Mayıs 2008, Bodrum, Türkiye.

2. Güçel F, Bahar B, Demirtaş C, Paşaoğlu H. Lpa Düzeyleri Yüksek Hastalarda LDL ve HDL Düzeyleri. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi, 23-26 Nisan 2009, Antalya, Türkiye.

3. Bahar B, Güçel F, Tuncel AF, Elbeğ Ş, Paşaoğlu H. Neonatal TSH referans aralığı. 21. Ulusal Biyokimya Kongresi, 28-31 Ekim 2009, İstanbul, Türkiye

Katıldığı Kongreler:

1. 9. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi, 23-26 Nisan 2009, Antalya.
2. 21. Ulusal Biyokimya Kongresi, 28-31 Ekim 2009, İstanbul.

Kurslar:

1. Türk Klinik Biyokimya Derneği, Tıbbi Laboratuarlarda Kalite ve Akreditasyon Kursu. 25-28 Haziran 2008 / Hatay
2. 2. Türk Klinik Biyokimya Derneği, Tıbbi Laboratuar Gereksinimlerinin Karşılama Süreçleri Kursu. 27-28 Eylül 2009 / Zonguldak

Sempozyum:

1. Klinik Biyokimya Uzmanları Derneği, Laboratuar Yönetimi Sempozyumu. 7-10 Ekim 2009 / Gaziantep

