



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**DENEY HAYVANLARINDA OBEZİTE TEDAVİSİ İÇİN MİDEYE
ENJEKTE EDİLEN BOTULİNUM TOKSİN A’NIN LEPTİN,
GHRELİN, İNSÜLİN VE GLUKAGON ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Saffet ÇINAR
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Dr. Öğrt. Üyesi Sertaç Ata GÜLER

KOCAELİ 2019



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**DENEY HAYVANLARINDA OBEZİTE TEDAVİSİ İÇİN MİDEYE
ENJEKTE EDİLEN BOTULİNÜM TOKSİN A’NIN LEPTİN,
GHRELİN, İNSÜLİN VE GLUKAGON ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Saffet ÇINAR

TEZ DANIŞMANI: Dr. Öğrt. Üyesi Sertaç Ata GÜLER
ANABİLİM DALI BAŞKANI: Prof. Dr. Nihat Zafer UTKAN

Etik Kurul Onay Tarihi: 28/02/2019

Proje No: KOÜ HADYEK 2/1-20

ÖNSÖZ

Tezimin temellerinin ortaya atılması ve oluşturulmasında, yardıma ihtiyacım olan her zamanda akademik, cerrahi ve hayat birikimlerini esirgemeyen tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Sertaç Ata GÜLER'e,

Mesleki ve hayat tecrübelerini eğitimimin her anında benimle paylaşan genel cerrahi anabilim dalı öğretim üyelerine,

Asistanlık dönemim boyunca beraber çalıştığımız yol arkadaşlarım araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Çalışmanın doku analizlerine katkıda bulunan Malatya İnönü Üniversitesi öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Muhittin YÜREKLİ ve ekibine,

Çalışmamın istatistiksel analizlerinde katkıda bulunan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof.Dr. Canan BAYDEMİR'e,

Dünyaya gözlerimi açtığım ilk günden bu yana hep yanımda olan, desteklerini esirgemeyen değerli aileme,

Hayat denen bu zorlu yolu beraber yürümeye söz verdiğim değerli eşim, hayat şansım Fatma Nur ÇINAR'a,

Teşekkürü bir borç bilirim.

Saffet ÇINAR

ÖZET

Günümüzün ciddi sağlık sorunlarından biri olan obezite, alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olması durumunda fazla enerjinin vücutta yağ olarak birikmesi ile meydana gelen bir durumdur. Bu durum zaman içerisinde insülin metabolizmasını bozarak insülin direnci gelişimine, tip 2 diyabete ve kardiyovasküler patolojiler ile tüm sistemleri etkileyen morbid ve mortal hastalıklara sebep olmaktadır. Bu sebeple günümüzde obezite önlenabilir ölüm sebepli bir “hastalık” olarak tanımlanmaktadır. Obezitenin önlenmesinde ilk hedef obez hale gelmeden önlem alabilmektir. Obezite oluşuktan sonra ise öncelikle diyet tedavileri, yaşam standartlarında değişiklikler, spor ve hareket programları, medikal ilaç tedavileri ile yaklaşım önerilmektedir. Bunlarla çözüm bulunamaması durumunda ise cerrahi ve/veya cerrahiye destek tedaviler ön plana çıkmaktadır. Mideye botulinum toksin enjeksiyonunun obezite tedavisindeki yeri ise günümüzde standartları belirlenememiş, uygulama yöntemleri tartışılan, literatürde olumlu veya olumsuz sonuçları tam olarak ortaya konulamamış bir yöntemdir.

Bu çalışmanın amacı mideye botulinum toksin enjeksiyonunun vücut ağırlığı üzerine etkisi ile insülin, glukagon, ghrelin ve leptin üzerine etkilerini göstermektir. Çalışmanın hipotezi; mideye botulinum toksin enjeksiyonunu sonrasında vücut ağırlığında azalma ile insülin, glukagon, ghrelin ve leptin metabolizmasını da etkileyeceğidir.

Çalışmada, kafeterya diyeti (CAF) ile obez hale getirilen Wistar - Albino türü dişi sıçanların midesine botulinum toksin enjeksiyonu sonrası kilo takibi yapıldı. Ayrıca serumlarında insülin, glukagon, ghrelin ve leptin düzeyleri ile oksidatif strese rol oynayan katalaz (KAT), süperoksid dismutaz (SOD), malondialdehit (MDA) ile tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) çalışıldı. Botulinum toksin'in iskemi etkisini araştırmak için de kahverengi ve beyaz yağ dokusunda vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) çalışıldı.

Çalışmanın sonucunda diyetle indüklenen obezite modelinde deney hayvanlarında mideye botulinum toksini enjeksiyonunun, kilo verme üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. İnsülin, ghrelin üzerine azaltıcı etkisi olduğu, glukagon üzerine artırıcı etkisi olduğu ama leptin üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir. KAT üzerine

artırıcı etkisi olurken, MDA, TBARS, SOD ve VEGF üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: obezite, botulinum toksin, insülin, glukagon, ghrelin, leptin, katalaz (KAT), süperoksid dismutaz (SOD), malondialdehit (MDA), tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS), vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF)



SUMMARY

Obesity, which is one of the serious health problems of today, that is a condition of accumulation of excess calories as fat in the body when the calories are taken more than the calories consumed. Over time, insulin metabolism deteriorates, causing the development of insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, morbid and mortal diseases affecting all systems along with cardiovascular pathologies. For this reason, obesity today is defined as a "disease" which may result in death. The first goal in the prevention of obesity is to take precautions before becoming obese. After obesity occurs, dietary therapies, changes in life standards, sports and movement programs, medical drug therapies are used. If no solution is found, surgical and/or support for surgical treatments are planned. The botulinum toxin injection into the stomach for the treatment of obesity is a method in which standards cannot be determined today, and the application methods are still being discussed. Also, the positive or negative results are not fully demonstrated in the literature.

This study aimed to show the effects of botulinum toxin injection into the stomach on bodyweight and effects on insulin, glucagon, ghrelin, and leptin. The study hypothesizes that if it will also affect the metabolism of insulin, glucagon, ghrelin, and leptin with a decrease in body weight after the injection of botulinum toxin into the stomach.

In the study, weight follow-up was performed after botulinum toxin injection into the stomachs of Wistar-Albino type female rats who were made obese by a cafeteria diet. Also, insulin, glucagon, ghrelin, leptin levels, oxidative stress hormones catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) were studied in their serums. Vascular endothelial growth factor (VEGF) was studied in brown and white fat tissue to determine the formation of ischemia of botulinum toxin at the injection site.

As a result of the study, it was shown that botulinum toxin injection into the stomach in experimental animals did not affect weight loss in the diet-induced obesity model. It was also demonstrated that it decreases insulin and ghrelin secretion, increases

glucagon secretion whereas no effect on leptin secretion. While it has an increasing effect on CAT, it has been shown not to affect MDA, TBARS, SOD, and VEGF.

KEY WORDS: obesity, botulinum toxin, insulin, glucagon, ghrelin, leptin, catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), vascular endothelial growth factor (VEGF)



KISALTMALAR

DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
İBBS	: İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflandırması
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
KYD	: Kahverengi Yağ Dokusu
BYD	: Beyaz Yağ Dokusu
SOD	: Süper Oksit Dismutaz
KAT	: Katalaz
MDA	: Malondialdehit
TBARS	: Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeler
DİO	: Diyetle İndüklenebilir Obezite
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
5-HT2C	: 5 Hidroksi Triptamin 2C
GLP-1	: Glukagon Benzeri Peptid -1
POMC	: Proopiomelanocortin

SSRI	: Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörü
KKAL	: Kilokalori
VLCD	: Çok Düşük Kalorili Diyet
LDL – C	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein - C
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
GI	: Glisemik İndeks
HOMA	: Homeostatik Model Değerlendirmesi
TOGA	: Transoral Gastroplasti
TERIS	: Transoral Endoskopik Restirktif İmplant Sistemi
LAGB	: Laparoskopik Ayarlanabilir Gastrik Band
SG	: Sleeve (Tüp) Gastrektomi
BPD	: Biliopankreatik Diversiyon
BTX	: Botulinum Toksin
KDA	: Kilodalton
NSAİİ	: Non Steroidal Anti İnflamatuar İlaç
ALS	: Amyotrofik Lateral Skleroz
ACH	: Asetilkolin
SNAP 25	: Sinaptazomal Nöron İlişkili Protein 25

SP	: Substance P
NK1R	: Nörokinin 1 Reseptörü
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
SP	: Serebral Palsi
CAF	: Kafeterya Diyeti
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

TABLolar DİZİNİ

	Sayfalar
Tablo 1. Yetişkinlerde zayıflık, fazla kiloluluk ve obezitenin sınıflandırılması	4
Tablo 2. Yetişkinlerde obeziteye bağlı hastalık riski ve bel çevresi ölçümleri	4
Tablo 3. İstatistiki bölge birimleri dağılımına göre Türkiye’de obezite sıklığı	6
Tablo 4. Türkiye okul çağı çocuklarında fazla kilo ve obezite oranları	7
Tablo 5. Obezite cerrahilerinin etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması	19
Tablo 6. Kafeterya diyeti besinlerinin enerji içerikleri	33
Tablo 7. Başlangıç ve Btx-A enjeksiyonu günleri arası ortalama ağırlıklar	36
Tablo 8. Başlangıç ve Btx-A enjeksiyonu günleri arası ağırlık değişimi	37
Tablo 9. İşlem sonrası gruplara göre ortalama ağırlık değerleri	39
Tablo 10. Hormonların biyokimyasal analizleri	41
Tablo 11. Oksidatif stres ürünlerinin biyokimyasal analizleri	45
Tablo 12. KYD ve BYD’de yapılan biyokimyasal analizler	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfalar
Şekil 1. 2016 Yılında dünyada obezite görülme oranları	6
Şekil 2. Süperoksit radikallerinin oksijen ve hidrojen peroksite dönüşümü	14
Şekil 3. Hidrojen peroksitin su ve oksijene dönüşümü	15
Şekil 4. LAGB Şeması	21
Şekil 5. Sleeve (Tüp) gastrektomi şeması	21
Şekil 6. Laparoskopik roux en y gastrik by-pass şeması	22
Şekil 7. Duodenal switch şeması	22
Şekil 8. Biliopankreatik diversiyon şeması	23
Şekil 9. Btx-A'nın kristal yapısı	25
Şekil 10. Btx-A'nın etki mekanizması	26
Şekil 11. İşlem öncesi gruplara göre ortalama ağırlık değerleri.	38
Şekil 12. İşlem sonrası grupların ortalama ağırlık değerleri	40
Şekil 13. Gruplar arası ortalama insülin değerleri	42
Şekil 14. Gruplar arası ortalama glukagon değerleri	42
Şekil 15. Gruplar arası ortalama ghrelin değerleri	43
Şekil 16. Gruplar arası ortalama leptin değerleri	44
Şekil 17. Gruplar arası ortalama MDA değerleri	46
Şekil 18. Gruplar arası ortalama SOD değerleri	46
Şekil 19. Gruplar arası ortalama KAT değerleri	47
Şekil 20. Gruplar arası ortalama TBARS değerleri	47
Şekil 21. KYD' de gruplar arası VEGF değerleri	49
Şekil 22. BYD'de gruplar arası VEGF değerleri	49

İÇİNDEKİLER

	Sayfalar
ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
İÇİNDEKİLER	xi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Obezite	3
2.1.1. Obezitenin tanımı	3
2.1.1.1. Erişkinlerde obezite.....	3
2.1.1.2. Çocuklarda obezite.....	4
2.1.2. Obezitenin Epidemiyolojisi.....	5
2.1.3. Obezitenin Etiolojisi.....	7
2.1.3.1. Genetik	7
2.1.3.2. Beslenme ve çevresel faktörler	8
2.1.3.3. Hormonlar	10
2.1.3.4. Oksidatif stres.....	13
2.1.3.5. Diyetle indüklenen obezite modeli.....	15
2.1.4. Obezitede Tedavi Seçenekleri.....	16
2.1.4.1. Davranış değişiklikleri	16
2.1.4.2. Medikal tedavi.....	16
2.1.4.3. Diyet.....	17

2.1.4.4. Egzersiz	18
2.1.4.5. Zayıflama cihazları.....	18
2.1.4.6. Cerrahi.....	19
2.2 Botulinum Toksin.....	24
2.2.1. Botulinum Toksinine Genel Bakış	24
2.2.2. Botulinum Toksininin Tarihçesi	24
2.2.3. Botulinum toksininin yapısı	25
2.2.4. Botulinum toksinin etki mekanizması.....	26
2.2.5. Botulinum toksininin tıbbi kullanım alanları	27
2.2.6. Botulinum toksin yan etkileri	27
2.2.7. Botulinum toksin kontrendikasyonları	28
2.3. Obezite ve Botulinum Toksin	28
2.3.1. Botulinum toksininin gastrointestinal sistem düz kasında etki mekanizması	28
2.3.2. Obezitede İntragastrik Botox A Kullanımında Hayvan Modeli Çalışmaları	29
2.3.3. Obezitede İntragastrik Botox A Kullanımında Klinik Çalışmalar	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Çalışmanın Tipi ve Evreni	31
3.2. Çalışmanın Amacı ve Hipotezi	31
3.3. Çalışmanın Etik İzni.....	31
3.4. Çalışmanın Çıkarımları	32
3.5. Deney Hayvanı Temini ve Bakımı.....	32
3.6. Kafeterya Diyeti ile Besleme ve Ağırlık İzlemi.....	32
3.7. Anestezi, Laparotomi ve İntragastrik Botulinum Toksin A Enjeksiyonu.....	33
3.8. Botulinum Toksin A Enjeksiyonu Sonrası Bakım, Kafeterya Diyeti, Ağırlık İzlemi.....	33
3.9. Kan, Doku Örneklerinin Alınması ve Sakrifikasyon	34

3.10. Dokuların Analiz İşlemleri.....	34
3.11. İstatiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR	36
4.1. İşlem Öncesi Vücut Ağırlığı	36
4.2. İşlem Sonrası Vücut Ağırlığı	38
4.3. Plazmada Yapılan Biyokimyasal Analizler	40
4.3.1 Hormonların Biyokimyasal Analizleri	40
4.3.2. Oksidatif Stres Ürünlerinin Biyokimyasal Analizleri	44
4.4. Yağ Dokusunda Yapılan Biyokimyasal Analizler	48
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	55
7. KAYNAKLAR	56
8. EKLER.....	67
EK-1: Tez Çalışması Orijinallik Raporu.....	67

GİRİŞ VE AMAÇ

Yirminci yüzyılda zengin toplumlarda görülürken yirmibirinci yüzyılda toplumsal fark gözetmeksizin her toplum ve coğrafyada görülme sıklığını artıran obezite, çağımızın önlenebilir ölümcül hastalıklarının başında gelmektedir. Obezitenin görülme sıklığı son 50 yılda dünyada 3 kat artmıştır (1). Ülkemizde de dünyada olduğu gibi obezite sıklığı artmıştır. 2010 yılında Sağlık Bakanlığı'na yapılan çalışmada, fazla kilolu olanlar %34,6, fazla kilolu ve obez olanlar %64,9, morbid obez olanların oranı %2,9 olarak bulunmuştur (2).

Gelişen teknolojiye bağlı toplumun hareketsizliğinin artması, gıda endüstrisinde obeziteye yol açacak yüksek enerjili gıda üretiminin artması obezite görülme sıklığını artırmıştır (3, 4).

Obezite etiolojisinde rol oynayan genetik, çevre, beslenme, hormonlar, oksidatif stres gibi faktörlerin etki mekanizmaları tam olarak ortaya konulamamış olması, obezite etiolojisi üzerine bilim insanlarının ilgisini artırmıştır.

Obezite tedavisinde tanımlanmış diyet, egzersiz, medikal tedavi ve endoskopik işlemlerin başarısının düşük olması ve son yıllarda obezite cerrahilerinin popüler hale gelmesi; obezite ile mücadelede rahat uygulanabilir yöntemlerin geliştirilmesi ihtiyacını doğurmuştur.

Botulinum Toksin-A (Btx-A)'nın Asetilkolin (Ach) salınımını engelleyerek kaslarda geçici felç durumu oluşturması ve bu etkinin günlük pratikte başka alanlarda kullanılması, obezite için kullanımı akıllara getirmiştir. İn vitro ve in vivo çalışmalarda Btx-A'nın mide düz kası kasılmasını engellemesi, mide boşalım süresinin uzaması ile ghrelin üzerine azaltıcı etkisi olduğunun gösterilmesi obezite tedavisinde umut ışığı olmuştur (5, 6, 7).

Deney havanlarıyla oluşturulan obezite modelinde çalışılan Btx-A, zamanla yerini klinik çalışmalara bırakmış ve klinik çalışmalarda ortaya çıkan sonuçlar bu yöntemin etkinliği ile yöntem standartları konusunda farklı görüşler ortaya konulmasına sebep olmuştur (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15).

Bu çalışmanın temel amacı obezitede mideye Btx-A enjeksiyonunun Ach salınımını engelleyerek mide boşalma süresini uzatıp vücut ağırlığını azaltıcı etkisini göstermeye çalışmaktır (5). Vücut ağırlığının azalması insülin, ghrelin ve leptin miktarını azaltırken, glukagon miktarını artırıcı etki oluşturacağını ortaya koymaktır. Vücut ağırlığının azalması

oksidan-antioksidan dengesini antioksidanlar yönüne kaydırarak, oksidan Malondialdehit (MDA) miktarında gerileme ve antioksidan enzimler Süperoksit Dismutaz (SOD) ile Katalaz (KAT) miktarını artırıcı etkisini ortaya koymaktır (16, 17, 18, 19).

Bu analiz için deney hayvanları 3 gruba ayrılarak (Btx-kontrol-sham) Kafeterya Diyeti (CAF) diyeti ile 70 gün beslenmiştir. 70 gün boyunca on gün aralıklar ile ağırlık izlemleri yapılmıştır. 70 gün sonrasında Btx grubunda midenin 8 noktasına Btx-A enjeksiyonu yapılmış ,kontrol grubunada aynı prosedür ile salin enjeksiyonu yapılmıştır. Sham grubuna herhangi bir işlem yapılmamıştır. İşlem sonrası 3 grupta da CAF diyetine devam edilmiştir. Sıçanlar 51 gün takip edilmiş ve üç gün aralıklar ile ağırlık izlemleri yapılmıştır. 51 gün sonunda kan ve yağ dokusu örnekleri alınıp biyokimyasal analizler yapılmıştır. Kan örneklerinde insülin, glukagon, ghrelin, leptin, SOD, KAT, Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeler (TBARS) ve MDA çalışılmıştır. Kahverengi Yağ Dokusu (KYD) ve Beyaz Yağ Dokusu (BYD'de) Vasküler Endoltelyal Büyüme Faktörü (VEGF) çalışılmıştır. Çalışılan parametreler ile obezitede Btx-A tedavisinin etkinliği araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

2.1.1. Obezitenin tanımı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) obeziteyi; aşırı kilo veya şişmanlık, sağlığı bozabilecek aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (1). Bir diğer deyişle obezite; besinlerle alınan kalorinin, harcanan kaloriden fazla olması ve bu fazla kalorinin vücutta yağ olarak depo edilmesi sonucu ortaya çıkan bir hastalık durumu olarak ifade edilmektedir (20).

2.1.1.1. Erişkinlerde obezite

Vücut kitle indeksi (VKİ), erişkinlerde aşırı kilo ve obeziteyi değerlendirme amacıyla kullanılan boy-ağırlık değerlerini baz alan bir parametredir. Kişinin ağırlığının (kilogram) boyuna (metre karesinin) (kg / m^2) bölünmesiyle tanımlanır.

VKİ 25'e eşit veya daha büyükse fazla kilolu;

VKİ 30'a eşit veya daha büyükse obez olarak tanımlanır (Tablo 1). Ayrıca yetişkinlerde obezitede bağlı hastalık oluşma riskine sebep olan bel çevresi ölçümleri de belirtilmiştir (Tablo 2).

VKİ hem cinsiyet hem de yetişkinlerin her yaş için aynı olması nedeniyle, popülasyon düzeyinde aşırı kilo ve obezite için en faydalı ölçümü sağlar.

Bununla birlikte, VKİ değeri kaba bir rehber olarak düşünülmelidir. Çünkü VKİ değeri farklı kişilerde aynı derecede şişmanlığa karşılık gelmeyebilir. Örneğin; çocuklar için, fazla kilolu ve şişmanlığı tanımlarken yaş dikkate alınmalıdır (1).

Tablo 1. Yetişkinlerde zayıflık, fazla kiloluluk ve obezitenin sınıflandırılması

Sınıflandırma	VKİ (kg/m²)
Zayıf (düşük ağırlıklı)	<18.50
Aşırı düzeyde zayıflık	<16.00
Orta düzeyde zayıflık	16.00 – 16.99
Hafif düzeyde zayıflık	17.00 – 18.49
Normal	18.50 – 24.99
Toplu, hafif şişman, fazla kilolu	>25.00
Şişmanlık Öncesi (Pre-obez)	25.00 – 29.99
Şişman (Obez)	>30.00
Şişman I. Derece	30.00 – 34.99
Şişman II. Derece	35.00 – 39.99
Şişman III. Derece (Morbid obez)	>40.00

Tablo 2. Yetişkinlerde obeziteye bağlı hastalık riski ve bel çevresi ölçümleri

Cinsiyet	Risk (Uyarı Sınırı) VKİ>25	Yüksek Risk (Eylem Sınırı) VKİ>30
Erkek	>94 cm	>102 cm
Kadın	>80 cm	>88 cm

Obezite, insanlarda Dr. Jean Vague tarafından, vücutta fazla yağın biriktiği alanı baz alarak 2 şekilde tanımlanmıştır. Bunlar android (elma tip) ve jinoid tip (armut tip)'i içermektedir. Android tip obezitede yağ, karın ve göğüs bölgesinde toplanırken, Jinoid tipte ise yağ kalça bölgesinde birikir. Android tip erkekler ile jinoid tip ise kadınlarla ilişkilendirilmiştir (3).

2.1.1.2. Çocuklarda obezite

Çocuklarda obezite ele alınırken yaş faktörü de göz önünde bulundurulduğu için hesaplamalar ve yaklaşımlar farklıdır (1).

5 yaşın altındaki kız ve erkek çocuklar için; fazla kilolu, DSÖ Çocuk Büyüme Standartları medyanının üzerindeki 2 standart sapmadan daha büyük boy-kilodur (1). Obezite, DSÖ Çocuk Büyüme Standartları medyanının üstünde 3 standart sapmadan daha büyük boy-kilodur (1).

5-19 yaş arası kız ve erkek çocuklarda; fazla kilolu, DSÖ Büyüme Referans medyanının üstünde 1 standart sapmadan büyük yaş için VKİ'dir (1). Obezite, DSÖ Büyüme Referans ortalamasının üzerinde 2 standart sapmadan daha büyüktür (1).

2.1.2. Obezitenin Epidemiyolojisi

Dünyada obezite görülme sıklığı 1970'lerin başından 2016 yılına kadar neredeyse üç kat artmıştır. DSÖ 2016 raporlarına göre; 2016 yılında, yaklaşık 1,9 milyar yetişkinin aşırı kilolu ve obez olduğu belirtilmiştir. (Şekil 1). 1,9 milyar insandan obez olanların sayısı ise 650 milyon olarak raporlanmıştır. Oran olarak bakıldığında ise dünyadaki yetişkin nüfusun yaklaşık %13'üne tekabül etmektedir. Cinsiyetlere dağılımına bakıldığında ise erkeklerin %11'i ve kadınların %15'i obez olarak raporlanmıştır. Bir zamanlar gelişmiş ülkelerin problemi olarak kabul edilen obezite, bugün dünyanın her bölgesinde artış göstermektedir. Sadece Afrika'da, 5 yaşın altındaki aşırı kilolu çocukların sayısı son 20 yılda yaklaşık yüzde 50 oranında artmıştır (1).

5-19 yaş arası kız ve erkek çocuklarında aşırı kilo ve obezite görülme sıklığı, 1975 yılında %4 iken 2016 yılında %18'e yükselmesi obezite salgınını göstermiştir. Bu artışın cinsiyetler arasında fark gözetmediği belirtilmiştir. Örneğin 2016 yılında kızların %18'i ve erkeklerin %19'u gibi yakın oranlar fazla kilolu olarak raporlanmıştır. Genel olarak bakıldığında , sahra altı afrika ve asya bölgeleri hariç aşırı kilolu ve obez insan sayısında artış her bölgede meydana gelmektedir(1).

Avrupa'da erişkinlerin fazla kilolu olma oranı erkeklerde %32-79, kadınlarda ise %28-78 gibi geniş bir aralıkta değişmektedir. Oranın en yüksek olduğu ülkeler Arnavutluk, Bosna-Hersek ve İskoçya olarak raporlanmıştır. Türkmenistan ve Özbekistan ise prevalansın en düşük olduğu ülkeler olup oranlar erkeklerde %5-23, kadınlarda %7-36 arasında raporlanmıştır (22).

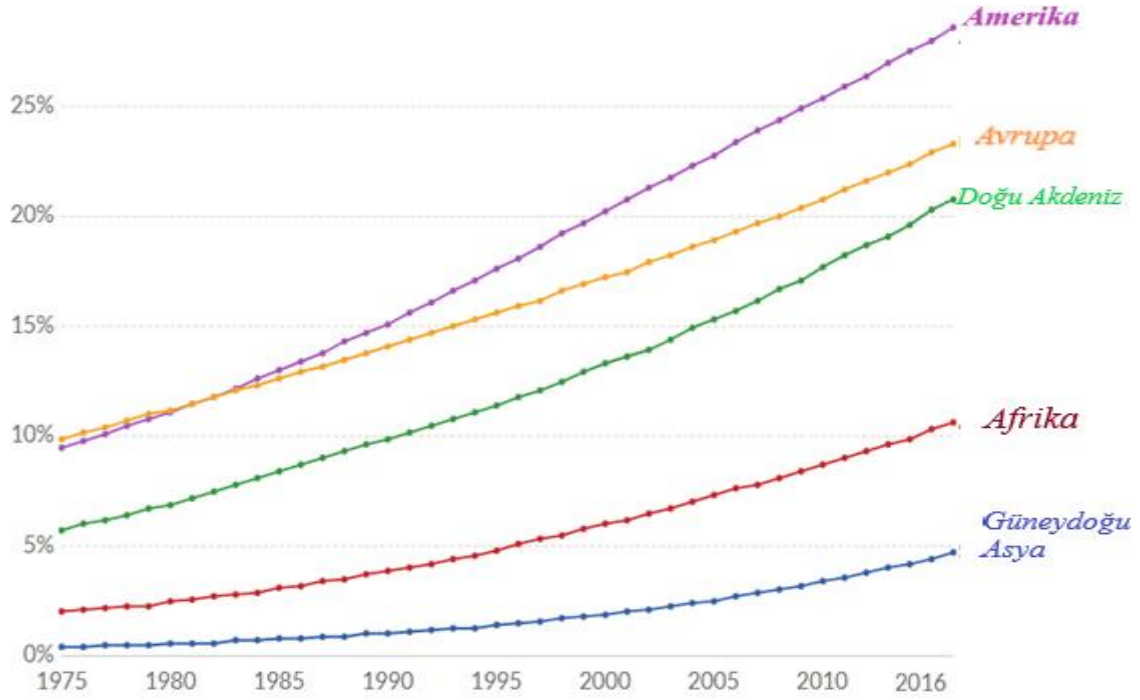
Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı'nca yapılan "Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010" sonuçlarına göre obezite sıklığı; dünyada olduğu gibi ülkemizde de artmaktadır (22). Sağlık Bakanlığı'nca yapılan çalışmaya göre ülkemizde obezite sıklığı;

Erkeklerde %20,5

Kadınlarda ise %41

Toplamda %30,3 olarak bildirilmiştir.

Obez ve fazla kiloluların toplam oranı %64,9 olarak bildirilmiştir (2). Ülkemizin bölgesel dağılımlara göre obezite sıklığı Tablo 3’te gösterilmiştir.



Şekil 1. 2016 Yılında dünyada obezite görülme oranları

Tablo 3. İstatistiki bölge birimleri dağılımına göre Türkiye’de obezite sıklığı

İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflandırması (%)	
İstanbul	33
Batı Marmara	30,7
Doğu Marmara	30,6
Ege	28
Akdeniz	30,1
Batı Anadolu	33
Orta Anadolu	32,9
Batı Karadeniz	31,3
Doğu Karadeniz	33,1
Kuzeydoğu Anadolu	23,5
Ortadoğu Anadolu	20,5
Güneydoğu Anadolu	22,9

Çocuklarda ise “Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010” ön çalışma raporuna göre obezite sıklığı;

0-5 yaş arasında %8,5,

6-18 yaş arasında %8,2 olarak raporlanmıştır.

0-5 yaş arasında fazla kilolu ve obez olanlar %26,4 .

6-18 yaş arasında fazla kilolu ve obez olanlar %22,5 olarak raporlanmıştır .

“Türkiye’de Okul Çağı Çocuklarında Büyümenin İzlenmesi Projesi” (2009) sonuçlarına göre ülkemizde fazla kilolu ve obez olan çocukların oranları aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 4) (2).

Tablo 4. Türkiye okul çağı çocuklarında fazla kilo ve obezite oranları

Yaş	Fazla Kilolu (%)	Obez (%)
6	12,4	5,5
7	15,3	5,8
8	14,4	6,1
9	14,1	7,7
10	14,5	6,9
Toplam	14,3	6,5

Kocaeli ilimizde obezite ile ilgili yapılan çalışmada; obezite ve obezitenin komplikasyonları iyi bilinmesine rağmen, halkın obezite mücadelesinin yetersiz olduğu ve tedavi farkındalığının düşük olduğu görülmüştür (6).

2.1.3. Obezitenin Etiolojisi

2.1.3.1. Genetik

Obezite; genetik, davranışsal, çevresel ve fizyolojik faktörlerin sonucu olarak ortaya çıkan vücutta yağ birikmesine neden olan durumdur. Bu faktörlerin her biri incelenmiş ve obeziteye katkıları konusunda farklı düşünceler ortaya atılmıştır. Örneğin genlerin vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamasına yönelik çalışmalar ve veriler mevcutken, Dünya Sağlık Örgütü Obezite İstişaresi, davranışsal ve çevresel faktörlerin son 2 yılda obezitede görülen dramatik artıştan sorumlu olduğunu raporlamıştır (24). Bu durum günümüzde obezite etiolojisinin net olarak aydınlatılmadığını ortaya koymuştur .

Obeziteye genetik katkı konusundaki çalışmalardan biri Stunkard ve ark. tarafından ikizler üzerinde yapılmıştır. Aşırı kilolularda kilo uyum oranları 20 yaşında monozigotik erkekler arasında dizigotik erkeklere göre yaklaşık iki kat yüksek olduğu gösterilmiştir (25). İkizlerin 25 yıl boyunca takibi, genetiğin vücut ağırlığı üzerine rolünü de göstermiştir. Bir başka klasik çalışmada da yetişkinlerin kendi evlatları ile VKİ oranlarının benzer olduğunu ortaya koyarken, evlat edinilenlerle ebeveynler arasında böyle bir ilişki gözlenmemiştir (26). Bu çalışmalar, genetik faktörlerin önemini vurgulamaktadır. Maes ve ark., genetik faktörlerin VKİ üzerine %90'a yakın etki ettiğini iddia etmişlerdir (27). Obezitede etkinliği ispatlanmış bir diğer faktör de çevre etkileşimlerinin obezitenin gelişmesinde rol oynadığıdır (28). Bouchard ve ark., yaptıkları bir çalışmada fazla gıda alımına bağlı vücutta biriken yağ miktarı ve yağ dağılımının ikizlerde daha benzer olduğunu ve bu benzerliğin obezite gelişme eğilimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (29).

Genotipin vücut ağırlığı üzerindeki etkilerinden biri enerji harcamasının düzenlenmesidir. Günlük enerji harcamasındaki (şiddetli fiziksel aktivite hariç) varyansın yaklaşık %40'ının genotip ile ilişkili olduğu öngörülmüştür (30). Genetiğin vücut ağırlığının düzenlenmesindeki etkisine rağmen, ABD ve ABD gibi diğer sanayileşmiş ülkelerde obezitenin artma hızı, çevresel faktörlerin genetik faktörlere göre obezitede daha baskın bir rol oynadığını göstermektedir. Bu nedenle, mevcut obezite salgını, genetik duyarlılıkla etkileşime giren çevresel ve davranışsal faktörlerin sonucu gibi görünmüştür.

Vücudun enerji metabolizması ve bu metabolizmanın dengesi perifer dokularda ve hipotalamus arkuat nükleusundaki nöropeptidler ile kontrol edilmektedir. Bu nöropeptidlerin bazıları oreksijenik (gıda alımını uyaran) olarak, bazı nöropeptidler ise anoreksijenik (gıda alımını azaltan) olarak etki gösterirler. Bu nöropeptidler de gelişebilecek komplikasyonlarda obeziteye sebep olmaktadır (31).

2.1.3.2. Beslenme ve çevresel faktörler

Diyet düzenleri obezitenin gelişmesine büyük katkıda bulunur. Modern toplumun ucuz, yüksek kalorili ve büyük porsiyon boyutları ile aşırı tüketimleri kolaylaştırılmaktadır (3, 4). Endüstriyel gıda üreticilerinin, etkin reklamcılık yoluyla aşırı yemek yemeyi teşvik etmeye çalışmaları da obeziteyi artırmaktadır.

Diyetteki yağın obeziteye katkısı ile ilgili çelişkili görüşler bulunmaktadır. Yağ, gram başına karbonhidrat ve proteinden daha fazla kalori içerdiğinden ve sıklıkla yüksek kalorili gıdalarda bulunduğundan, aşırı yemeye ve şişmanlığa katkıda bulunan önemli bir suçlu olarak kabul edilir (24, 32). Buna karşılık, toplam enerji alımının bir yüzdesi olarak diyetsel yağ alımının azaldığına ve adipozitenin diyetsel yağ tarafından belirlenmediğine dair kanıtlar vardır (33, 34). Bu gözlemler, çoğu durumda tam yağlı muadilleri ile aynı enerji içeriğine sahip olan yağsız ve az yağlı gıda ürünlerinin ortaya çıkışının ABD'deki obezite sorununu hafifletemediğini açıklamaya yardımcı olmaktadır. Ayrıca, obezite uzmanları, kilo alımını önlemenin toplumda yüksek kalorili ticari gıdaların ve fast-foodların fazlalığı arasında bir zorluk haline geldiği konusunda hemfikirdir.

Olumsuz beslenme düzenlerine, obezitenin yüksek prevalansına katkıda bulunan yerleşik yaşam tarzları da eşlik etmektedir (35). Hafif, orta veya güçlü, fiziksel aktivitelere katılmanın günlük enerji harcaması üzerinde etkisi vardır ve bu nedenle enerji dengesinin önemli bir belirleyicisidir. Modern teknoloji insanların hareketsiz bireylere doğru gelişmesini sağlamıştır (36, 37). Otomobiller, asansörler, yürüyen merdivenler, bulaşık makineleri, gençlerin fiziksel aktiviteler yerine video oyunlarını tercih etmeleri gibi eğilimler gençlerin ve erişkinler obez olmalarına katkıda bulunmaktadır (38, 39). ABD Ulusal Sağlık Mülakat Anketi'nden elde edilen veriler, fiziksel aktivitedeki en büyük bozulmanın 15-18 yaşları arasında arttığını ve erken dönemde sürekli bir düşüşün yaygın olduğunu göstermektedir (40).

Günümüzde insanların sağlık konusundaki hassasiyetlerinin artmasına karşın hareketsizliklerin de artması bir paradoksu ortaya çıkarmaktadır. Son yıllarda spor merkezleri, yürüyüş, koşu yolları ve bisiklet parkurlarının sayısı artmıştır. Bu kaynakların kullanımı her yaşta insan için moda olmuştur (38). Bununla birlikte, fiziksel aktivite ve egzersizde harcanan enerji miktarı, yaşam tarzlarının geri kalanının genel hareketsiz doğasına ve aşırı kalori tüketiminin etkisine karşı koymak için genellikle yetersizdir. ABD'de yapılan bir çalışmada yetişkinlerin yalnızca %22'sinin düzenli olarak fiziksel aktiviteye girdiğini ve yetişkin nüfusun yarısından fazlasının neredeyse tamamen hareketsiz bir yaşam tarzı sürdürdüğünü ortaya koymuştur (41).

2.1.3.3. Hormonlar

Fazla enerji, alındığı zaman bu enerji yağ dokusunda triaçilgliseroller formunda saklanır (termodinamik 1. kural) . Adipositlerin temel fonksiyonları, fazla kalori alımında fazlalığı enerji depolamak ve enerji ihtiyacı oluştuğunda (örneğin diyet ve açlık) depodan fazla enerjiyi kullanılmak üzere harekete geçirmektir (42). Yetişkinlerde kilo alımı genellikle olarak adiposit hipertrofisi şeklinde gerçekleşir. Hipertrofinin temel amacı lipit depolanmasını karşılayabilmek için hacimlerini arttırabilmeleri anlamına gelmektedir. Paradoksal olarak, bu hayatta kalma özelliği, yiyecek bol ve lezzetli olduğunda obeziteye neden olan mekanizmayı açıklamaktadır (43). Depolama işlevlerine ek olarak, adipositler, geri bildirim mekanizmaları yoluyla yağ metabolizmasını düzenleyen hormonları ve büyüme faktörlerini salgılayarak endokrin hücreler olarak görev yapmaktadırlar.

Leptin

Leptin, Yunanca zayıf ve ince ‘leptos’ kelimesinden köken alır ve obezite mutasyonu gösterilmesi nedeniyle (ob) geniyle kodlanan bir hormondur (44, 45, 46). Leptin yağ dokusunda ilk saptanan yağ dokusu sitokinidir (30). Zhang ve ark. tarafından 1994 yılında farelerde *ob* gen mutasyonunun farkedilmesi ile keşfedilmiştir. Yapılan çalışmalar ile insanlardaki homoloğu gösterilmiştir.

Leptinin ana kaynağı visseral yağ doku olmak üzere başlıca mide epitel, plasenta, iskelet, kas ve böbrek gibi vücudun başka dokularından da salgılanmaktadır (45, 47). Dolaşımdaki leptin düzeyi beyaz yağ dokusu kitlesiyle ilişkilidir. Yani vücut yağ miktarına bağlıdır (45). Serum leptin miktarı kilo kaybı ile azalırken kilo kazanımı ile artmaktadır. Yani daha fazla adiposit daha fazla leptin sentezlediğinden, obezite, yüksek plazma leptin konsantrasyonları ile ilişkilidir (48). Besin alımı ayrıca leptin salgılanmasını da etkiler; kısa süreli gıda kısıtlaması leptin konsantrasyonlarını azaltırken, alışılmış yeme alışkanlıklarının yeniden başlaması onları geri kazandırır (49, 50). Yemek yeme sıklığındaki artış, zaman içerisinde kandaki leptin hormonunun dramatik artışına neden olmaktadır. Hipotalamusda sorumlu alan, kandaki leptin miktarındaki artışı zaman içerisinde normalleşme olarak algılamaya başladığında kişilerde ‘leptin direnci’ oluşmaktadır (51). Leptin miktarının yüksek olması kişilerde genellikle kilo

kaybına neden olacağından, leptin direncinin gelişmesi insanların obez kalması için bir mekanizma olarak önerilmiştir (52). Çünkü leptinin ana görevi hipotalamus üzerine negatif etki ederek enerji dengesini düzenleyerek obeziteyi engellemeye çalışmaktır. Ayrıca leptin ve adiponektin beyaz yağ dokudan salınarak, insülin direncini artırmaktadır. İnsülin ve leptin yağ dokuda negatif geri besleme (*feedback*) etkisi olan iki maddedir ve insan vücudunda bu etkiye sahip başka bir molekül yoktur.

Ghreltin

Ghreltin, ilk defa Kojima ve ark. tarafından sıçan ve insan midesinde tespit edilmiştir (53). Mide, plazmadaki ghreltin'in ana kaynağıdır ve dolaşımdaki ghreltin'in yaklaşık %70'i mide tarafından üretilmektedir (34). Ana kaynak mide olmasına rağmen ince bağırsak, hipofiz bezi, hipotalamus, pankreas, akciğer, plasenta, over, testis ve böbrek gibi diğer dokularda da çok daha küçük miktarlarda bulunur. Ghreltin seviyesi midenin boş olduğu durumda yükselirken, gıda alımı sonrası düşüş gösterir. Bu durum ghreltin'in gıda alımında birinci faktör olduğunu düşündürmektedir (55). Yani kabaca ghreltin seviyesi arttıkça gıda alım isteği artar. Gıda alımı sonrası ghreltin seviyesindeki düşüşün nedeni tam olarak ortaya konulmasa da duodenum ve jejunuma gıda ulaşımı sonrası gıda içerisindeki maddelerin (glikoz, aminoasit, lipitler) ghreltin seviyesini düşürdüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur (56). Ghreltin'in iştah artırıcı etkisi (oreksijenik) hipotalamusta spesifik nöronlar ile düzenlenmektedir ve ghreltin, metabolizmanın çok yönlü bir düzenleyicisidir (57, 58).

İnsülin

İnsülin; 5,8 kilodalton moleküler ağırlığında olan, polipeptit yapılı, kan şekeri dengelemesinde görev alan bir hormondur. (59, 60).

İnsülinin hormon olarak başlıca fonksiyonları; karaciğer ve çizgili kaslarda glikojenin oluşumu, glikozun trigliserid dönüşümünü sağlayarak kan şekerini düşürücü etki sağlar. Ayrıca nükleik asit sentezi, protein sentezi ve kalp kası, fibroblast, yağ hücreleri ile çizgili kas hücreleri içerisine Glukoz taşıyıcı 4 aracılığıyla glikoz transportunu sağlamaktır (61, 62).

Obezitedeki esas sorunlardan biri insülin direncidir. İnsülin direnci çeşitli mekanizmalar ile ortaya çıkabilir. Bu mekanizmalar; insülin reseptörünün miktarında, reseptörün afinitesinde ya da her ikisinde anormallik meydana gelmesi durumudur. 'Down Regulasyon' denilen durum; dolaşımda sürekli yüksek miktardaki insüline bağlı insülin

reseptör sayısındaki azalmayı tanımlarken, afinitenin normal olduğu durumdur. İnsülin direnci çeşitli isimler ile de tanımlanmıştır (sendrom X, metabolik sendrom).

İnsülin direnci, hiperinsülinemi, obezite, lipid yüksekliği, hipertansiyon gibi durumları ile bir arada görülebilirken; puberte, gebelik gibi fizyolojik süreçlerde de ortaya çıkabilir (63). İnsülin direnci; sistemik hastalığı olmayan bireylerde de görülebilir. Örneğin VKİ' si normal aralıkda olan ve kan şekeri normal sınırlarda seyreden bireylerde de insülin direnci oluşabileceği gösterilmiştir (64).

İnsülin direnci ile vücut ağırlığı doğru orantılıdır. Bu orantı insülin direnci gelişiminde yağ kitlesi birikiminin önemini göstermektedir. Leptin bölümünde de belirtildiği gibi adipozitlerde sentezlenen leptin, adiponektin ve rezistin insülin direnci gelişimine katkı sağladıkları çalışmalarda gösterilmiştir (65). Obeziteye neden olan serbest yağ asitlerinin artışı leptin miktarlarının artmasına ve bu durumda insülin direnci gelişimine sebep olmaktadır (65). İnsülin direnci gelişimi karaciğerde ve böbrekte glikoz yapımının artmasına ve kas dokusunda glikoz alımının azalmasına neden olmaktadır (66). Diyabet gelişmeden, obezite ve insülin direncinin geliştiği durumlarda pankreas beta adacık hücrelerinin fonksiyonları bozulmamış ise; insülin direncini kompanse etmek için insülin sekresyonu üç kata kadar artış göstermektedir.

McGary ve ark. yaptıkları bir çalışmada lipotoksisite hipotezinden bahsetmişlerdir. Bu hipoteze göre; yağ dokusunun artması hücre içi lipit birikimini artırır. Bu durumda sinyal yollarının ve hücre fonksiyonlarının bozulduğuna, bunun da insülin direncine neden olduğunu iddia etmişlerdir. Lipotoksisite hipotezi çeşitli hayvan deneylerinde gösterilmiştir (67).

Ayrıca yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda oksidatif stresin, insülin sinyal iletimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu durum insülin direncinin oksidatif stres ile ilişkisinde ortaya koymaktadır (68).

Glukagon

Glukagon kontrinsüler bir hormon olarak hipogliseminin temel hormonudur. Pankreas alfa hücrelerinden salgılır. Glukojenolizi en çok uyaran hormon olup aynı zamanda lipoliz ve proteolizide uyarır. Bu özelliği ile en önemli ketojenik hormondur. Glukojenoliz etkisini temel olarak karaciğer ve kalp hücresinde gösterirken iskelet kasında bu etkiyi göstermez.

Pozitif inotrop ve kronotrop etkilidir. Mide, bağırsak ve safra kanallarının motilitesini inhibe eder ve pankreas dış salgısını azaltır. Hipoglisemi, açlık, stres, egzersiz ve parasempatik vagal stimülasyon glukagon salınımını artıran durumlardır. İnsülin, glukoz, ketonlar, serbest yağ asitleri ve somatostatin ise glukagon salınımını azaltan durumlardır (62).

2.1.3.4. Oksidatif stres

Biyokimyasal tepkimelerde elektron alıcılar serbest radikaller, bu radikallerin aktif türevlerine antioksidan olarak isimlendirilmiştir (69). Oksidanlar elektron alma özelliklerinden dolayı, elektron aldıkları molekülün yapısını ve fonksiyonlarını bozarak molekül hasarlarına yol açarlar. Bu molekül hasarında hücre hasarına neden olmaktadır. Bu oksidanlar canlılarda bulunan süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz (KAT) gibi antioksidan enzimler ile askorbik asit (Vit-C) ve tokoller (Vit-E) tarafından yıkılarak oksidan , antioksidan dengesi sağlanmaya çalışılır (70).

Çalışmalarda oksidatif stresin; obezite, ateroskleroz, diyabet, kanser gibi birçok sistemik hastalıkla ilişkili olduğu belirtilmiştir (16).

Obezitede fazla besin alımına bağlı ortaya çıkan enerji adipoz dokuda yağ olarak birikmektedir. Buna bağlı olarak artan vücut ağırlığı miyokardiyal metabolizmayı artırır ve oksijen tüketimi artar. Bu durum obezitede oksidan antioksidan dengesinin oksidan tarafına kaymasına sebep olduğu gösterilmiştir(17). Oksidatif stres sonucunda adipositler çoğalır, farklılaşır ve hipertrofiye olurlar (71). Adipositlerde Reaktif oksijen türleri (ROT) oluşumu insüline yanıt olarak oluşmaktadır (48). Obezitede artış gösteren ROT'lar hipotalamus nöronlarına etki ederek , açlık- tokluk dengesini ve buna bağlı olarak vücut ağırlığını kontrolünü sağlarlar. Çalışmalarda süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (KAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) etkinliğinin obezlerde sağlıklı kişilerdekine oranla daha düşük olduğu gösterilmiştir (18).

Malondialdehit (MDA)

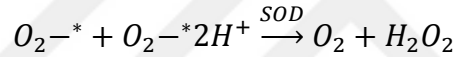
Lipit peroksidasyonu, hücre zarlarındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest oksijen radikalleri tarafından malondialdehit (MDA) ve birçok son ürüne yıkılması

tepkimesidir (72). MDA lipid peroksidasyonunun son ürünüdür. Bu nedenle MDA lipid peroksidasyonunun iyi bir göstergesidir. MDA hücre içindeki çeşitli moleküller ile tepkimeye girerek hücre fonksiyonunu ve yapısını bozmaktadır. Yani oksidatif strese bağlı MDA üretiminde artış sistemik hastalıklara sebep olmaktadır (16).

Süperoksit Dismutaz (SOD)

İki adet süperoksidin, hidrojenperoksit ve oksijene dönüşümünü reaksiyonunu antioksidan bir enzim olan SOD katalizlemektedir (Şekil 2) (73). Bu reaksiyon esnasında her bir süperoksit molekülü bir tane proton almaktadır. SOD'un üç farklı izoformu vardır.

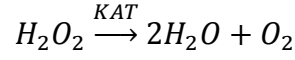
- Cu-Zn- SOD 1
- Mn- SOD 2
- Cu- SOD 3



Şekil 2. Süperoksit radikallerinin oksijen ve hidrojen peroksit'e dönüşümü

Katalaz (KAT)

Katalaz (KAT) enzimi temel olarak peroksisomlarda bulunur. Memeli hücrelerinin mitokondrilerinde yoktur (sıçan kalbi mitokondrisi hariç) (74). Mitokondride oluşan süperoksit radikalleri ilk olarak Mn-SOD (SOD 2) ve glutatyon peroksidaz enzimleri tarafından yok edilir. Ancak önemli bir miktar H₂O₂ mitokondriden ayrılarak sitoplazmaya geçer (75). Mitokondriden sitozole geçen H₂O₂'in detoksifikasyonu peroksisomlar tarafından sentezlenen KAT enzimi tarafından gerçekleştirilir. Bu nedenle, KAT'ın hücrelerde H₂O₂ konsantrasyonunu etkili bir şekilde sınırlayabilmesi, fizyolojik süreçlerde birinci basamak antioksidan savunma enzimi olarak rol oynaması önemlidir (Şekil 3).



Şekil 3. Hidrojen peroksitin su ve oksijene dönüşümü

Góth ve ark. KAT düzeyi düşük olan kişilerin tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon gibi hastalıklara eğilimli olduklarını göstermişlerdir (19). CAT bu anlamda en çok çalışılan antioksidan enzimlerden biridir (76).

Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeler (TBARS)

Yapılarında malonaldehit bulunan, yağların peroksidasyonu esnasında açığa çıkan ve tiyobarbitürik asitle flüoresan kırmızı renkli kompleks oluşturan, düşük moleküler ağırlıktaki maddelerdir. Lipid peroksidasyon ürünleri için bir endeks olarak en çok kullanılan tiyobarbitürik asit testidir.

2.1.3.5. Diyetle indüklenen obezite modeli

Deney hayvanları ile yapılan çalışmalar birçok hastalığın anlaşılmasına yardımcı olmaktadır (77). Bir hastalığı çalışabilmek için en iyi hayvan modeli o hastalığa benzer özelliklere sahip olan model olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (78). Hayvanlarda diyetle indüklenebilir obezite (DİO) modelinin, insanlardaki obeziteyi anlamada önemli ve etkili olduğu bilinmektedir (79, 80). Obezite ile ilgili ilk deney hayvanları çalışması 1949'da gerçekleştirilmiştir. Deney hayvanları diyet ile ağırlık artışlarına göre obeziteye duyarlı ve dirençli olarak ayrılabilirler. Sprague-Dawley ve Wistar ırkı sıçanlar yatkın türlerken Zucker *fa/fa* sıçanları ve *ob/ob* türleri leptin sinyali eksikliğinden dolayı genetik olarak dirençli ırklardır (81).

Diyetle indüklenen obezitede deney hayvanlarına kafeterya diyeti (CAF) gibi lezzetli ve enerjisi yüksek diyetler *ad libitum* olarak uygulanarak obezite araştırılmaktadır. Kafeterya diyeti uygulamasında temel amaç, insanlarda gelişen obeziteye sebep olan bol lezzetli ürünlerin aşırı miktarda alımını taklit etme modelidir (82). Obezite çalışmalarında CAF ilk kez 1970'lerin sonunda tanımlanmıştır (83). Günlük hayatta tüketilen ve ağırlıklı olarak endüstriyel besinlerden oluşan diyet en benzer diyet CAF'dır (84). DİO modellerinin temelinde yağ ve şekerden zengin, enerjisi yüksek

ürünler kullanılarak CAF hazırlanır. CAF hazırlamanın geliştirilmiş bir standardı yoktur (81). Yapılan çalışmalarda CAF'ın sıçanlarda obeziteyi sağlamada en başarılı diyet olduğu ve sıçanlarında en çok tercih ettiği diyet tipi olduğu gösterilmiştir (85, 86).

2.1.4. Obezitede Tedavi Seçenekleri

2.1.4.1. Davranış değişiklikleri

Kilo kaybı için yapılan davranış değişikliği, aşırı gıda alımına, kötü beslenme alışkanlıklarına, uyku düzensizliklerine ve hareketsiz yaşam alışkanlıklarına sebep olan davranışları ele almaktadır. Bu yaklaşım iyi sonuçlar vermesine rağmen, sabır isteyen bir yaklaşımdır (87).

Yeterli miktarda uyku, azalan enerji alımı zamanlarında yağsız kütlelin korunmasını olumlu yönde etkiler. Sağlıklı bir uyku düzeni bu nedenle diğer müdahalelerden kilo vermenin faydalarından faydalanmak için önemlidir (88). 7 ile 8 saat uyku en uygundur.

2.1.4.2. Medikal tedavi

Genel olarak, obezitede ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan ilaçlar, 30 kg / m² bir VKİ ve üzeri olan hastalar ya da VKİ 27 kg / m² ve ilişkili sistemik hastalıkları (ör. diyabet, hipertansiyon) olanlara önerilmektedir. Tedaviye cevap 12. haftada değerlendirilmelidir. Eğer bir hasta temel vücut ağırlığının en az %5'ini kaybetmediyse, medikal tedavi kesilmelidir.

Orlistat, bu amaçla kullanılan ilaçlardan biridir. Pankreatik lipazı engelleyerek trigliserit sindirimini ve geri emilimini azaltır. En sık yan etkisi yağlı ve kötü kokulu dışkılamadır (89).

Lorcaserinin etkisini, hipotalamustaki anoreksijenik pro-opiomelanocortin nöronlarındaki 5-HT_{2C} reseptörlerini seçici olarak aktive ederek yiyecek tüketimini azalttığı ve doyumunu arttırdığı düşünülmektedir (90). Egzersiz ile birlikte etkinliğinin arttığına dair çalışmalar mevcuttur (91, 92).

Liraglutide, glukagon benzeri bir peptid-1 (GLP-1) analogudur. GLP-1, iştah ve kalori alımının fizyolojik bir düzenleyicisidir ve GLP-1 reseptörü, iştah düzenlemesinde

yer alan beynin birkaç alanında bulunur. Obezitede kullanılan dozu diyabette kullanılan dozdan farklıdır (93).

Phentermine-topiramate kombinasyonundan antiepileptik ajan olarak lisans alan Topiramate, kullanımı sonrası kilo kaybı ile etkisi görülmüştür. Bu etkinin tam mekanizması net olarak bilinmemektedir. Kilo verici etkisi olmasına rağmen; uyuşukluk, parestezi, hafıza kaybı ve kafa karışıklığı gibi santral sinir sistemi etkileri kullanımını sınırlandırmaktadır (94).

Metformin obezite için net bir endikasyona sahip olmasada polikistik over sendromu gibi durumlarda diyabetin önlenmesinde ve insülin direncinin iyileştirilmesinde yararlı olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (95). Günümüzde bu etkisinden dolayı sıkça kullanılmaktadır.

Antidepresanların hepsi bu amaç için FDA onaylı olmasa da, obezitenin tıbbi yönetiminde, değişken başarı ile tamamlayıcı olarak kullanılmıştır. Bupropion antidepresan olarak kullanım ve sigarayı bırakma konusunda kullanım için lisanslıdır. Obez hastalarda minimal ila orta derecede kilo kaybı ile ilişkilidir (96).

2.1.4.3. Diyet

Obezite tedavisinin temelini oluşturan tedavi modelidir. Tek başına ya da diğer yöntemlerle beraber uygulanır. Özellikle obezite ile mücadelede ön planda uygulanması önerilmektedir. Bu amaçla birçok değişik diyet protokolü tanımlanmıştır.

Çok düşük kalorili diyet uygulamalarında 800 kkal /gün altındaki diyetlerin kilo verimine olumlu etkisi olmadığı belirtilmiştir (97). Düşük ve çok düşük kalorili diyetlerde protein alımına dikkat edilmesi gerekmektedir. Protein yetersiz beslenme kas kitlesi kaybına neden olacağı belirtilmiştir.

Düşük karbonhidratlı diyet bir diğer popüler diyet tipidir ve Atkins diyeti bunların içinde en meşhur olanıdır. Atkins diyeti ketozu tetikleyen protein ve yağı yüksek, oldukça düşük karbonhidratlı bir diyettir. Düşük karbonhidrat düzeyi başlangıçta sıvı kaybına bağlı kilo kaybına sebep olsada ilerleyen dönemde kilo kaybı etkisi net gösterilememiştir. Yapılan bir çalışmada Atkins tipi diyet geleneksel düşük yağlı ve dengeli kalorili diyetlerle karşılaştırılmış ve uzun dönem sonuçlarında kilo kayıplarının benzer olduğu ve diyete uyumsuzluğun Atkins grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür (98).

Düşük yağlı diyet ise, birçok sağlık profesyonelinin önerdiği diyet türüdür. Bu diyetle günlük alınan yağ miktarı %30'u geçmemektedir. Bu diyetin kan yağlarında azalmaya ve HDL-C' de hafif artmaya neden olduğu gösterilmiştir (99).

Bunların dışında akdeniz tipi diyet, yüksek protein diyeti, porsiyon kontrol diyeti, açlık diyeti, kan grubu diyeti, alkali diyet gibi birçok diyet tipi tanımlanmıştır. Tüm bu diyet çeşitlilikleri kilo kaybı ve korunması için ideal besinin ne olması gerektiğini tartışmalı kılmaktadır. Mevcut verilere bakıldığında düşük yağlı diyetler etkili görülse de obezite salgını farklı diyet ve tedavi modalitelerini araştırmaya zorlamaktadır.

2.1.4.4. Egzersiz

Yoğun bir egzersiz programı vermeden önce kişiler kardiyovasküler ve solunum yeterliliği açısından mutlaka taranmalıdır. Aerobik izotonik egzersiz, obez kişiler için en ideal egzersiz programıdır. Aerobik izotonik egzersizde amaç, haftada 5-7 kez 30-60 dakikalık sürekli aerobik egzersizi gerçekleştirmektir. Haftada 300 dakikadan fazla egzersiz, önemli kilo kaybı ve devamlılığı sağlamaktadır (100).

Diyetle beraber ya da diyet sonrasında yapılan egzersizle ilgili çalışmalarda anlamlı kilo kayıplarının yanı sıra dolaşımsal, solunumsal ve sistemik risk faktörlerinde de gerileme gösterilmiştir (101, 102).

2.1.4.5. Zayıflama cihazları

Elektrik stimülasyon sistemi, mide boşaltma sistemi , intragastrik balon ve endoskopik restriktif işlemler (Transoral gastroplasti - TOGA), Transoral endoskopik restriktif implant sistemi - TERIS) gibi prosedürler tanımlanmıştır. Günümüzde gastrik balon sistemi dışında diğer yöntemlerin etkinliği ve güvenilirliği tartışmalıdır. Gastrik balon sistemi ilk kullanılmaya başlandığında direkt tedavi yöntemi olarak kullanılmasına rağmen günümüzde obezite cerrahisi öncesinde geçiş tedavisi olarak kullanımı artmıştır (103).

2.1.4.6. Cerrahi

Geçmişten itibaren birçok farklı cerrahi prosedür tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları günümüzde kullanılmazken bazıları ise yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Günümüzde sıkça kullanılan cerrahi prosedürlerin etki mekanizmalarına göre şu şekilde sınıflandırılmaktadır (Tablo 5).

Tablo 5. Obezite cerrahilerinin etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması

Restriktif	Malabsorptif	Kombine
Gastrik Band	Biliopancreatic Diversiyon	Roux ny Gastrik By Pass
Sleeve Gastrektomi	Duodenal Switch	
Horizontal / Vertikal Band Gastroplasti		

Bariatrik Cerrahide Endikasyonlar:

1. VKİ 40 kg/m² ve üzeri olup, +/- obezite ile ilişkili komorbid ek hastalık
2. VKİ 35 kg/m² ve üzeri olup, obezite ile ilişkili komorbid ek hastalık olması gerekmektedir.

Bu 2 maddeye psikolojik stabilite ve tıbbi gözetim altında diyetten başarısız olunması eşlik etmesi beklenir (104).

Laparoskopik ayarlanabilir gastrik band (LAGB):

LAGB şişirilebilir silikon bir bandın midenin proksimalinin etrafına yerleştirilmesini içermektedir. Band, bandın sıklığını ayarlamaya izin veren bir rezervuar sisteme bağlıdır. Bu rezervuar sisteme, santral venöz kateter yoluyla verilen portlara benzer şekilde subkütan yerleştirilmiş bir portla ulaşılır. Bu port aracılığı ile band şişirilip söndürülür (Şekil 4).

Sleeve (Tüp) gastrektomi (SG)

Pilorun 3-5 cm proksimalinden başlayıp büyük kurvatura boyunca devam edilip, diyaframın sol krusuna kadar devaskularizasyon yapılır. Ardından pilor proksimalinden başlanarak endostapler ve orogastrik buji yardımıyla midenin tüp şekline getirildiği cerrahi prosedürdür. Gastrik by pass' tan daha kolay, gastrik band' dan daha çok kilo verdiren prosedür olduğu için popülaritesi artmaktadır. ABD'de 2008 yılından itibaren SG uygulanma sıklığı ciddi oranda arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur (Şekil 5) (104, 105).

Roux ny gastrik by pass

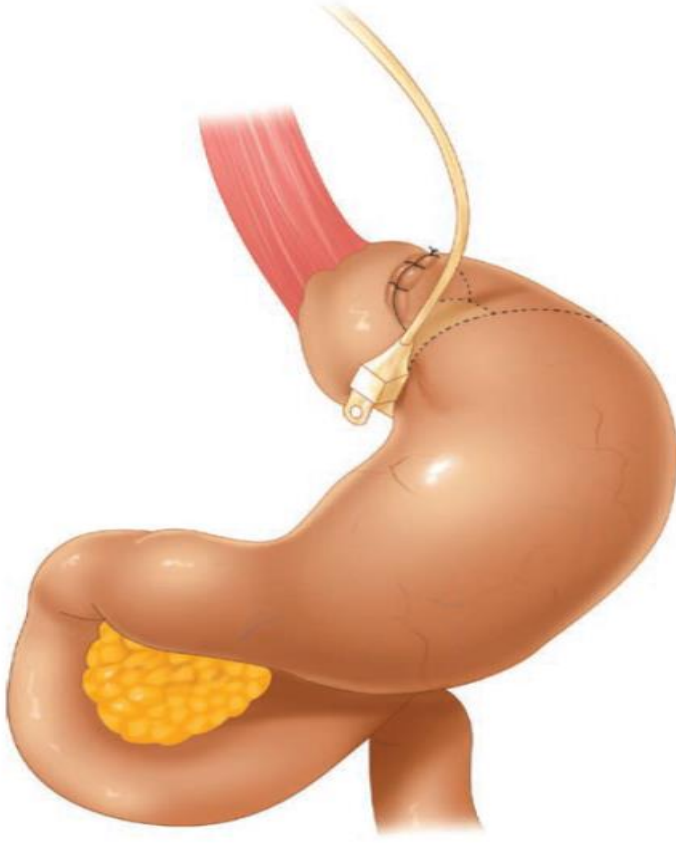
Midenin küçük kurvatura boyunca diseke edilip proksimal mide poş olarak hazırlanır. Treitz ligamanının 40-50 cm distalinden proksimal jejunum ansı stapler ile ayrılır. Ayrım sonrası roux bacağı genellikle 100-150 cm olarak ayarlanır ve mide poşuna sirküler stapler ile anastamoz yapılır. Ardından y bacağı roux koluna anastamoz yapılarak anastamozlar tamamlanır (Şekil 6) (104).

Duodenal-switch

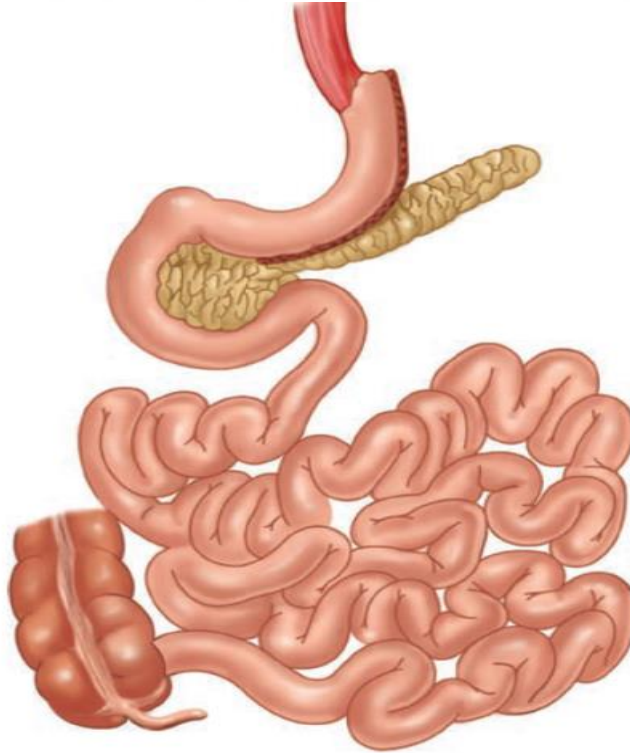
Biliopankreatik diversiyon (BPD)'da yapılan distal gastrektomi yerine küçük kurvatur hariç tüm mide tüp şeklinde rezeke edilir. Duodeonum 1. kısmı pilor 2 cm uzağından bölünür. Duodenum ucu 250 cm distaldeki ileum ansı bölündükten sonra distal ansa anastamoz yapılır. Proksimal kısım mideye anastamoz yapılır (Şekil 7) (104).

Biliopankreatik diversiyon (BPD)

Distal subtotal gastrektomi ile başlar. VKİ $>50 \text{ kg/m}^2$ olan hastalarda 200 ml'lik gastrik poş bırakılır. VKİ $<50 \text{ kg/m}^2$ olan hastalarda biraz daha büyük poş oluşturulur. Terminal ileum belirlenir ve ileoçekal valvin 250 cm proksimalinden bölünür. Bölünmüş distal uç mideye anastamoz edilir. İleum proksimal ucu ileoçekal valvin 100 cm proksimalindeki ileum ansına yan yana anastamoz yapılır (Şekil 8) (104).



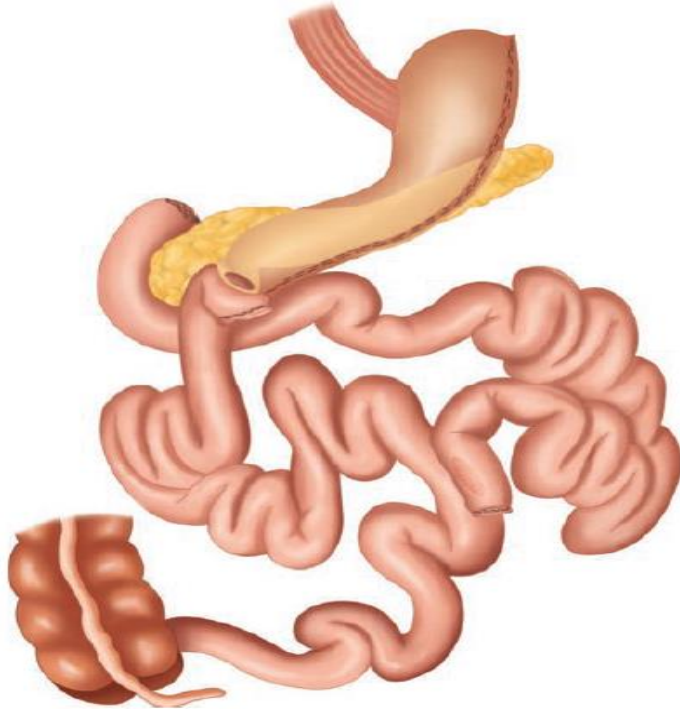
Şekil 4. LAGB Şeması



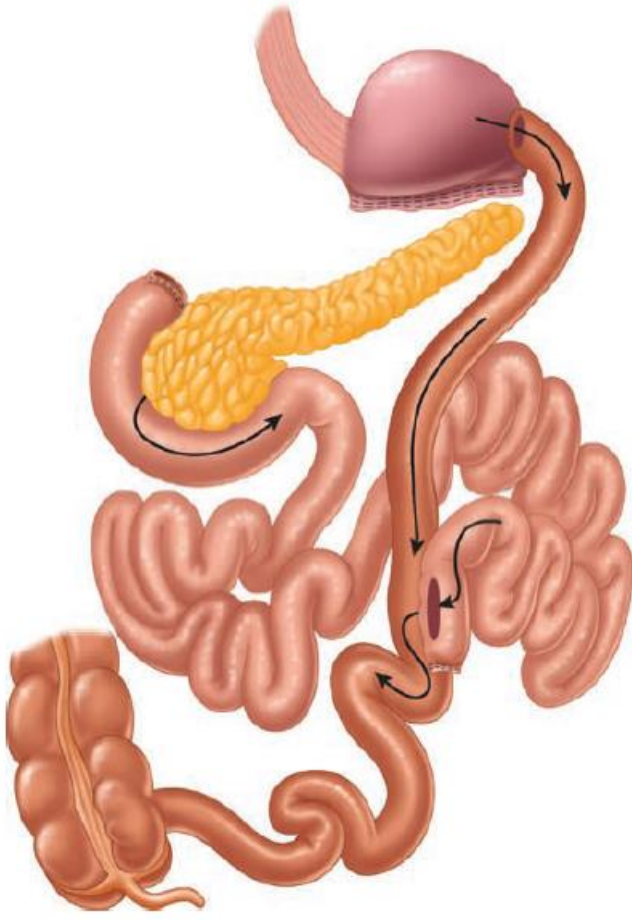
Şekil 5. Sleeve (Tüp) gastrektomi şeması



Şekil 6. Laparoskopik roux en y gastrik by-pass şeması



Şekil 7. Duodenal switch şeması



Şekil 8. Biliopancreatik diversiyon şeması

2.2 Botulinum Toksin

2.2.1. Botulinum Toksinine Genel Bakış

Botulinum toksini (Btx), Clostridium Botulinum ve iki Clostridia türü tarafından üretilen benzer yedi nörotoksinin ortak adıdır. Bilinen en güçlü nörotoksin botulinumdur.

2.2.2. Botulinum Toksininin Tarihçesi

Botulinum toksini (Btx) ilk olarak besin zehirlenmesi etkeni olarak tespit edilmiştir. Kerner 1820 yılında (Latince'de: sosis=botulus) 'sosis zehirlenmesi' olarak isimlendirdiği botulinum toksininin tedavi amaçlı kullanımını gündeme getirmiştir. 1822 yılında botulinum toksin ile ilgili çalışmalarını yayımlamıştır. Bu çalışmasında 155 botulizm vakası üzerindeki klinik, kadavra çalışmaları ile hayvan çalışmaları bulunmaktadır (106). Yayımladığı bu çalışma ile toksininin duyuşal iletimi etkilemediğini, motor, sempatik ve parasempatik sinirlerin sinyal iletimlerini bloke ederek etkili olduğunu göstermiştir. Bugün bildiğimiz tüm musküler semptomları tanımlamıştır. Ayrıca bazı hastalıklarda terapötik olarak kullanılabileceğini, düşük dozlarda sempatik sistemi baskılayacağını iddia etmiştir. Kerner ile başlayıp günümüze evrilen botulinum toksin modern tıpta birçok branşta kullanılmaktadır (106).

Hermann Sommer tarafından 1920'li yılların başında Btx-A saflaştırılmıştır. Sommer bu katkısı ile Btx-A ve diğer tipler ilgili yapılan çalışmalarla çığır açmış ve sonrasında özellikle askeri alanda kullanılmak üzere aşı üretilmiştir . Bu gelişme Btx-A'nın klinik kullanımına önemli katkı sağlamıştır (106).

Btx-A Dr. Carl Lamana tarafından 1946'da kristalize edilmiş ve yapısının toksik olmayan proteinlere bağılı bileşiklerden oluştuğunu belirtmiştir.

1949 yılında Btx-A'nın nöromusküler aralıkta Ach salınımını engellediğini ve Btx-A'nın fazla aktif kasların aktivitesinin azaltılmasında kullanılabileceği fikrinin ortaya atılması Btx-A'nın kliniğe girişine öncü olmuştur (106).

Dr. Alan Scott ise hiperaktif kasların aktivitesinin azaltılmasıyla ilgili ilk klinik çalışmayı 1970'lerin başında gerçekleştirmiştir. Hayvan çalışmaları ile şaşılık ve blepharospasm tedavisinde etkinliğini göstermiştir. Strabismuslu bir hastaya 1977 yılında

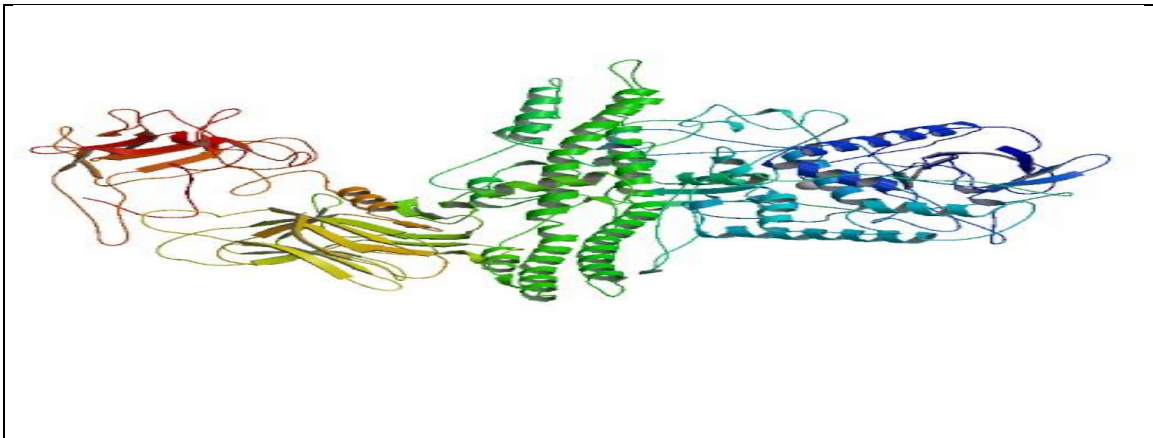
ilk enjeksiyonu yapmış, 1980 yılında da Btx-A ile strabismus tedavisinde ilk klinik deneyimini yayınlamıştır (106).

Botulinum toksininin kristal formu 1989'da Oculinum® (Inc., Berkeley, Calif.) ticari ismi ile piyasaya sunulmuş ve strabismus ile blepharospasm tedavisinde FDA onayı almıştır (107). Bugün Btx-A birçok nörolojik ve oftalmik hastalıkların tedavisinde, kozmetikte, genel cerrahi, ortopedi ve göğüs cerrahisinde, dermatolojide, otolaringolojide, ağrı kliniklerinde, pediatri ve üroloji gibi birçok alanda kullanılmaya başlanmıştır.

2.2.3. Botulinum toksininin yapısı

Botulinum toksin tek zincirli polipeptid olarak sentezlendikten sonra bakteriyel proteazlar yardımıyla ikili zincir formunu alır. 100 kDa ağırlığında “ağır” ve 50 kDa ağırlığında “hafif” olarak ayrılan bu iki zincir disülfid bağı ile bir arada tutunur (Şekil 9) (108). Botox ağır zincirinin karboksi terminali presnaptik kolinerjik nöromusküler son plaktaki bağlanmadan sorumlu yapıdır (109).

Botulinum toksinin yedi serotipi mevcuttur. (Btx-A – Btx-G). Bu yedi serotipin farklı antijenik yapısı ve biyokimyasal etkileri mevcuttur, fakat hepsinin aynı farmakolojik etkisi vardır. Bütün toksinler periferde kolinerjik uçlara bağlanır ve içeri girerek nöromusküler bileşkede ve otonom sinirlerde asetilkolinin salınımını bloke eder. Bu blokaj flask paraliziye ve otonom semptomlara neden olur. Botox kan-beyin bariyerini geçemez (109).



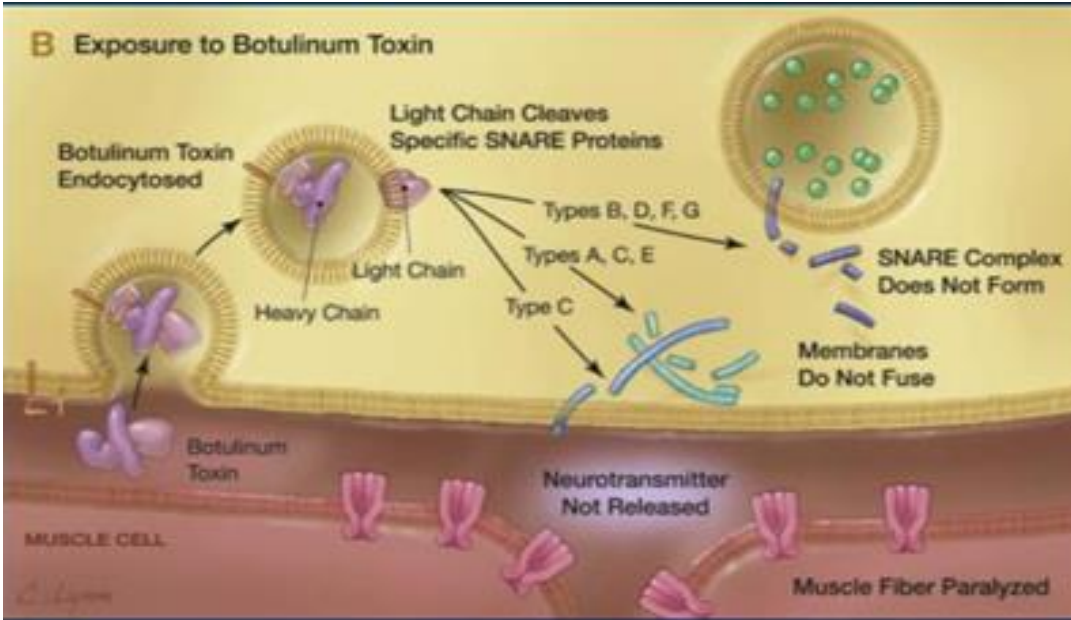
Şekil 9. Btx-A'nın kristal yapısı

2.2.4. Botulinum toksinin etki mekanizması

Btx-A , presinaptik olarak nöromusküler bileşkede asetilkolin salınımını bloke eder. Bu inhibisyonda görevli 4 basamak vardır (Şekil 10) (106, 110).

1. Presinaptik sinirlerdeki alıcılara hızlı, seçici ve geri dönüşümsüz bağlanma
2. Vezikül içinde hücre içine alınma
3. Vezikül membranını geçerek toksinin sitozole salınması (Translokasyon)
4. Proteolitik toksin aktivitesi (Ach salınım mekanizmasını engelleyen)

Btx-A, periferik kolinerjik nöronlarla innerve olan yapıların kimyasal denervasyonunu sağlar. Asetilkolin salınımını engeller ve bu sinir uçlarını seçici olarak inaktive eder. Sempatik ve parasempatik ganglion hücrelerini ve post ganglionik parasempatik ve kolinerjik sempatik nöronları da bloke ederek otonom fonksiyonu engeller. Btx nöronları öldürmez, kolinerjik iletimin geçici ve geri dönüşümlü blokajını sağlar (106).



Şekil 10. Btx-A' nın etki mekanizması

2.2.5. Botulinum toksininin tıbbi kullanım alanları

- Şaşılık ve diğer oküler hareketlilik bozuklukları (111)
- Hareket bozuklukları (112, 113, 114, 115)
- Spastisite bozuklukları (116, 117)
- Kronik anal fissür (118)
- Akalazya (119)
- Parotis bezi cerrahisi sonrası görülen palmar hiperhidroz veya pityalizm tedavisi (120, 121)

2.2.6. Botulinum toksin yan etkileri

- Enjeksiyon yerinde ağrı
- Eritem
- Ödem
- Enjeksiyona yakın kas gruplarında geçici felç
- Baş ağrısı
- Üst göz kapaklağı veya kal ptozisi (Btx-A' nın levator palpebra superioris kasına göçüne bağlı)
- Disfaji (tortikolis için boyun kaslarına yapılan Btx-A'nın orofarinks içine difüzyonu nedeniyle)
- Boyun zayıflığı (tortikolis tedavisinde sternokleidomastoide Btx-A enjeksiyonu sonrası)
- Cüruf (Aspirin, Vitamin E, NSAİİ kullanımına bağlı)
- Enjeksiyon yerinde iskemi ve nekroz gelişimi
- Brakial pleksopati (122)
- Safra kesesi disfonksiyonu (123)
- Nekrotizan fasit (124)

2.2.7. Botulinum toksin kontrendikasyonları

- Daha önce var olan kas hastalıkları (miyastenia gravis ve Eaton-Lambert sendromu gibi nöromusküler hastalıklar)
- Amiyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi motor nöron hastalıkları ve periferik motor nöropatik hastalıklar
- Enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon
- Formülasyon içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı bilinen bir aşırı duyarlılık
- Aminoglikozid antibiyotikler ya da diğer nöromusküler geçişi etkileyen ilaçlar (kürar gibi depolarizan olmayan blokörler, kalsiyum kanal blokerleri, kinidin, magnezyum sülfat, süksinil kolin) alan hastalar
- Gebelik ve laktasyon
- Psikolojik bozukluğu olan ya da vücut dismorfik sendromu olan hastalar (125)

2.3. Obezite ve Botulinum Toksin

2.3.1. Botulinum toksininin gastrointestinal sistem düz kasında etki mekanizması

Btx-A'nın, nöromusküler kavşakta asetilkolin salınımını inhibe ederek, bu etki ile mide boşalımının uzamasını sağladığı ve ghrelin salınımını inhibe ettiği hem laboratuvar ortamında hemde hayvan çalışmaları ile gösterilmiştir (5, 6, 7). Gastrointestinal düz kasta bulunan ve Botulinum toksininin substratı olan Sinaptozomal Nöron İlişkili Protein 25 (SNAP-25), Botulinum toksini için ek bir bölüm olduğunu gösterir (126). Asetilkolin enterik motor nöronlar, düz kas tonusunda uyarıcı veya inhibe edici olarak görev yaptıklarından dolayı hem Ach hem de taşıkinin grubu üyesi substance P maddesini (SP) içerirler (127, 128). Enterik nöronlardan hem Ach hem de SP salınımını bloke eden Btx-A, gastrointestinal düz kasın felçini yalnızca Ach eksikliği nedeniyle değil, endojen SP eksikliği sağlayarak da oluşturur. SP, gastrointestinal düz kasta membran potansiyelini indükleyen kasılmayı depolarize eder. Taşikinin ailesine ait bir decapeptiddir. SP reseptörü olan nörokinin 1 reseptörü (NK1R) ile pilorda güçlü kasılmalara neden olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (129, 130). Btx-A'nın SP ile indüklenen pilorik düz kas

kontraktilitesini konsantrasyona ve zamana bağlı bir Şekilde doğrudan inhibe ettiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (131).

2.3.2. Obezitede İntragastrik Botox A Kullanımında Hayvan Modeli alıŐmaları

Gui ve ark. Btx-A enjeksiyonunun erişkin sıçan midesi üzerine ilk hayvan modeli çalıŐmasını yayınlamıştır. Çalışmada, erişkin obez ratlar (500 - 700 gr) 3 gruba ayrılmıŐ (Btx-A , Salin , Kontrol) ve tedavi sonrası 10 hafta kilo kayıpları llmüŐtr. 20U Btx-A antrum dört faklı bölgesine verilmiştir (132).

Bir diğer çalışmada Coşkun ve ark. yüksek kalorili diyet sonrası obezite gelişen sıçanlarda Btx-A enjeksiyonunun mide boŐalımına etkisini araŐtırmıŐtır. Çalışmada obez (230 - 240 gr) dişi sıçanlar 3 gruba ayrılmıştır. (Btx-A, Salin, Kontrol) Antrumdaki sekiz noktaya toplam 20U Btx-A dozu verilmiştir (133).

2.3.3. Obezitede İntragastrik Botox A Kullanımında Klinik alıŐmalar

Obezite de intragastrik Btx-A kullanımı ile ilgili bugüne kadar birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan bazıları obez hastalarda antruma Btx-A enjeksiyonunun klinik kullanımını desteklerken bazıları ise Btx-A kullanımının anlamı olmadığını ortaya koymuştur. Rollnik ve ark. yaptıkları çalışmada obezitenin tedavisinde Btx-A gastrik antrum enjeksiyonunun günlük kalori alımı ve kilo kaybına etkilerini incelemiŐlerdir (8). Bir diğer alıŐma García-Compean ve ark. tarafından endoskopik olarak, 12 obez hastada 100 UI Btx-A ile prepilorik antral gastrik duvar enjeksiyonu yapılıp tedavi öncesi, tedavi sonrası 4 ve 12 hafta sonra vücut ağırlığı ve katı gastrik boşalma değerlendiren çalıŐmadır (9). Albani ve ark. obezite ve çok sayıda diyet tedavisi baŐarısızlıđı olan sekiz hastada, 500 UI endoskopik Btx-A enjeksiyonunun gastrik antral bölgeye etkinliğini analiz etmişlerdir (10). Junior ve ark. Sınıf III obezitesi olan 12 hastada, antropilorik bölgede farklı alanlara, farklı dozlarda (200-300 IU) Btx A'nın enjeksiyonunun, vücut ağırlığına ve gastrik boşalma süresine etkisini incelemiŐlerdir (11).

Başka bir çalışmada, 14 obez hasta üç gruba ayrılmıŐ, bunlara 133 IU'da Btx-A, 200 IU'da Btx-A ve 8 mL'de salin mide üzerinde sekiz bölgeye enjekte edilmiştir (134). Bir

diğer kontrollü çalışmada, morbid obez ve plasebo grubuna intraparietal endoskopik olarak antrum ve fundusa 200 IU Btx-A uygulanarak verdiği yanıtlar değerlendirilmiştir (135). Buna benzer bir diğer çalışmada 100 birim (4 hasta) ve 300 birim (6 hasta) Btx-A enjeksiyonu yapılan ve 16 hafta boyunca takip edilen 10 obez erişkin İLE çalışma yapılmıştır (12). Li ve ark. 20 obez hastada, Btx-A enjekte edilenlerde, kilo kaybı, trigliserit düzeyleri, gastrik boşalma zamanı ve açlık ghrelin seviyelerini incelemiştir (13). Bununla birlikte, Topazian ve ark. altı aylık bir denemede 60 obez hastaya Btx-A enjeksiyonu sonrası yeme alışkanlıklarını, erken doygunluğu ve mide boşalmasını incelemiştir (14). Mittermair ve ark. tarafından yapılan çalışmada 10 obez hastanın antrumuna 4 noktadan 200 IU Btx-A enjeksiyon yaparak kilo kaybını takip etmişlerdir (15).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tipi ve Evreni

Bu çalışma Haziran 2019 – Ekim 2019 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Botoks grubu 15, kontrol grubu 15 ve sham grubu 5 hayvan olmak üzere toplam 35 hayvan çalışmaya dahil edilmiştir. Deney hayvanlarının bakımı, diyeti, anestezi işlemi, Btx-A enjeksiyonu, kan ile doku örnekleri alımı ve sakrifikasyon işlemleri Kocaeli Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Alınan kan örnekleri ile izole edilen dokunun saklanması ve ileri laboratuvar analizleri ise Malatya İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Laboratuvarları'nda gerçekleştirilmiştir.

3.2. Çalışmanın Amacı ve Hipotezi

Çalışmanın amacı; obezite tedavisi için kullanımı tartışılan Btx-A'nın, mideye enjeksiyonu sonrasında vücut ağırlığı üzerine etkisi ile insülin, glukagon, ghrelin ve leptin üzerine etkilerini göstermektir.

Çalışmanın hipotezi; obezite tedavisi için kullanımı tartışılan Btx-A'nın mideye enjeksiyonu sonrasında vücut ağırlığında azalma ile insülin, glukagon, ghrelin ve leptin metabolizmasını da etkileyeceğidir.

3.3. Çalışmanın Etik İzni

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 28.02.2019 tarihli toplantısında 2/1-2019 sayılı karar ile onaylanmıştır.

Araştırmanın bütçesi Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden alınan 2019/057 proje nolu lisansüstü tezleri destekleme projesi ile sağlanmıştır.

3.4. Çalışmanın Çıkarımları

Ana (birincil) çıkarımlar:

1. Obezitede Btx-A' nın kilo verme üzerine etkisi
2. Obezitede Btx-A' nın metabolik hormonlardan insülin ve glukagon üzerine etkisi
3. Btx-A' nın obezitede rol oynayan ghrelin ve leptin üzerine etkisi

İkincil çıkarımlar:

1. Btx-A' nın oksidan ve antioksidan maddeler üzerine etkisi
2. Btx-A' nın kahverengi ve beyaz yağ dokuda iskemi ve anjiogenez üzerine etkisi

3.5. Deneysel Hayvanı Temini ve Bakımı

Çalışmada kullanılan 12 haftalık, ortalama ağırlıkları 150-210 gram arasında değişen 35 adet Wistar - Albino cinsi dişi sıçan Kocaeli Üniversitesi Deneysel Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edilmiştir. Çalışmada 35 sıçan sosyal izolasyon olmaması amacıyla rastgele olarak beşerli gruplandırılarak 7 kafese konulmuştur. 3 kafes Botoks grubu, 3 kafes kontrol grubu ve 1 kafes sham grubu olmuştur. Hayvanların adaptasyonunu sağlayabilmek için çalışmadan önce 1 hafta boyunca *ad libitum* olarak klasik pellet yem ve su sağlanmış, bakım şartları (Oda sıcaklığında 12 saat aydınlık / karanlık döngüsü 20 ± 2 ° C ve %45 bağıl nem) oluşturulmuştur.

3.6. Kafeterya Diyeti ile Besleme ve Ağırlık İzlemi

Çalışmada kullanılan sıçanlar alışma periyodundan sonra 0,1 grama duyarlı hassas terazi (Venezia Electronic Compact Scale SF-400A, Çin) ile tartılmış ve başlangıç ağırlıkları kaydedilmiştir. Diyet süresince sıçanlara *ad libitum* olarak su ve CAF sağlanarak çalışma boyunca her 10 günde bir tartılmıştır. Oluşturulan 7 kafeste kafeterya diyeti (CAF) ile beslenmiştir. Alışma periyodundan sonra kafeslere standart yem konulmamıştır. Kafeterya diyetinde 4 ürün kullanılmış ve her gün 4 üründe kafeslere konulmuştur. CAF diyetinin günlük ortalama kalori değeri 4,07 kkal/g olarak hesaplanmıştır. Günlük tüketilen besin miktarı kaydedilmiştir.

Tablo 6. Kafeterya diyeti besinlerinin enerji içerikleri

Besin (Marka)*	Enerji (kkal/g)
Mısır Cipsi (Samba Taco)	4,85
Çikolata (Nestle Sütü Çikolata)	5
Gül Böreği	2,46
Çikolatalı Mısır Gevreği (Kellogg's Coco Pops)	3,98
Ortalama	4,07

* Besinlerin enerji içerikleri üreticilerden ve paketlerdeki besin etiketlerinden elde edilmiştir.

3.7. Anestezi, Laparotomi ve İntragastrik Botulinum Toksin A Enjeksiyonu

70 günlük diyet uygulamasının ardından işlem öncesi tartım yapılmıştır. Tartım işlemi ardından Kocaeli Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarında 30 sıçana (15 Btx, 15 Kontrol) 150mg/kg ketamin ve 10mg/kg ksilazin intraperitoneal uygulanarak genel anestezi sağlanmıştır. Karın ön duvarı tüyleri traş edilip, dezenfeksiyon %10 povidon iyodür ile yapılmıştır. İşlem öncesi antibiyoterapi uygulanmamıştır. Sıçanlar cerrahi alana sabitlendikten sonra, orta hattan 2 cm'lik kesi yapılarak mideye ulaşılmıştır. Midede antrum, büyük kurvatur, küçük kurvatur ve korpusun ön ve arka duvarında belirlenen 8 noktaya 2 ml salin ile sulandırılmış 20 ünite Btx-A (Allergan®) (her bir noktaya 2.5 ünite) subserozal uygulanmıştır. İşlem sonrası karın duvarı 3/0 ipek sütür ile sepere kapatılmıştır. Aynı prosedür kontrol grubuna Btx-A yerine salin verilerek uygulanmıştır. İşlem esnasında ek anestezi ihtiyacı olmamıştır. Sham grubuna (5 sıçan) herhangi bir işlem uygulanmamıştır.

3.8. Botulinum Toksin A Enjeksiyonu Sonrası Bakım, Kafeterya Diyeti, Ağırlık İzlemi

Btx-A enjeksiyonu sonrası kafeterya diyetine devam edildi. İlk 3 gün 0,1 ml Meloxicam intraperitoneal uygulanarak analjezi sağlandı. İlk 5 gün yara bakımı %10 povidon iyodür ile yapıldı. Sıçanlar üçer gün arayla tartıldı.

3.9. Kan, Doku Örneklerinin Alınması ve Sakrifikasyon

Btx-A enjeksiyonu sonrası 51 günlük takip süresi bittiğinde Kocaeli Üniversitesi Deneysel Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarında sıçanlara 150mg/kg ketamin ve 10mg/kg ksilazin intraperitoneal uygulanarak tekrar genel anestezi sağlanmıştır. Genel anestezi sonrası orta hat ve göğüs kafesini içerecek kesi yapılmıştır. Doğrudan kalpten enjeksiyon yöntemiyle kan alınıp sakrifikasyon sağlandıktan sonra kahverengi yağ dokusu (KYD) skapula arası alandan ve beyaz yağ dokusu (BYD) perirenal yağ dokusundan alınmıştır.

3.10. Dokuların Analiz İşlemleri

Kontrol ve uygulama gruplarından alınan kan 10 mililitrelik lityum heparin tüplere aktarıldıktan sonra 5000 rpm'de 30 dakika santrifüj makinasında (Nüve NF-200, Nüve Sanayi Malz. İma ve Ticaret A.Ş. Ankara) santrifüj işlemi yapılmış ve plazma kısmı ayrılmıştır. Plazma sıvısı eppendorf tüplere alındıktan sonra analiz işlemlerine kadar -42°C'de muhafaza edilmiştir.

Kontrol ve uygulama yapılan sıçanların kahverengi yağ dokusu örnekleri temiz eppendorf tüplere konuldu. Tüpler sıvı azot içerisinde dondurulup ve analiz işlemlerine kadar -42°C'de muhafaza edilmiştir.

Kan ve yağ dokularında analiz işlemleri, dokular alındıktan 6 hafta sonra yapılmıştır.

Plazmada;

- Malondialdehit (MDA)
- Ghrelin
- Katalaz (KAT) enzim seviyesi
- Tiobarbitürik reaktif madde (TBARS)
- Süper oksit dismutaz (SOD) enzim seviyesi
- İnsülin seviyesi
- Glukagon seviyesi
- Leptin seviyesi

KYD ve BYD'den , vasküler endoteliyal büyüme faktörü (VEGF) düzeyleri enzim bağlantılı immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile kit kullanılarak saptanmıştır.

Çalışmada Shanghai YL Biotech Co., Ltd'den temin edilen ELISA kitleri kullanılmıştır.

- MDA düzeylerinin ölçülmesinde YLA0029RA
- GHR düzeylerinin ölçülmesinde YLA 0066RA
- KAT düzeylerinin ölçülmesinde YLA0123RA
- TBARS düzeylerinin ölçülmesinde YLA1395RA
- SOD düzeylerinin ölçülmesinde YLA0115RA
- INS düzeylerinin ölçülmesinde YLA0037RA
- GC düzeylerinin ölçülmesinde YLA0124RA
- LEP düzeylerinin ölçülmesinde YLA0116RA
- VEGF düzeylerinin ölçülmesinde YLA0190RA kitleri kullanılmıştır.

Analiz işlemleri firmanın önerdiği protokol takip edilerek gerçekleştirilmiştir. ELISA analiz işlemlerinde standart ve örnek absorbans değerleri 450 nm dalga boyunda ölçülerek, çalışılan tüm dokularda örneklerin düzeyleri hesaplanmıştır.

3.11. İstatiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı ile yapılmıştır. Normal dağılıma uygunluk testi Shapiro Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler frekans (%) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için Bağımsız gruplar T Testi, Tek Yönlü Varyans analizi ve Tukey çoklu karşılaştırma testi ile test edildi. İki yönlü hipotezlerin testi için $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. İşlem Öncesi Vücut Ağırlığı

Grupların başlangıç günü ile CAF diyeti ağırlıkları kıyaslamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p<0,050$). Başlangıç ağırlıklarında Btx grubu ile sham grubu arasında ($p=0,014$) ve kontrol grubu ile sham grubu arasında ($p=0,007$) anlamlı fark mevcuttur. CAF diyetinin 10. gününde yapılan tartımlarda kontrol grubu ile sham arasında ($p=0,035$) anlamlı fark bulunmuştur. Grupların diğer tartımlarında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 7).

Sıçanların deney gruplarına göre CAF diyetinden önceki başlangıç ağırlık ortalamaları ve Btx-A enjeksiyonu öncesi ortalama vücut ağırlıkları Tablo 7.'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Başlangıç ve Btx-A enjeksiyonu günleri arası ortalama ağırlıklar

Ortalama Ağırlık	Botoks Grubu Ortalama Ağırlık	Botoks Grubu Standart Sapma	Kontrol Grubu Ortalama Ağırlık	Kontrol Grubu Standart Sapma	Sham Grubu Ortalama Ağırlık	Sham Grubu Standart Sapma	<i>p</i>
Başlangıç Günü	214,2000	22,5901	217,1333	26,4436	182,7143	12,5660	0,06
70. Gün	274,1333	28,6751	261,6000	30,1159	239,8571	33,8842	0,59
<i>p</i>	<,0010*		<,0010*		,003*		

SD: Standart Deviation (Sapma)

* $p<0,05$

*^a: Botoks grubu sham grubuna göre anlamlı istatistiksel değer

*^b: Kontrol grubu sham grubuna göre anlamlı istatistiksel değer

Grupların diyet takibi süresince 3 grubunda başlangıç ve işlem öncesi ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p<0,05$). Takip süresince diyetlerin deney grupları üzerinde oluşturdukları anlamlı derecedeki farklılıklar ve sıçanların ortalama ağırlıkları gözlenmiştir. Btx ve kontrol grubunda başlangıç ile 70. gün arasındaki fark ($p <0,001$) iken, sham grubunda ($p=0,003$) olarak bulunmuştur (Tablo 8). Tablo 8.'de grupların başlangıç ve Btx-A enjeksiyonu günleri arası ağırlık değişimine ilişkin değerler gösterilmektedir.

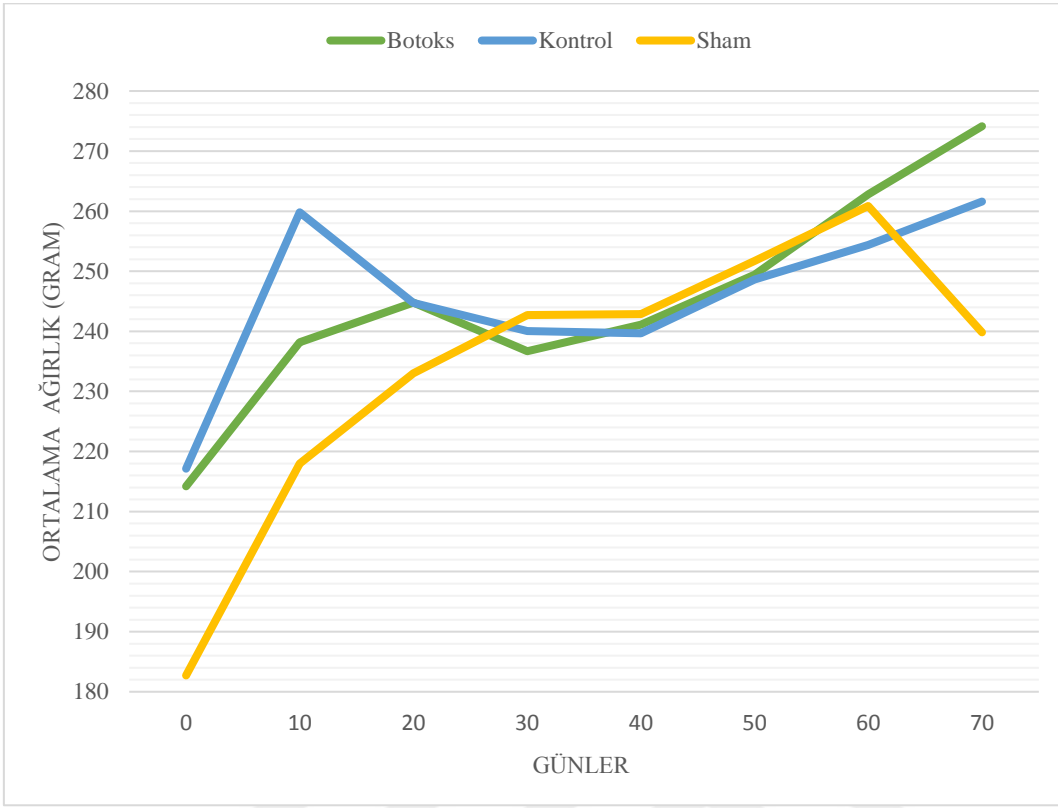
Tablo 8. Başlangıç ve Btx-A enjeksiyonu günleri arası ağırlık değişimi

Ortalama Ağırlık	Botoks Grubu Ortalama Ağırlık	Botoks Grubu Standart Sapma (SD)	Kontrol Grubu Ortalama Ağırlık	Kontrol Grubu Standart Sapma (SD)	Sham Grubu Ortalama Ağırlık	Sham Grubu Standart Sapma (SD)	<i>p</i>
Başlangıç Günü	214,2000	22,5901	217,1333	26,4436	182,7143	12,5660	,006* ^{a,b}
10. Gün	238,2000	21,0244	259,8000	50,0902	218,0000	9,7638	,037* ^b
20. Gün	244,8000	20,6473	244,7330	28,2829	233,0000	14,7648	,493
30. Gün	236,6600	28,4571	240,0667	31,3857	242,7143	22,1111	,889
40. Gün	241,1300	27,6634	239,6667	33,6296	242,8571	21,8359	,971
50. Gün	249,4000	25,1560	248,6000	22,4079	251,7143	21,2109	,958
60. Gün	262,800	24,7045	254,4000	23,2311	260,8571	18,4067	,597
70. Gün	274,1300	28,6759	261,6000	30,1159	239,8571	33,8842	,059

SD: Standart Deviation (Sapma)

* $p<0.05$

Şekil 11'de grupların 70 günlük takip süresince oluşan ortalama ağırlıklar görülmektedir. 3 gruba bakıldığı zaman başlangıç günü hariç ortalama ağırlıkların birbiri ile kıyasla anlamlı derecede farklı olmadığı görülmüştür. Tüm gruplarda ortalama ağırlıklarda 70 gün boyunca artış gözlenmiştir (Tablo 8).



Şekil 11. İşlem öncesi gruplara göre ortalama ağırlık değerleri.

4.2. İşlem Sonrası Vücut Ağırlığı

70 günlük CAF diyeti sonrası Btx-A enjeksiyonu yapılan sıçanların işlem günü (70. gün) ağırlık değerlerinde istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır (Tablo 8).

İşlem sonrası 1 gün Btx Grubundan 1 hayvan, kontrol grubundan 3 hayvan; 2. gün Btx grubundan 2 hayvan; 3. gün Btx grubundan 2 hayvan; 4. gün kontrol grubundan 1 hayvan; 5. gün kontrol grubundan 1 hayvan ölmüştür. Toplam 25 hayvan ile çalışma sonuçlandırılmıştır (Btx grubu 10 hayvan, Kontrol grubu 10 hayvan, sham grubu 5 hayvan).

İşlem sonrası ağırlık takibi yapılan sıçanlarda işlem sonrası 21. günde ağırlık değerlerinde anlamlı farklılık mevcuttur ($p=0,03$). Bu anlamlı farklılık Btx grubu ile sham grubu arasında ($p=0,027$) olarak bulunmuştur (Tablo 9).

Sıçanların deney gruplarına göre Btx-A enjeksiyonu sonrası ortalama ağırlık değerleri Tablo 9 'da gösterilmiştir.

Tablo 9. İşlem sonrası gruplara göre ortalama ağırlık değerleri

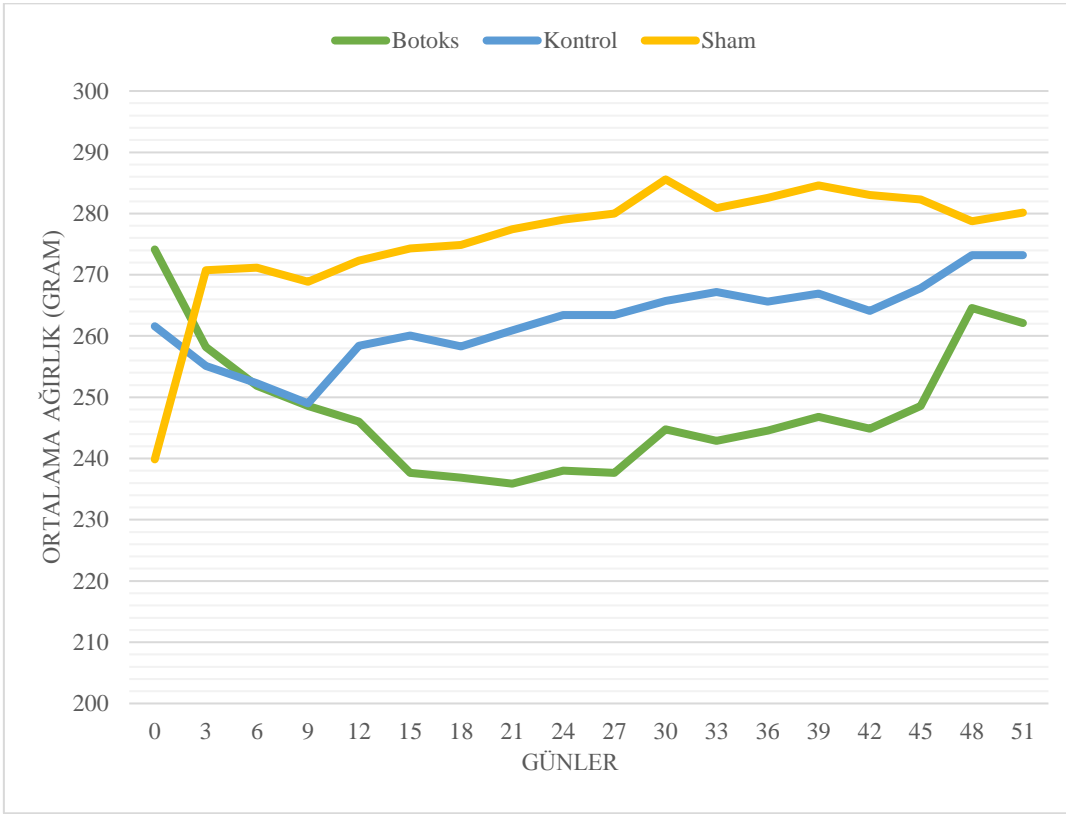
Operasyon Sonrası Günler	Botoks Grubu Ortalama Ağırlık	Botoks Grubu Standart Sapma (SD)	Kontrol Grubu Ortalama Ağırlık	Kontrol Grubu Standart Sapma (SD)	Sham Grubu Ortalama Ağırlık	Sham Grubu Standart Sapma (SD)	p
Operasyon Günü	274,1333	28,6751	261,6000	30,1159	239,8571	33,8842	,059
3. Gün	258,1818	25,2341	255,1000	32,4121	270,7143	19,0937	,483
6.Gün	251,8889	27,8228	252,3000	29,9927	271,1429	20,5380	,300
9. Gün	248,5556	29,8919	249,0000	31,3546	268,8571	28,9679	,341
12. Gün	246,0000	31,6425	258,4000	30,5366	272,2857	20,5159	,213
15. Gün	237,6667	34,1613	260,1000	28,6451	274,2857	18,6700	,052
18. Gün	236,8889	37,2070	258,3000	28,8291	274,8571	21,0192	,062
21. Gün	235,8889	35,7192	260,9000	28,8114	277,4286	19,4667	,030 ^{*a} ,
24. Gün	238,0000	39,1918	263,4000	31,9346	279,0000	21,6749	,055
27. Gün	237,6667	37,2088	263,4000	34,4486	280,0000	22,7596	,050
30. Gün	244,7778	41,9785	265,7000	35,0968	285,5714	24,8653	,094
33. Gün	242,8889	40,0482	267,2000	33,6511	280,8571	23,9751	,094
36. Gün	244,5556	41,9675	265,6000	32,4728	282,5714	22,1875	,103
39. Gün	246,7778	40,8527	266,9000	34,3525	284,5714	23,7827	,113
42. Gün	244,8889	43,7448	264,1000	33,8737	283,0000	26,2170	,131
45. Gün	248,5556	44,17327	267,8000	33,91427	282,2857	24,4589	,189
48. Gün	264,5556	34,93247	273,2000	30,66232	278,7143	26,0366	,658
51. Gün	262,1111	35,94942	273,2000	30,06216	280,1429	27,4677	,521

SD: Standart Deviation (Sapma)

* $p < 0.05$

*a: Botoks grubu ile sham grubu arasında anlamlı istatistiksel değer

Şekil 12’de grupların Btx-A sonrası takip süresince oluşan ortalama ağırlıklar gösterilmiştir. İşlem sonrası 21. günde Btx grubu ile sham grubu arasında anlamlı kilo kaybı mevcuttur. Bu durum dışında tüm gruplarda ağırlık takiplerindeki artış ve azalmalar istatistiksel anlam oluşturmeyen değişiklikler içermektedir (Tablo 9).



Şekil 12. İşlem sonrası grupların ortalama ağırlık değerleri

4.3. Plazmada Yapılan Biyokimyasal Analizler

4.3.1 Hormonların Biyokimyasal Analizleri

Tablo 10'a bakıldığı zaman plazma leptin düzeyinde istatistiksel anlamlı fark oluşmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Plazma insülin , glukagon ve ghrelin düzeylerinde ise anlamlı istatistiksel fark gözlenmiştir ($p<0,05$). İnsülin değeri Btx grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur ($p=0,025$). Glukagon değeri Btx grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bulunmuştur ($p=0,020$). Bir diğer parametre olan ghrelin değeri ise hem Btx ve kontrol grubu arasında ($p=0,02$) hem de Btx ve sham grubu arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur ($p=0,035$) (Tablo 10).

Tablo 10’da biyokimyasal analizler sonucunda hormonların ortalama ve istatikselsel değerleri gsterilmiştir.

Tablo 10. Hormonların biyokimyasal analizleri

Hormon	Botoks Grubu Ortalama Değeri	Botoks Grubu Standart Sapma (SD)	Kontrol Grubu Ortalama Değeri	Kontrol Grubu Standart Sapma (SD)	Sham Grubu Ortalama Değeri	Sham Grubu Standart Sapma (SD)	<i>p</i>
İnsülin	1,1800	0,4709	2,5180	1,4321	1,6180	0,6350	,029 ^{*a}
Glukagon	48,6078	9,2683	66,4970	14,5797	61,5700	16,3756	,024 ^{*a}
Ghrelin	745,3167	75,2693	1056,0570	195,9935	1006,6560	248,6549	,002 ^{*a,b}
Leptin	,8156	,3343	1,6610	,8144	222,2660	470,5453	,126

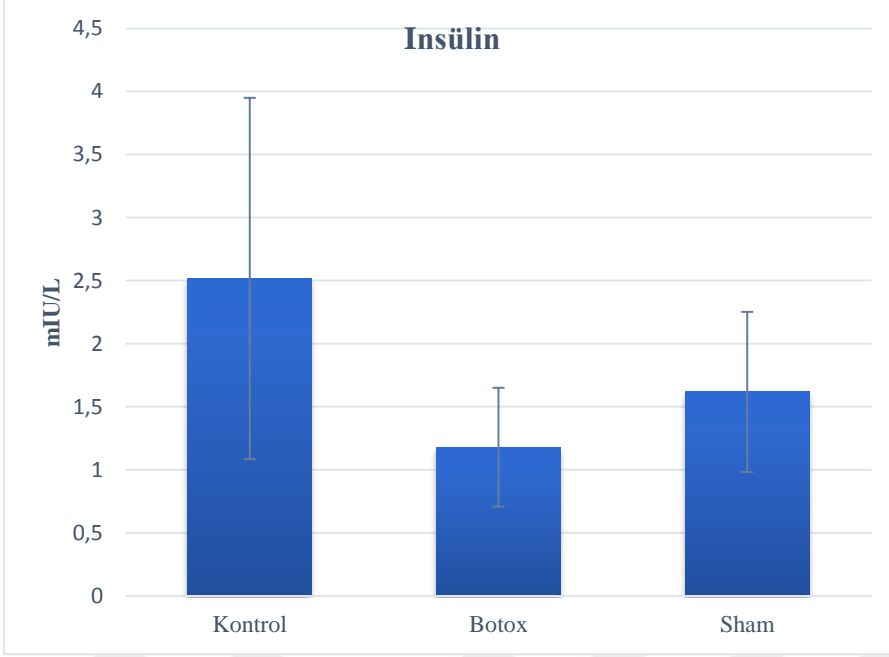
SD: Standart Deviation (Sapma)

$p < 0.05$

^{*a} Botoks grubu ile kontrol grubu arasında istatikselsel anlamlı değer

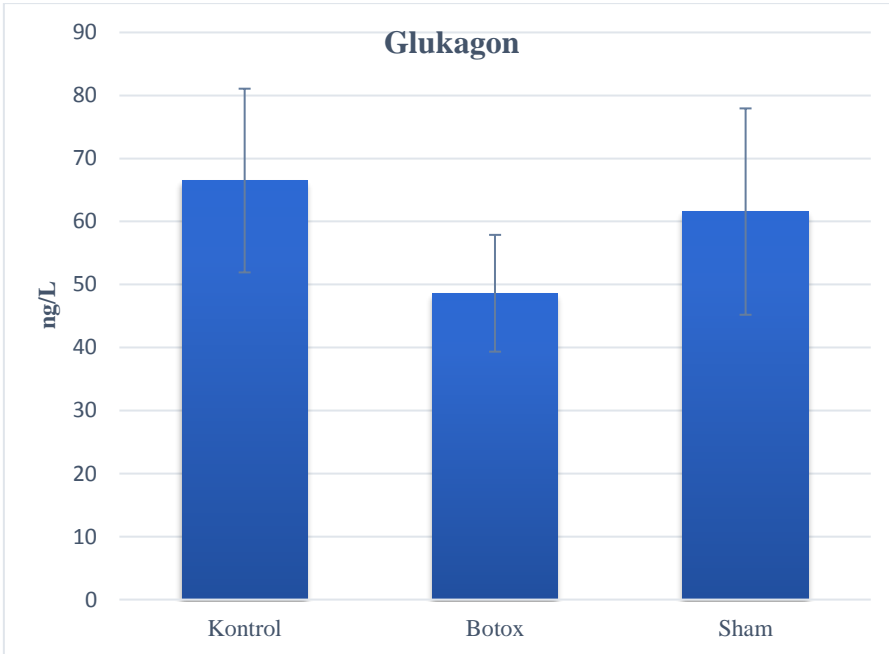
^{*b} Botoks grubu ile sham grubu arasında istatikselsel anlamlı değer

şekil 13’te gruplar arası ortalama insülin değerleri görölmektedir. Btx grubunda 1,18 mIU/L , kontrol grubunda 2,51 mIU/L ve sham grubunda 1,61 mIU/L olarak bulunmuştur.



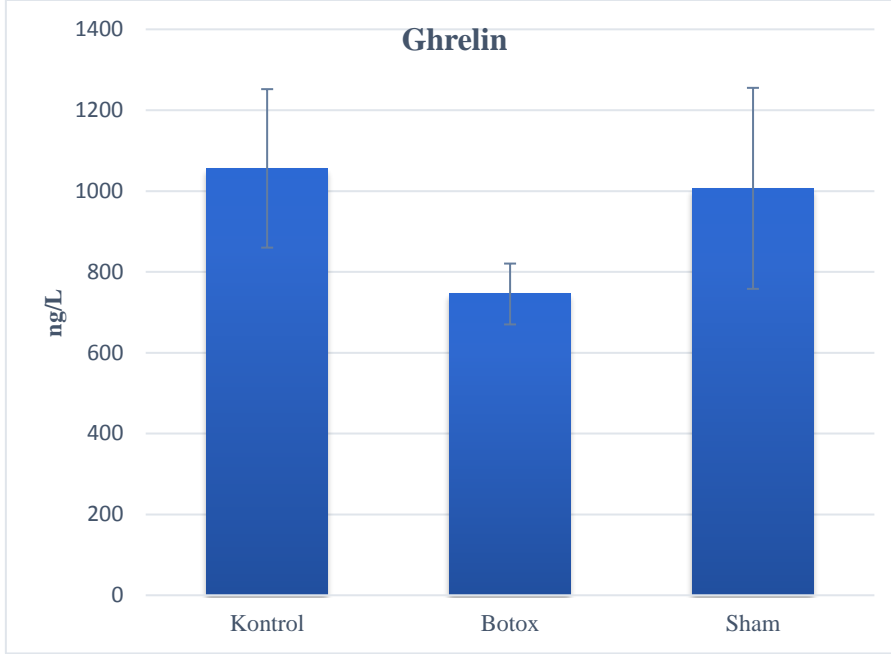
Şekil 13. Gruplar arası ortalama insülin değerleri

Şekil 14’te gruplar arası ortalama glukagon değerleri görülmektedir. Btx grubunda 48,60 ng/L, kontrol grubunda 66,49 ng/L ve sham grubunda 61,57 ng/L olarak bulunmuştur.



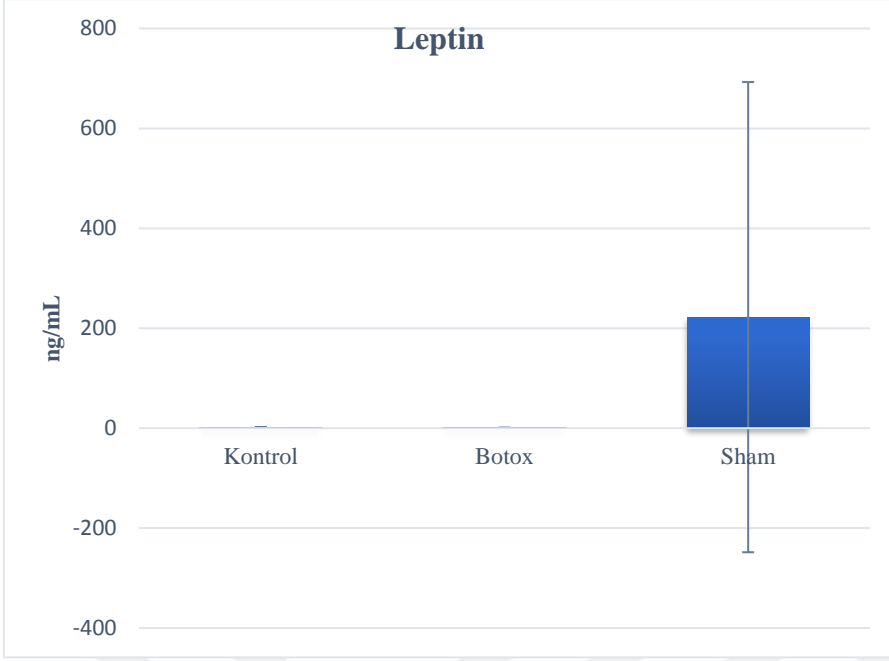
Şekil 14. Gruplar arası ortalama glukagon değerleri

Şekil 15'te gruplar arası ortalama Ghrelin değerleri görülmektedir. Btx grubunda 745,31 ng/L, kontrol grubunda 1056,05 ng/L ve sham grubunda 1006,65 ng/L olarak bulunmuştur.



Şekil 15. Gruplar arası ortalama ghrelin değerleri

Şekil 16'da gruplar arası ortalama leptin değerleri görülmektedir. Btx grubunda 0,81 ng/mL, kontrol grubunda 1,66 ng/mL ve sham grubunda 222,26 ng/mL olarak bulunmuştur.



Şekil 16. Gruplar arası ortalama leptin değerleri

4.3.2. Oksidatif Stres Ürünlerinin Biyokimyasal Analizleri

Tablo 11’de oksidatif stres ürünlerinin biyokimyasal analizleri verilmiştir. Süperoksit dismutaz (SOD), malondialdehit (MDA) ve tiyobarbitürik asit reaktif madde (TBARS) değerlerinde istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p < 0,05$). Katalaz (KAT) değeri ise 3 grup arasında da anlamlı olarak bulunmuştur ($p = 0,00$). Katalaz, Btx grubu ile kontrol grubu arasında ($p = 0,00$), Btx grubu ile sham grubu arasında ($p = 0,00$) ve kontrol grubu ile sham grubu arasında ($p = 0,012$) olarak bulunmuştur.

Tablo 11’de biyokimyasal analizler sonucunda oksidatif stress ürünlerinin ortalama ve istatistiksel değerleri gösterilmiştir.

Tablo 11. Oksidatif stres ürünlerinin biyokimyasal analizleri

MADDE	Botoks Grubu Ortalama Değeri	Botoks Grubu Standart Sapma (SD)	Kontrol Grubu Ortalama Değeri	Kontrol Grubu Standart Sapma (SD)	Sham Grubu Ortalama Değeri	Sham Grubu Standart Sapma (SD)	<i>p</i>
SOD	1,0733	,3709	1,3540	,4577	1,6760	,7356	,112
CAT	168,75	21,0500	69,7470	18,4648	103,3040	17,6838	,000 ^{*a.b.c}
TBARS	62,33	14,7020	64,4010	14,1140	56,0260	13,4961	,566
MDA	,3711	,1968	,3640	,12195	,3580	,0941	,987

SD: Standart Deviation (Sapma)

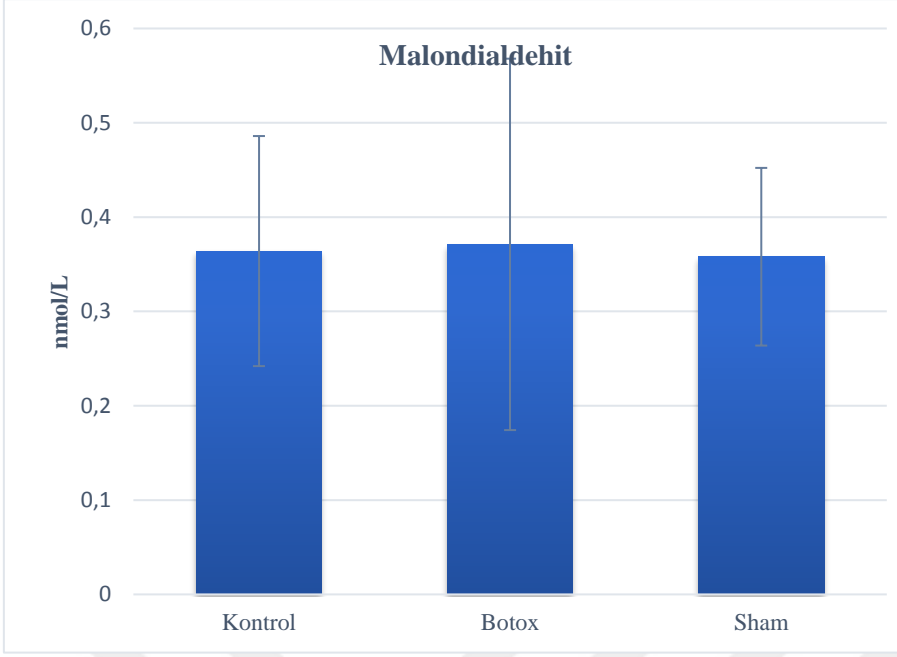
* $p < 0.05$

^{*a} Botoks grubu ile kontrol grubu arasında istatiksels anlamlı değer

^{*b} Botoks grubu ile sham grubu arasında istatiksels anlamlı değer

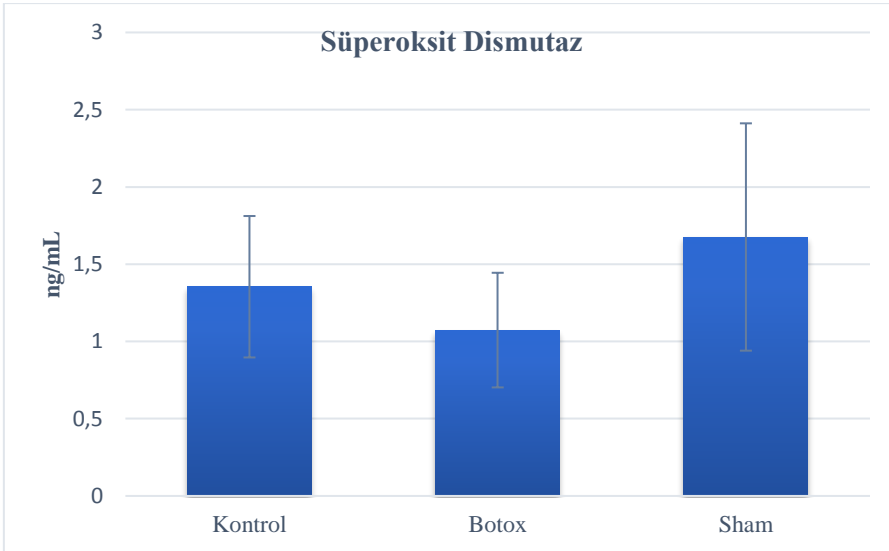
^{*c} Kontrol grubu ile sham grubu arasında istatikse anlamlı değer

Şekil 17’de gruplar arası ortalama malondialdehit değerleri görölmektedir. Btx grubunda 0,37 nmol/L, kontrol grubunda 0,36 nmol/L ve sham grubunda 0,35 nmol/L olarak bulunmuştur.



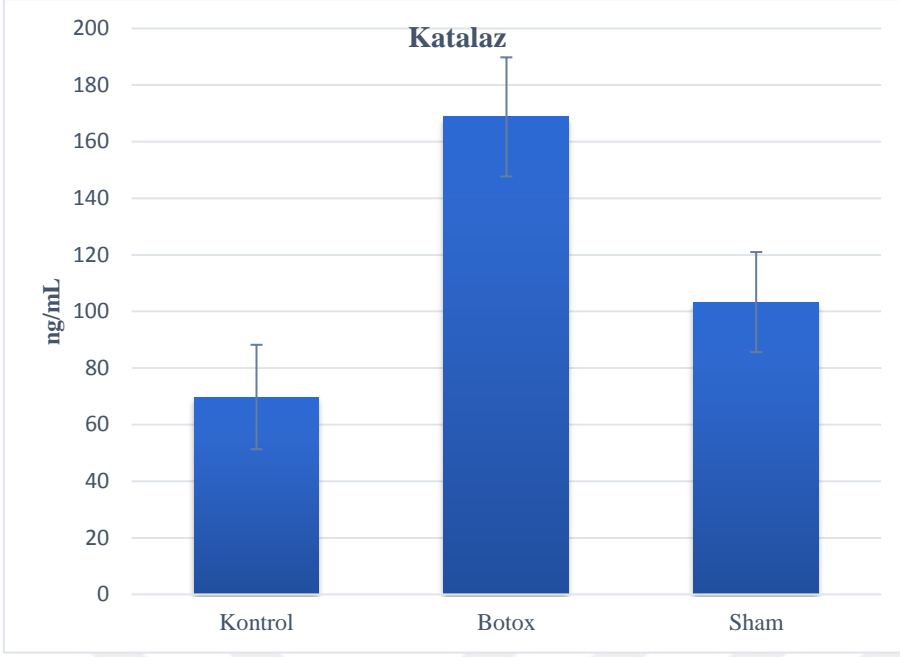
Şekil 17. Gruplar arası ortalama MDA değerleri

Şekil 18’de gruplar arası ortalama süperoksit dismutaz değerleri görülmektedir. Btx grubunda 1,07 ng/mL, kontrol grubunda 1,35 ng/mL ve sham grubunda 1,67 ng/mL olarak bulunmuştur.



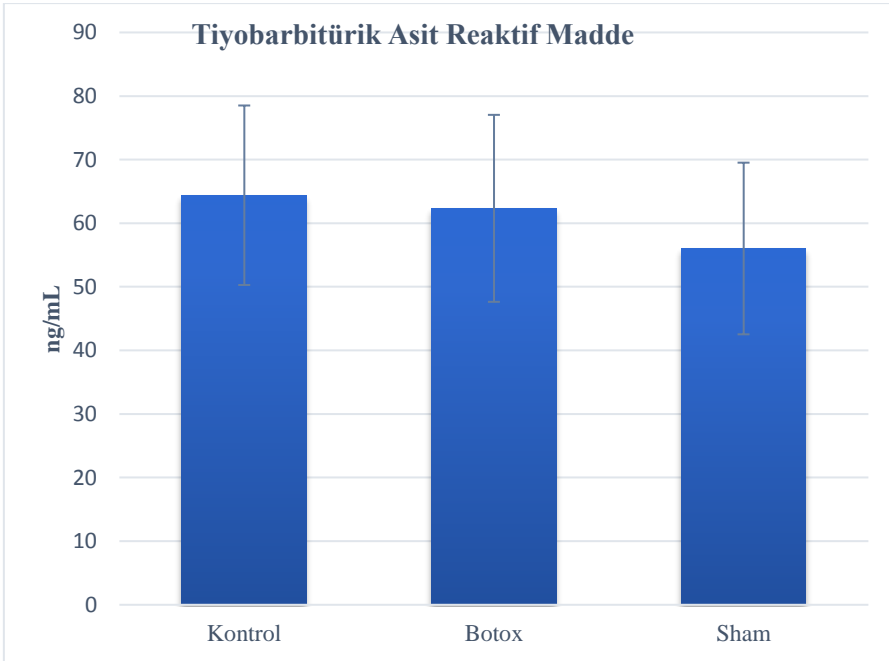
Şekil 18. Gruplar arası ortalama SOD değerleri

Şekil 19’da gruplar arası ortalama katalaz değerleri görülmektedir. Btx grubunda 168,75 ng/mL, kontrol grubunda 69,74 ng/mL ve sham grubunda 103,30 ng/mL olarak bulunmuştur.



Şekil 19. Gruplar arası ortalama KAT değerleri

Şekil 20’de gruplar arası ortalama TBARS değerleri görülmektedir. Btx grubunda 62,33 ng/mL, kontrol grubunda 64,40 ng/mL ve sham grubunda 56,02 ng/mL olarak bulunmuştur.



Şekil 20. Gruplar arası ortalama TBARS değerleri

4.4. Yağ Dokusunda Yapılan Biyokimyasal Analizler

Tablo 12’de kahvrenge yağ dokusu (KYD) ve beyaz yağ dokusunda (BYD) yapılan biyokimyasal analizlere yer verilmiştir. KYD ve BYD’de bakılan vasküler endotelial growth faktör (VEGF) değerlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

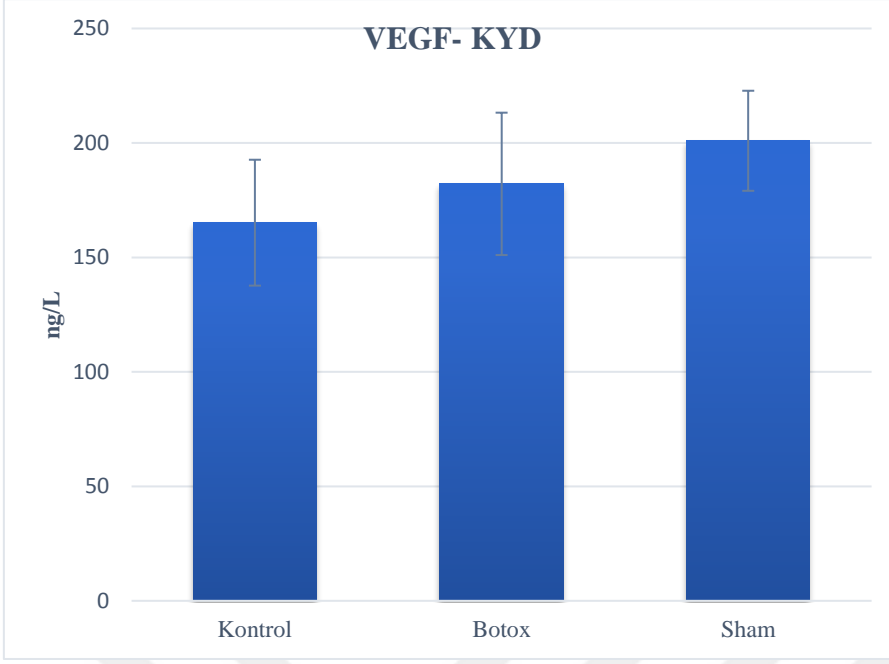
Tablo 12. KYD ve BYD’de yapılan biyokimyasal analizler

VEGF	Botoks Grubu Ortalama Değeri	Botoks Grubu Standart Sapma (SD)	Kontrol Grubu Ortalama Değeri	Kontrol Grubu Standart Sapma (SD)	Sham Grubu Ortalama Değeri	Sham Grubu Standart Sapma (SD)	<i>p</i>
VEGF-KYD	182,1267	31,0911	165,1750	27,4939	200,9460	21,8559	,105
VEGF-BYD	191,5444	35,5598	187,0944	23,9850	195,2040	9,7003	,863

SD: Standart Deviation (Sapma)

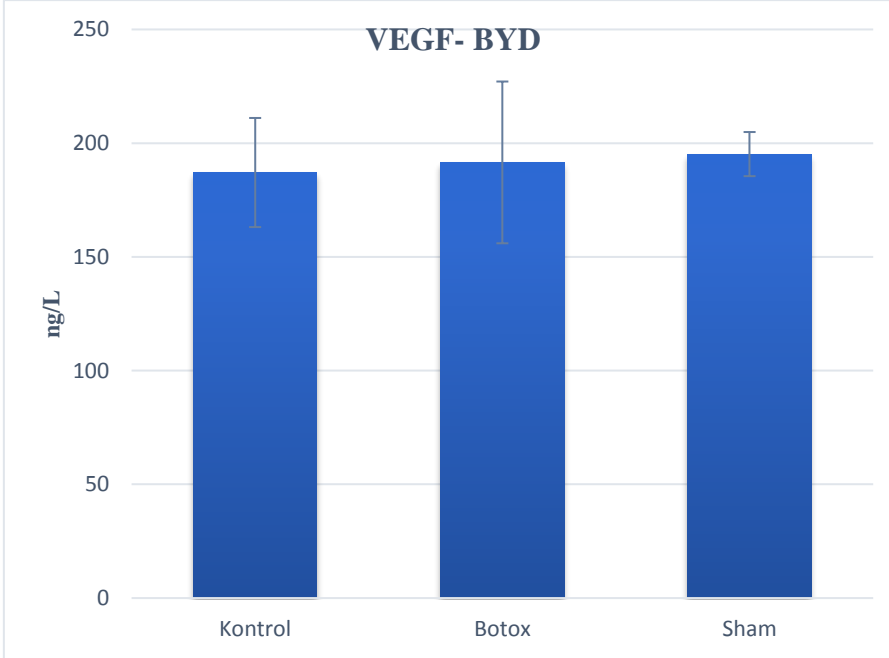
* $p < 0.05$

Şekil 21’de KYD’de grupların ortalama VEGF değerleri görülmektedir. VEGF Btx grubunda 182,12 ng/L, kontrol grubunda 165,17 ng/L ve sham grubunda 200,94 ng/L olarak bulunmuştur.



Şekil 21. KYD’ de gruplar arası VEGF değerleri

Şekil 22’de BYD’de grupların ortalama VEGF değerleri görülmektedir. VEGF Btx grubunda 191,54 ng/L, kontrol gurubunda 187,09 ng/L ve sham grubunda 195,20 ng/L olarak bulunmuştur.



Şekil 22. BYD’de gruplar arası VEGF değerleri

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Wistar Albino cinsi dişi sıçanlar kullanılmıştır. Çünkü Wistar Albino ırkının obezite modeline duyarlı ırk olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (81). Beslenme için CAF diyetininin sıçanlar tarafından en çok tercih edilen diyet türü olduğunun gösterilmesi çalışmada diyet seçiminde etkili olmuştur (85, 86). Aynı zamanda CAF diyetinin insanların tükettiği yüksek kalorili diyetlere en yakın diyet olmasıda seçimde etkili bir diğer faktör olmuştur.

Çalışmada CAF diyeti sonrası grupların ağırlık değişimi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir (Tablo 7). Gruplar arası ağırlık değişimi incelendiğinde anlamlı farklılık görülmemesi; CAF diyetinin obezite modeli oluşturmada etkinliğini bir kez daha ortaya koymuştur (Tablo 7).

Coşkun ve ark. yaptıkları benzer deney hayvanları çalışmasında sıçanlara 90 gün CAF diyeti uygulamış ve gruplarının ortalama ağırlıkları 237,00 gr – 239,33 gr arasında değişiklik göstermiştir (133). Bu çalışmada ise CAF diyeti 70 gün uygulanmış ve grupların 70 gün sonunda ortalama vücut ağırlıkları 274,13 gr – 239,85 gr olarak bulunmuştur (Tablo 7). Bu sonuçlar çalışmanın ilk bölümü olan CAF diyetinin daha kısa sürede daha yüksek ağırlık ortalaması oluşturduğunu göstermektedir. Bu sebeple obezite modelinde CAF diyeti kullanımının daha başarılı olduğu gözükmektedir.

Sıçanlara Btx-A enjeksiyonu sonrasında Btx grubundan 5 sıçan ve kontrol grubundan 5 sıçan işlem sonrası ilk 4 günde ölmüştür. Ölmüş sıçanların 3 tanesinin karın dikişlerinin açık olduğu ve 3 sıçanın da vücudunun belirli yerlerinde yaralanma izleri olduğu görülmüştür. Bu durum çalışmada sosyal izolasyon olmaması amacıyla beşerli gruplar halinde kafeslendirilen sıçanların tekli kafeslere konulmasının daha iyi sonuçlar oluşturabileceğini düşündürmüştür. Ölen diğer 4 sıçana laparotomi yapıldığında karın içerisinde herhangi bir sorunla karşılaşılmamış ve ölüm nedenleri anlaşılmamıştır. Fakat ölüm sebepleri olarak Btx-A enjeksiyonuna ait bir komplikasyon saptanmamıştır.

Obezitede, cerrahi gibi invaziv işlemler günümüzde sıkça uygulanmasına rağmen arayışlar hekim ve hasta için daha pratik olan yöntemler geliştirme üzerine olmuştur. Btx-A'nın bilinen klinik etkilerinden faydalanarak obezite için tedavi modeli oluşturma modeli de bu çabalardan biridir.

Yapılan çalışmaların mideye Btx-A enjeksiyonunun mide boşalmasını geciktirdiği hücre içi ve laboratuvar ortamında gösterilmiştir ve bu etkinin ghrelin hormonu miktarını azalttığı ortaya konulmuştur (5,6,7). Bu bilimsel veriler ışığında Btx-A obezite tedavisinde

kullanılabileceği düşünülse de insanlar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda farklı sonuçlar görülmüştür. Bazı çalışmalarda kilo verici etkiler rapor edilmişken (8, 9, 13), bazı çalışmalar Btx-A'nın kilo verme üzerine herhangi bir etkisi olmadığı rapor edilmiştir (134). Kilo verimi olan çalışmalarda ise sonra farklı süreler (1-6 ay) sonunda kilo alımının tekrar başladığı rapor edilmiştir (15).

Rollnik ve ark. yaptıkları çalışmada obezitenin tedavisinde Btx-A'nın mide antrum enjeksiyonunun sonuçlarını; tedaviden dört ay sonra kişilerde 9 kg kaybı ve günlük kalori alımının %32,5 azalma olarak açıklamışlardır (8). Junior ve ark. ise 12 hastada, mide antrumuna, farklı dozlarda (200-300 IU) Btx-A enjeksiyonunun, 12 hafta boyuca kilo kaybı ve mide boşalmasına üzerine etkisi olmadığını, çalışmaya katılanlarda sadece erken doyumluk hissi geliştiğini belirtmişlerdir (11). Li ve ark. tarafından yapılan çalışmada da istatistiksel olarak anlamlı bir kilo kaybı ve trigliserit düzeylerinde düşme gösterilmiştir. Ayrıca mide boşalma zamanlarının daha uzun olduğu ve açlık grelin seviyelerinde bir düşüş sağlandığı rapor edilmiştir (13).

Btx-A kullanımı ile ilgili hemfikir olunamayan konuların başında enjeksiyon yeri ve enjeksiyon miktarı gelmektedir. Albani ve ark. tarafından yapılan çalışmada 500 IU Btx-A mide antrumuna enjekte edilirken, başka bir çalışmada 200 IU Btx-A midede hem antruma hem de fundusa enjekte edilmiştir (10,135). Mittermair ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise mide antrumuna 4 noktadan 200 IU Btx-A enjeksiyonu yapılmıştır (15).

Bu sonuçlar obezitede Btx-A'nın tedavi yöntemi olarak kullanımını tartışmalı hale getirmiştir.

Artan kalori alımının vücutta yağ alımı olarak depolanması yağ dokusunda sentezlenen leptin düzeyini de artırmaktadır (45). Leptinin genel etkisi obezite üzerine etkisi obeziteyi engelleme üzerine olsa da yüksek leptin miktarlarına rağmen obezitenin engellenmemesi obezitede leptin direnci mekanizmasını ortaya koymuştur (52). Yapılan çalışmalarda Btx-A kullanımı sonrası kilo kaybı oluşsa bile bu etkinin kısa süreli olması, yağ dokusu miktarında değişiklik oluşturmadığı için leptin miktarı yüksek olarak kalır (134,14). Bu çalışmada da plazma leptin miktarlarında gruplarda anlamlı istatistiksel fark oluşmamıştır (Tablo 10, Şekil 16). Bu durum Btx-A kullanımının başlangıçta kilo kaybı üzerine etkisi olmasına rağmen (Şekil 12) sonrasında kilo alımı gerçekleşmesi nedeniyle toplam yağ miktarı üzerinde etkisi olmadığı göstermektedir. Oluşan sonuç Btx-A'nın etki mekanizmasının kısa süreli olması obezitede klinik kullanımını sınırlayan temel etkenlerden biridir.

Obezite ile ilgili etkileşimi ortaya konan bir diğer hormon olan ghrelin ise; mide boş iken miktarı artan, gıda alımı ile miktarı azalan bir hormondur. Btx-A enjeksiyonu sonrası mide boşalım süresinin uzadığı ve bu etkinin plazma ghrelin seviyesi üzerinde azalmaya sebep olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(5, 6, 7, 13). Bu çalışmada da Btx grubunda diğer gruplara göre ghrelin miktarında istatistiksel olarak anlamlı azalma mevcuttur (Tablo 12, Şekil 15). Bu sonuç obezitede Btx-A kullanımını fikrini destekleyen çalışmalar ile benzer sonuçlara sahiptir.

Glukagon kan şekerinin dengede tutulması için insüline karşıt çalışılan bir hormondur. İnsülin, amilin ve GLP-1 tokluk anında glukagon salınımını engelleyerek kan şekerinin dengede tutulmasını sağlarlar (136,137). Obez bireylerde kan şekeri insülin direncine veya diyabete bağlı olarak yüksek seyrettiği için glukagonun plazmadaki miktarı düşük olması beklenir. Kişiler kilo vermesi insülin direncini azaltır ve bu durum kan şekerinin yüksek düzeylerden normal düzeylere inmesini sağlar. Kan şekeri normal düzeye indikçe glukagonun kan şekeri ayarlamasındaki etkinliği ve plazma değeri artar. Bu çalışmada glukagon Btx grubunda istatistiksel olarak daha anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Tablo 10, Şekil 14). Çalışmada ortaya çıkan sonuç Btx A'nın obezitede glukagon üzerine pozitif etkisi olmadığını ortaya koymaktadır.

Obezlerde görülen bir diğer hormonal bozukluk insülin direncidir. Artan yağ dokusu plazma leptin düzeylerinin yükselmesine ve bu durum insülin direncine neden olmaktadır (65). Beta hücre fonksiyonları bozulmamış (diyabet gelişmemiş) insülin direnci olan obezlerde plazma insülin seviyeleri sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmaktadır. İnsülin direnci gelişimi karaciğerde ve böbrekte artmış glikoz yapımına kasta glukoz alımının azalmasına sebep olmaktadır (66). Bu durum kan şekerinin yüksek kalmasına sebep olmaktadır. Bu çalışmanın temel amacı Btx-A enjeksiyonu sonrası kilo vermeyi sağlayarak yağ dokusu miktarının azalması ve buna bağlı, leptin miktarının azalması dolayısıyla insülin direncinin gerilemesini göstermektir. Bu etkinin insülin miktarında da düşüşe sebep olacağı düşünülmektedir. Yapılan çalışmada insülin değeri Btx grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur (Tablo 10, Şekil 13). Bu sonuç obezitede Btx-A kullanımının insülin miktarını azaltıcı yönde etkisi olduğunu göstermektedir.

Obezitede artan enerji alımına bağlı vücut ağırlığı artışı vücuda mekanik yük olarak yansımaktadır. Bu durum oksijenli solunumu artırmakta ve oksidatif stresi uyarmaktadır (32). Oksidatif stresi uyarması oksidan – antioksidan dengesini oksidanlar lehine bozmaktadır. Günümüzde oksidatif stresin; obezite, ateroskleroz, diyabet, kanser ve yaşlanma gibi birçok

hastalıkta rolü olduğu gösterilmiştir (16). Yapılan çalışmalarda antioksidan enzimler olan SOD, KAT ve GPx miktarlarının azaldığı oksidanların miktarının arttığı gösterilmiştir (18).

Btx-A enjeksiyonu sonrası kilo kaybı oluşmasının oksidatif stresi azaltacağı ve bu durumun antioksidan enzim seviyelerini yükseltip, oksidanların azaltacağı öngörülmektedir. Bu çalışmada ise antioksidan enzim olan SOD miktarında Btx-A enjeksiyonu sonrası gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 11, Şekil 18). Öngörülenin aksine Btx grubunda ortalama SOD değeri (1,07ng/ml) gruplar arası en düşük değer olarak bulunmuştur (Şekil 18).

Bir diğer antioksidan olan KAT değerlerine bakıldığında zaman 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 18). Btx grubu ortalama KAT değerinin (168,75 ng/ml) diğer 2 grubun KAT değerlerinden daha yüksek olduğu görülmüştür. (Şekil 19). Bu sonuç Btx-A'nın obezite üzerine pozitif etkileri sonucunda oluşması beklenen kilo kaybının anti oksidanları artırıcı etkisine uyumlu olarak bulunmuştur (18,19).

Lipid peroksidasyon son ürünü olan MDA ve MDA belirteci olarak kullanılan TBARS değerleri gruplar arasında anlamlı değişiklik bulunmamıştır (Tablo 11, Şekil 17, Şekil 20). Bu sonuç oksidan MDA ve oksidanları belirlemede kullanılan TBARS üzerine Btx-A'nın, beklenen azaltıcı etkisi olmadığını göstermektedir. Bu sonuçlar oksidatif stres üzerine Btx-A'nın beklenen etkiyi oluşturmadığını göstermektedir.

Anjiyogenez, büyüme ve gelişme, yara iyileşmesi ve adet döngüsü için gerekli olan hayati bir fizyolojik süreçtir. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) anjiyogenezin önemli bir düzenleyicisidir. VEGF, anjiyojenik sitokinler arasında en belirgindir. Büyüme-gelişme, yara iyileşmesi, adet döngüsü gibi fizyolojik süreçler ile kanser ve inflamatuvar durumların neovaskülarizasyon sürecinde merkezi bir rol oynadığına inanılmaktadır. VEGF yolunun aktivasyonu, kanserden otoimmünite, retinopati gibi pek çok hastalık sürecinde tanımlanmıştır.

Bu çalışmada obezitede artan yağ dokusunda anjiogenez faktörünü araştırmak amacıyla KYD ve BYD'de Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)'ne bakılmıştır.

Çalışmanın sonucunda KYD ve BYD'de gruplar arasında anlamlı VEGF değerleri görülmemiştir (Tablo 12, Şekil 21, Şekil 22). Bu tablo Btx-A'nın anjiogenez üzerinde etkisi olmadığı ve VEGF değerlerine değişikliğe yol açmadığını göstermiştir.

Günümüzde obezitenin tedavisinde cerrahinin popülaritesinin artması arayışları cerrahi dışı alternatif yöntemlere kaydırmıştır. Mideye Btx-A enjeksiyonunda bu amaçla obezite cerrahisine alternatif cerrahi dışı yöntem olarak literatürde yerini almaya çalışmaktadır. Fakat verilerin yetersizliği, uygulama tekniğinin standardize edilememesi nedeniyle etkinlik ve başarı oranı düşük bulunmaktadır. Bu çalışmanın temel amacında Btx-

A enjeksiyonun CAF diyeti ile oluşturulmuş deney hayvanı modelinde ortaya koymaya çalışmaktadır. Çalışma sonuçlarında Btx-A'nın yetersizliği bilimsel verilerle desteklenmiştir. Ortaya çıkan sonuçlar Btx-A'nın obez hastalarda kullanımının uygun olmayacağı şeklinde yorumlanmıştır.



6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, diyetle indüklenen obezite modelinde deney hayvanlarının midelerine Btx-A enjeksiyonunun;

1. Kilo verme üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir.
2. İnsülin üzerine azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir.
3. Glukagon üzerine azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir.
4. Ghrelin üzerine azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir .
5. Leptin üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir.
6. MDA üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir.
7. TBARS üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir.
8. SOD üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir.
9. KAT üzerine artırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir.
- 10.VEGF üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. WHO - Home/Newsroom/Fact sheets/Detail/ Obesity and overweight [Internet]. [Erişim Tarihi: 20 Ekim 2019]. [Erişim Adresi] <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Dairesi Başkanlığı Obezite [Internet]. [Erişim Tarihi: 21 Ekim 2019] [Erişim Adresi] <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite/turkiyede-obezitenin-gorulme-sikligi.html>
3. McCrory MA, Fuss PJ, Hays NP, et al. . Overeating in America: association between restaurant food consumption and body fatness in healthy adult men and women ages 19 to 80. *Obes Res* .1999; 7:564–571.
4. Raynor HA, Epstein LH . Dietary variety, energy regulation, and obesity. *Psychol Bull* .2001; 127:325–341.
5. Peeters TL . Potential of ghrelin as a therapeutic approach for gastrointestinal motility disorders. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2006;6:553–558. doi: 10.1016/j.coph.2006.08.005.
6. Pasricha PJ, Ravich WJ, Kalloo KN . Effects of intrasphincteric botulinum toxin on the lower esophageal sphincter in piglets. *Gastroenterology*. 1993;105:1045–1049. doi: 10.1016/0016-5085(93)90947-B.
7. MacKenzie I, Burnstock G, Dolly JO . The effects of purified botulinum neurotoxin type A on cholinergic, adrenergic and non-adrenergic, atropine-resistant autonomic neuromuscular transmission. *Neuroscience*. 1982;7:997–1006. doi:10.1016/0306-4522(82)90056-2.
8. Rollnik JD, Meier PN, Manns MP, Goke M . Antral injections of botulinum a toxin for the treatment of obesity. *Ann. Intern. Med.* 2003;138:359–360. doi: 10.7326/0003-4819-138-4-200302180-00026.
9. García-Compean D, Mendoza-Fuerte E, Martínez J.A, Villarreal I, Maldonado H . Endoscopic injection of botulinum toxin in the gastric antrum for the treatment of obesity. Results of a pilot study. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2005;29:789–791. doi: 10.1016/S0399-8320(05)86349-3.
10. Albani G, Petroni ML, Mauro A, Liuzzi A, Lezzi G, Verti B, Marzullo P, Cattani L . Safety and efficacy of therapy with botulinum toxin in obesity:A pilot study. *J. Gastroenterol.* 2005;40:833–835. doi: 10.1007/s00535-005-1669-x.
11. Junior AC, Savassi-Rocha PR, Coelho LG, Sposito MM, Albuquerque W, Diniz MT, Paixao Ade M, Garcia FD, Lasmar LF . Botulinum A toxin injected into the gastric wall

- for the treatment of class III obesity: A pilot study. *Obes.Surg.* 2006;16:335–343.doi: 10.1381/096089206776116408.
12. Topazian M, Camilleri M, De La Mora-Levy J, Enders FB, Foxx-Orenstein AE, Levy MJ, Nehra V, Talley NJ . Endoscopic ultrasound-guided gastric botulinum toxin injections in obese subjects: A pilot study. *Obes. Surg.* 2008;18:401–407. doi: 10.1007/s11695-008-9442-x.
13. Li L, Liu QS, Liu WH, Yang YS, Yan D, Peng LH, Li LY, Meng JY, Wang XD, Ke M . Treatment of obesity by endoscopic gastric intramural injection of botulinum toxin A: A randomized clinical trial. *Hepato-Gastroenterology.* 2012;59:2003–2007.Doi: 10.5754/hge11755.
14. Topazian M, Camilleri M, Enders FT, Clain JE, Gleeson FC, Levy MJ, Rajan E, Nehra V, Dierkhising RA, Collazo-Clavell ML, et al. Gastric antral injections of botulinum toxin delay gastric emptying but do not reduce body weight. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;11:45–50. doi: 10.1016/j.cgh.2012.09.029.
15. Mittermair R, Keller C, Geibel J . Intra-gastric injection of botulinum toxin A for the treatment of obesity. *Obes Surg.* 2007;17(6):732–6.
16. Neeraj, Pramod J, Singh S, Singh J. Role of free radicals and antioxidants in human health and disease. *Int J Curr Res Rev.* 2013;5(19):14-22.
17. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I . Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2004;114(12):1752-1761.
18. Ozata M, Mergen M, Oktenli C, Aydin A, Sanisoglu SY, Bolu E, Yilmaz MI, Sayal A, Isimer A, Ozdemir IC. Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. *Clin Biochem.* 2002;35(8):627-631.
19. Góth , Rass P, Páy A . Catalase enzyme mutations and their association with diseases. *Mol Diagn.* 2004;8: 141–149.
20. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Dairesi Başkanlığı Obezite Nedir? [İnternet]. [Erişim Tarihi : 19 Ekim 2019]. [Erişim Adresi] <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite/obezite-nedir.html>
21. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr.* 1956;4(1):20-34.
22. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Dairesi Başkanlığı Dünyada obezitenin görülme sıklığı [İnternet]. [Erişim Tarihi :

- 19 Ekim 2019]. [Erişim Adresi] <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/obezite/dunyada-obezitenin-gorulme-sikligi.html>
23. Guler SA, Yilmaz TU, Simsek T, Yirmibesoglu O, Kirnaz S, Utkan ZU, Canturk NZ. Obesity and bariatric surgery awareness in the Kocaeli province, a leading industrial city in Turkey. *Turk J Surg* 2018; 34(3):165-168.
24. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. June 3–5,1997. WHO/NUT/NCD/98.1, i–xv, 1–276. 1998
25. Stunkard AJ, Foch TT , Hrubec Z . A twin study of human obesity. *JAMA* 1986;256:51–54.
26. Stunkard AJ , Sorensen TI, Hanis C, et al. . An adoption study of human obesity. *N Engl J Med*.1986; 314:193–198
27. Maes HH, Neale MC, Eaves LJ . Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet* .1997; 27:325–351.
28. Ravussin E, Bogardus C. Energy balance and weight regulation: genetics versus environment. *Br J Nutr* .2000; 83(suppl 1):S17–S20.
29. Bouchard C, Tremblay A, Despres JP, et al. . The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med* .1990; 322:1477–1482
30. Bouchard C, Tremblay A . Genetic effects in human energy expenditure components. *Int J Obes* .1990; 14(suppl 1):49–55
31. De Macedo I, de Freitas J, Torres I . The Influence of Palatable Diets in Reward System Activation: A Mini Review. *Advances in pharmacological sciences*. 2016;2016:1-7.
32. Bray GA, Popkin BM. Dietary fat intake does affect obesity!. *Am J Clin Nutr* .1998; 68:1157–1173.
33. Daily dietary fat and total food-energy intakes: Third National Health and Nutrition Examination Survey Phase 1, 1988–91. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* .1994; 43:116–125.
34. Willett WC . Is dietary fat a major determinant of body fat? *Am J Clin Nutr* .1998; 67:556S–562S.
35. Rising R, Harper IT, Fontvielle AM, et al. . Determinants of total daily energy expenditure: variability in physical activity. *Am J Clin Nutr* .1994; 59:800–804.
36. Cordain L, Gotshall RW, Eaton SB, Eaton SB III. Physical activity, energy expenditure, and fitness: an evolutionary perspective. *Int J Sports Med* .1998; 19:328–335.
37. Eaton SB, Strassman BI, Nesse RM, et al. . Evolutionary health promotion. *Prev Med* .2002; 34:109–118.

38. National Center for Health Statistics. Healthy People 2000 Final Review. Library of Congress catalog card no. 76-641496 . Hyattsville, Md: Public Health Service.2001.
39. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, et al. . Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* .1997; 337:869-873.
40. Caspersen CJ, Pereira MA, Curran KM. Changes in physical activity patterns in the United States, by sex and cross-sectional age. *Med Sci Sports Exerc* .2000; 32:1601-1609.
41. Physical Activity and Health: A Report of the Surgeon General . Atlanta, Ga: US Dept of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion;1996.
42. Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* .2001; 280:E827-E847.
43. McCrory MA, Fuss PJ, Saltzman E, Roberts SB . Dietary determinants of energy intake and weight regulation in healthy adults. *J Nutr* .2000; 130:276S-279S.
44. Ak C . Bir adipositokin üyesi: Leptin. *SDÜ Tıp Fak Derg*. 2016;23(1):35-41.
45. Conde J, Scotece M, Gómez R, López V, Gómez-Reino J, Lago F, et al. . Adipokines: biofactors from white adipose tissue. A complex hub among inflammation, metabolism, and immunity. *Biofactors*. 2011;37(6):413-20.
46. Halaas J, Gajiwala K, Maffei M, Cohen S, Chait B, Rabinowitz D, et al. . Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*. 1995;269(5223):543-6.
47. Özen Ş, Özen G . Leptin hormonu: Egzersiz ve obezite ile ilişkisi. *e-Journal of New World Sciences Academy Sports Sciences*. 2011;6(2):114-27.
48. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. . Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* .1996; 334:292-295.
49. Racette SB, Kohrt WM, Landt M, Holloszy JO. Response of serum leptin concentrations to 7 d of energy restriction in centrally obese African Americans with impaired or diabetic glucose tolerance. *Am J Clin Nutr* .1997; 66:33-37.
50. Kolaczynski JW, Considine RV, Ohannesian J, et al. . Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans: a link with ketogenesis but not ketones themselves. *Diabetes* .1996; 45:1511-1515.
51. Levine J, Eberhardt N, Jensen M . Leptin Responses to Overfeeding: Relationship with Body Fat and Nonexercise Activity Thermogenesis 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999;84:2751-2754.

52. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, et al. Leptin: the tale of an obesity gene .
Diabetes .1996; 45:1455–1462.
53. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K . Ghrelin is a
growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999; 402:656-60.
54. Jeon TY, Lee S, Kim HH, Kim YJ, Son HC, Kim DH, Sim MS . Changes in plasma
ghrelin concentration immediately after gastrectomy in patients with early gastric cancer. J
Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:5392–6.
55. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS . A
preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans.
Diabetes 2001; 50(8):1714-9.
56. Overduin J, Frayo RS, Grill HJ, Kaplan JM, Cummings DE. Role of the duodenum and
macronutrient type in ghrelin regulation. Endocrinology 2005; 146:845-50
57. Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, Andrews ZB, Anker SD, Argente J, et al.
Ghrelin. Mol Metab 2015; 4:437-60.
58. Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Born J, Schultes B. A single night of sleep
deprivation increases ghrelin levels and feelings of hunger in normal-weight healthy men. J
Sleep Res 2008; 17(3):331-4.
59. Gundogan NU. The Story of A Nobel Prize, The 80th Anniversary of the Discovery of
Insulin. Baskent University Publication, 2001, Ankara, p: 5-55
60. Sanjeevi CB . One hundred years of Nobel Prize and Diabete Diabetologia
2001;44:9:37-38.
61. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL . Robbins Temel Patoloji, 7. Baskı, İstanbul, Nobel
Tıp Kitabevleri 2003;642.
62. David GG, Shoback D . Greenspan's Lange Temel ve Klinik Endokrinoloji, 8. Baskı,
İstanbul, Güneş Tıp Kitabevleri 2009;660-667.
63. Gürlek A . İnsülin Direncinde Genetik Faktörler. Klinik Endokrinoloji. İzmir, Meta
Basım 2001;49-53.
64. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insülin stimulated glucose uptake in healthy
individuals with normal glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab 1987;64:1169-73.
65. Solymoss BC, Bourassa MG, Lespérance J, Levesque S, Marcil M, Varga S, Campeau
L . Incidence and clinical characteristics of the metabolic syndrome in patients with
coronary arter disease. Coron Artery Dis 2003;14:207-12.
66. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR . Biyokimya Lipincott, 3. Baskı. İstanbul, Nobel
Tıp Kitapevleri 2007;340-345.

67. McGary JD . Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of the type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:7-18.
68. McMurray F, Patten DA, Harper ME . Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in Obesity-Recent Findings and Empirical Approaches. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24(11):2301-2310.
69. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M . Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* . 2006, 160;1-40.
70. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M TD, Mazur M, Telser J . Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem cell Biol.* 2007, 39;44-84.
71. Le Lay S, Simard G, Martinez MC, Andriantsitohaina R . Oxidative stress and metabolic pathologies: from an adipocentric point of view. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;908539:1-18.
72. Ayala A, Munoz MF, Arguelles S . Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;360438:1-31.
73. Miao L, Clair DKS . Regulation of superoxide dismutase genes: implications in disease, *Free Radic. Bio. Med.* 2009;47: 344- 356.
74. Ighodaro OM, Akinloye OA . First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine* 2018;54: 287–293.
75. Radi R, Turrens JF, Chang LY, Bush KM, Crapo JD, Freeman BA. Detection of catalase in rat heart mitochondria. *J Biol Chem.* 1991;266:22028–22034.
76. Chelikani P, Fita I, Loewen PC. Diversity of structures and properties among catalases. *Cell Mol Life Sci.* 2004;61: 192–208.
77. Kaya M, Çevik A. Hayvan deneylerinde planlanma ve model seçimi. *Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi.* 2011;1(2):36-9.
78. Tschöp M, Heiman M. Rodent obesity models: an overview. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes.* 2001;109(06):307-19.
79. Rosini T, da Silva A, de Moraes C. Diet-induced obesity: rodent model for the study of obesity-related disorders. *Revista da Associação Médica Brasileira (English Edition).* 2012;58(3):383-7.

80. Thibault L . Animal Models of Dietary-Induced Obesity. In: Conn Pe, editor. *Animal Models for the Study of Human Disease*. First edition ed: Academic Press; 2013. p. 277-303.
81. Hariri N, Thibault L. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutrition research reviews*. 2010;23(02):270-99.
82. Bake T. *Modelling and Mechanisms of Binge Eating and Diet-Induced Obesity* [Doctoral dissertation]: University of Aberdeen; 2014.
83. Sclafani A, Springer D. Dietary Obesity in Adult Rats: Similarities to Hypothalamic and Human Obesity Syndromes. *Physiology&Behavior*.1976;17(3):461-71.
84. Gomez-Smith M, Karthikeyan S, Jeffers M, Janik R, Thomason L, Stefanovic B, et al. . A physiological characterization of the Cafeteria diet model of metabolic syndrome in the rat. *Physiology & behavior*. 2016;167:382-91.
85. Martire S, Holmes N, Westbrook R, Morris MJ . Altered feeding patterns in rats exposed to a palatable cafeteria diet: increased snacking and its implications for development of obesity. *PLoS One*. 2013;8(4):e60407.
86. Reuter T . Diet-induced models for obesity and type 2 diabetes. *Drug discovery today: disease models*. 2007;4(1):3-8.
87. Van Dorsten B, Lindley EM, Cognitive and behavioral approaches in the treatment of obesity. *Med Clin North Am*. 2011 Sep. 95(5):971-88.
88. Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, Schoeller DA, Penev PD . Insufficient sleep undermines dietary efforts to reduce adiposity *Ann Intern Med*. 2010 Oct 5; 153(7): 435–441.
89. Heck AM, Yanovski JA, Calis KA Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy*. 2000; 20(3):270-9
90. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, Bays H, Shanahan WR . Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med*. 2010; 363(3):245-56
91. Fidler MC, Sanchez M; Raether B, Weissman NJ, Smith SR, Shanahan WR, Anderson CM . A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(10):3067-77
92. O'Neil PM, Smith SR; Weissman NJ, Fidler MC, Sanchez M, Zhang J, Raether B, Anderson CM . Shanahan WR Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity (Silver Spring)*. 2012; 20(7):1426-36

93. FDA News Release. FDA approves weight -management drug Saxenda [İnternet].[Erişim Tarihi:22Ekim2019]. ErişimAdresi: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427913.htm>.
94. Serretti A, Mandelli L . Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71(10):1259-72
95. Desilets AR, Dhakal-Karki S, Dunican . KC Role of metformin for weight management in patients without type 2 diabetes *Ann Pharmacother*. 2008; 42(6):817-26
96. Gadde KM, Xiong GL . Bupropion for weight reduction. *Expert Rev Neurother*. 2007; 7(1):17-24
97. Very low calorie diets. *Drug Ther Bull*. 2012; 50(5):54-7
98. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, Makris AP, Rosenbaum DL, Brill C, Stein RI, Mohammed BS, Miller B, Rader DJ, Zemel B, Wadden TA, Tenhave T, Newcomb CW, Klein S . Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010; 153 (3): 147-57 Very low calorie diets. *Drug Ther Bull*. 2012; 50(5):54-7
99. Kucukerdonmez O. Obezite Tedavisi (Bölüm 5), Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Çalışma Grubu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayını, 1. Baskı, ss 33-42, Ankara, 2014. ISB
100. Jakicic JM, Marcus BH;Lang W, Janney C 24-Month Effect of Exercise on Weight Loss in Overweight Women *Arch Intern Med*. 2008 Jul 28; 168(14): 1550–1560.
101. Goodpaster BH, Delany JP, Otto AD, Kuller L, Vockley J, South-Paul JE, Thomas SB, Brown J, McTigue K, Hames KC, Lang W, Jakicic JM . Effects of Diet and Physical Activity Interventions on Weight Loss and Cardiometabolic Risk Factors in Severely Obese Adults A Randomized Trial *JAMA*. 2010 Oct 27; 304(16): 1795–1802.
102. Rejeski WJ; Brubaker PH;Goff DC; Bearon LB; McClelland JW; Perri MG; Ambrosius WT Translating weight loss and physical activity programs into the community to preserve mobility in older, obese adults in poor cardiovascular health.*Arch Intern Med*. 2011; 171(10):880-6
103. Genco A, Brui T, Doldi SB, et al. BioEnterics intragastric balloon: the Italian experience with 2515 patients. *Obes Surg* 2005;15:1161-1164.
104. Brunickardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Lilian SK, Matthews JB, Pollock RE (2019). *Schwartz's Principles of Surgery*, 11th Edition. The McGraw-Hill Companies, Inc.

105. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011 . *Obes Surg.* 2013 Apr;23(4):427-36.
106. Moore P, Naumann M. *Handbook of Botulinum Toxin Treatment.* 2nd ed. Blackwell Science Ltd.USA 2003; 3-76, 343-59.
107. Gartlan MG, Hoffman HT. Crystalline preparation of botulinum toxin type A (Botox): Degradation in potency with storage. *Otolaryngol Head Neck Surg.*1993;108:135-40.
108. RCSB Protein Databank [Internet]. [Erişim Tarihi : 21 Ocak 2020]. [Erişim Adresi] <https://www.rcsb.org/structure/3BTA>
109. Simpson LL. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev* 1981;33(3):155-88.
110. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, Fine AD, Hauer J, Layton M, Lillibridge S, Osterholm MT, O'Toole T, Parker G, Perl TM, Russell PK, Swerdlow DL, Tonat K; Working Group on Civilian Biodefense. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 2001 Feb 28;285(8):1059-70.
111. Moore P, editor. *Handbook of botulinum toxin.* Oxford: Blackwell Science; 1995.
112. Anderson TJ, Rivest J, Stell R, Steiger MJ, Cohen H, Thompson PD, et al. Botulinum toxin treatment of spasmodic torticollis. *J R Soc Med.*1992;85:524–529.
113. Lepore V, Defazio G, Acquistapance P, Helpignano C, Powes L, Lambert P, et al. Botulinum A toxin for the so-called apraxia of lid opening. *Mov Disord.*1995;10:525–526.
114. Brin MF, Blitzer A, Steward C, Laryngeal dystonia (spasmodic dysphonia): observations of 901 patients and treatment with botulinum toxin. In: Fahn S, Marsden CD, DeLong MR, editors. *Advances in neurology. Dystonia.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. pp. 237–252.
115. Jitpimolmard S, Tiamkao S, Laopaiboon M. Long term results of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of hemifacial spasm: a report of 175 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*1998;64:751–757.
116. Boyd R, Graham HK. Botulinum toxin A in the management of children with cerebral palsy: indications and outcome. *Eur J Neurol.* 1997;4(suppl 2):S15–S22.
117. Kuo HC. *Urology.* 2005; 66(1):94-8 Clinical effects of suburothelial injection of botulinum A toxin on patients with nonneurogenic detrusor overactivity refractory to anticholinergics.

118. Maria G, Cassetta E, Gui D, Brisinda G, Bentivoglio AR, Albanese A. A comparison of botulinum toxin and saline for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med.*1998;338:217–220.
119. Cuillier C, Ducrotte P, Zerbib F, Metman EH, de Looze D, Guillemot F, et al. Achalasia: outcome of patients treated with intrasphincteric injection of botulinum toxin. *Gut.*1997;41:87–92.
120. Shelley WB, Talanin NY, Shelley ED. Botulinum toxin therapy for palmar hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol.*1998;38:227–229.
121. Bhatia KP, Münchau A, Brown P. Botulinum toxin is a useful treatment in extensive drooling of saliva. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*1999;67:697.
122. Glanzman RL, Gelb DJ, Drury I, Bromberg MB, Truong DD. Brachial plexopathy after botulinum toxin injections. *Neurology.*1990;40:1143.
123. Schnider P, Brichta A, Schmied M, Auff E. Gallbladder dysfunction induced by botulinum A toxin. *Lancet.*1993;342:811–2.
124. Latimer PR, Hodgkins PR, Vakalis, Butler RE, Evans AR, Zaki GA. Necrotising fasciitis as a complication of botulinum toxin treatment. *Eye.*1998;12:51–3.
125. Jankovic J, Schwartz K. Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. *Neurology* 1995;45(9):1743-6.
126. Ji J., Salapatek A.M.F., Lau H., Wang G., Gaisano H.Y., Diamant N.E. SNAP-25, a SNARE protein, inhibits two types of K channels in esophageal smooth muscle. *Gastroenterology.* 2002;122:994–1006. doi: 10.1053/gast.2002.32412
127. Grider J.R. Tachykinins as transmitters of ascending contractile component of the peristaltic reflex. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 1989;257:G709–G714.
128. Maggi C.A., Catalioto R.M., Criscuoli M., Cucchi P., Giuliani S., Lecci A., Lippi A., Meini S., Patacchini R., Renzetti A.R., et al. Tachykinin receptors and intestinal motility. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1997;75:696–703. doi: 10.1139/y97-067.
129. Keef K.D., Ward S.M., Stevens R.J., Frey B.W., Sanders K.M. Electrical and mechanical effects of acetylcholine and substance p in subregions of canine colon. *Am. J. Physiol.* 1992;262:G298–G307
130. Milenov K., Golenhofen K. Differentiated contractile responses of gastric smooth muscle to substance P. *Pflug. Arch.* 1983;397:29–34. doi: 10.1007/BF00585164.
131. Shao Y.F., Xie J.F., Ren Y.X., Wang C., Kong X.P., Zong X.J., Fan L.L., Hou Y.P. The Inhibitory Effect of Botulinum Toxin Type A on Rat Pyloric Smooth Muscle

- Contractile Response to Substance P in Vitro. *Toxins*. 2015;7:4143–4156. doi: 10.3390/toxins7104143.
132. Gui D, De Gaetano A, Spada PL, et al. Botulinum toxin injected in the gastric wall reduces body weight and food intake in rats. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(6):829–34.
133. Coskun H, Duran Y, Dilege E, et al. Effect on gastric emptying and weight reduction of botulinum toxin—a injection into the gastric antral layer: an experimental study in the obese rat model. *Obes Surg*. 2005;15(8):1137–43.
134. Gui D., Mingrone G., Valenza V., Spada P.L., Mutignani M., Runfola M., Scarfone A., Di Mugno M., Panunzi S. Effect of botulinum toxin antral injection on gastric emptying and weight reduction in obese patients: A pilot study. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2006;23:675–680. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02773.x.
135. Foschi D., Corsi F., Lazzaroni M., Sangaletti O., Riva P., La Tartara G., Bevilacqua M., Osio M., Alciati A., Bianchi Porro G., et al. Treatment of morbid obesity by intraparietogastric administration of botulinum toxin: A randomized, double-blind, controlled study. *Int. J. Obes*. 2007;31:707–712. doi: 10.1038/sj.ijo.0803451.
136. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. (2005) Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 28(5): 1092–100.
137. Kesty NC, Roth JD, Maggs D. (2008) Hormone-based therapies in the regulation of fuel metabolism and body weight. *Expert Opin Biol Ther*. 8(11): 1733-47.

8. EKLER

EK-1: Tez Çalışması Orijinallik Raporu

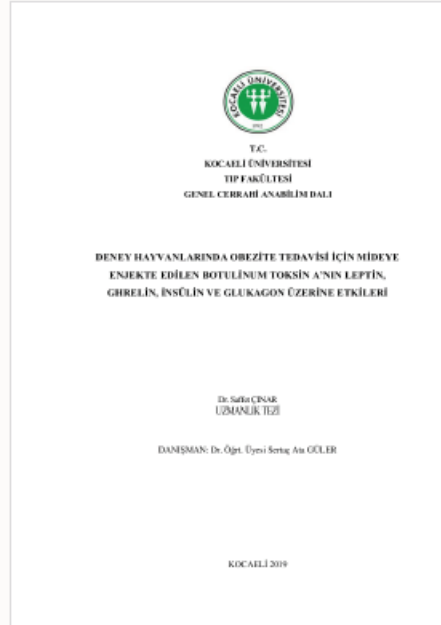


Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Saffet Çınar
Ödev başlığı: Saffet Çınar Uzmanlık Tezi
Gönderi Başlığı: Uzmanlık Tezi
Dosya adı: Tez.docx
Dosya boyutu: 2.51M
Sayfa sayısı: 70
Kelime sayısı: 11,675
Karakter sayısı: 78,361
Gönderim Tarihi: 02-Şub-2020 01:39PM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1249996495



Uzmanlık Tezi

ORIJINALLIK RAPORU

% 10	% 6	% 3	% 7
BENZERLIK ENDEKSI	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
2	dent.ege.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	www.kahramanmarasbarosu.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	Submitted to Okan Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
5	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
6	obezitesizyasamblog.wordpress.com İnternet Kaynağı	<% 1

