

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**DİYET YAPAN OBEZ BİREYLERDE LEPTİN, GHRELİN,
NESFATİN1 VE OBESTATİN BİYOKİMYASAL
PARAMETRELERİ İLE KİLO VERME ARASINDAKİ İLİŞKİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Hayrettin KARA

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Adnan Adil HİŞMİOĞULLARI

Bu araştırma; Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
2013/31 nolu proje ile desteklenmiştir.

BALIKESİR-2014



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TEZ KABUL VE ONAY

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan
“Diyet yapan obez bireylerde leptin, ghrelin, nesfatin1 ve obestatin biyokimyasal parametreleri
ile kilo verme arasındaki ilişki”
başlıklı tez çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 02 /07 / 2014

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Özlem YAVUZ
Balıkesir Üniversitesi
Başkan

Doç. Dr. Adnan Adil Hişmioğulları
Balıkesir Üniversitesi
Üye

Yrd. Doç. Dr. Hüseyin KURT
Balıkesir Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Doktora / Yüksek Lisans Tezi, Enstitü Yönetim Kurulunun
16.../07.../2014 tarih ve 20.14/15 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Şahver Ege HIŞMİOĞULLARI
Enstitü Müdürü Vekili

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlamasından ve yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim. 12.06.2014.

Hayrettin KARA

TEŐEKKÜR

Bana yüksek lisans yapma olanağı sağlayan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr.Özlem YAVUZ'a, tez çalışmam sırasında bana rehberlik eden ve her türlü desteğini esirgemeyen danıŐman hocam Sayın Doç.Dr.Adnan Adil HIŞMİOĞULLARI'na, tezin yürütülmesinde katkılarından dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Sayın Yrd.Doç.Dr.Hüseyin KURT'a, Sayın AraŐ.Gör.Burcu CANER'e, meslektaŐım Diyetisyen Nurgül GÖKBULUT'a, tüm Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı çalıŐanlarına ve tüm katılımcılara teŐekkürlerimi sunarım. Beni her zaman özveriyle destekleyen sevgili eŐime ve aileme minnettarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Obezite	3
2.1.1. Tanımı	3
2.1.2. Etiyolojisi	3
2.2. Enerji Metabolizması	4
2.3. Leptin ve Etkileri	5
2.3.1. Keşfi	5
2.3.2. Etki Mekanizması	6
2.3.3. Leptin-Obezite İlişkisi	7
2.4. Ghrelin ve Etkileri	8
2.4.1. Keşfi	8
2.4.2. Etki Mekanizması	9
2.4.3. Ghrelin-Büyüme Hormonu (GH) İlişkisi	10
2.4.4. Ghrelin-Obezite İlişkisi	11
2.5. Obestatin ve Etkileri	12
2.5.1. Keşfi	12
2.5.2. Etki Mekanizması	13
2.5.3. Obestatin-Obezite İlişkisi	13
2.5.4. Obestatin-Diyabet İlişkisi	14
2.6. Nesfatin1 ve Etkileri	15
2.6.1. Keşfi	15

2.6.2. Etki Mekanizması	16
2.6.3. Nesfatin1-Obezite İlişkisi	16
2.6.4. Nesfatin1-Diyabet İlişkisi	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Denek Seçimi	19
3.2. Antropometrik Ölçümlerin Alınması	20
3.3. Diyet Programının İçeriği ve Uygulanması	20
3.4. Kan Örneklerinin Toplanması	21
3.5. Kan Analizleri	21
3.5.1. Serum Leptin Düzeylerinin Ölçümü	21
3.5.2. Serum Ghrelin Düzeylerinin Ölçümü	21
3.5.3. Serum Obestatin Düzeylerinin Ölçümü	22
3.5.4. Serum Nesfatin1 Düzeylerinin Ölçümü	22
3.6. Verilerin Değerlendirilmesi	22
4. BULGULAR	23
4.1. Başlangıç Yaş ve Antropometrik Ölçüm Değerleri	23
4.2. Yaş ve Beden Kütle İndeksi (BKI) Dağılımları	24
4.3. Ortalama Vücut Ağırlığı ve BKI Değerleri	25
4.4. Ortalama Bel Çevresi ve Kalça Çevresi Değerleri	26
4.5. Serum Leptin Sonuçları	27
4.6. Serum Ghrelin Sonuçları	27
4.7. Serum Obestatin Sonuçları	28
4.8. Serum Nesfatin1 Sonuçları	29
4.9. Antropometrik Ölçümler ve Biyokimyasal Parametreler	30
4.10. Leptin ve BKI Arasındaki İlişki	31
4.11. Ghrelin ve Bel/Kalça Oranı Arasındaki İlişki	32
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	40
KAYNAKLAR	41

EKLER	48
EK-1. HASTA BİLGİ FORMU	48
EK-2. ETİK KURUL RAPORU	49
EK-3. ÖZGEÇMİŞ	52

ÖZET

Diyet Yapan Obez Bireylerde Leptin, Ghrelin, Nesfatin1 ve Obestatin Biyokimyasal Parametreleri ile Kilo Verme Arasındaki İlişki

Bu çalışmanın amacı; obez bireylerde, kilo kazanımı ve kaybı üzerine etkili oldukları düşünülen leptin, ghrelin, obestatin ve nesfatin1 hormonlarının serum seviyelerinin, kilo kaybı ile ilişkisini ortaya koymaktır.

Çalışmaya, yaşları 25-65 arasında değişen, sigara-alkol kullanmayan, düzenli olarak spor yapmayan, diyabet veya metabolik sendrom tanısı almamış, obez 30 kadın birey katıldı. Zayıflama amacıyla diyet programı verilerek 3-6 ay takip edilen katılımcılar, kilo veremeyen (n:14) ve kilo veren (n:16) olarak 2 grupta incelendi. Çalışma başlangıcında ve sonunda, bireylerden antropometrik ölçüleriyle birlikte serum leptin, ghrelin, obestatin, nesfatin1 seviyeleri için 8 saatlik açlığı takiben, sabah kan örnekleri alındı. ELISA test kiti kullanılarak saptanan bulgular, istatistiksel olarak değerlendirildi.

Serum leptin seviyelerinde, kilo veremeyen grupta değişiklik görülmezken, kilo veren grupta anlamlı azalma görüldü ($p<0.001$). Serum ghrelin seviyeleri, kilo veremeyen grupta anlamlı azalırken ($p<0.05$), kilo veren gruptaki azalma anlamlı bulunmadı. Serum obestatin ve nesfatin1 seviyelerinde ise hem kilo veren, hem de kilo veremeyen grupta anlamlı değişiklik görülmedi ($p>0.05$). Leptin ile bel çevresi, kalça çevresi ve BKİ(Beden Kitle İndeksi) arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ($p<0.05$). Ghrelin ile bel çevresi ve bel/kalça oranı arasında, negatif korelasyon tespit edildi ($p<0.05$). Obestatin ve nesfatin1 ile BKİ ve bel çevresi arasında ilişki bulunmadı.

Sonuç olarak; leptin seviyeleri, kilo kaybıyla azalmaktayken ghrelin seviyeleri, kilo değişimlerinden bağımsız olarak değişkenlik göstermektedir. Buna karşılık, obestatin ve nesfatin1 düzeyleri, kilo kaybından etkilenmemektedir. Dolayısıyla büyük kısmı adipoz dokudan salınan leptin hormonu, kilo kaybından anlamlı olarak etkilenirken, diğerleri etkilenmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Ghrelin, leptin, nesfatin1, obestatin, obezite.

ABSTRACT

The Relationship Between Weight Loss and Levels of Leptin, Ghrelin, Nesfatin1 and Obestatin Biochemical Parameters in Obese Individuals With Diet

The aim of the study is to reveal the relationship between serum levels of leptin, ghrelin, obestatin, nesfatin1 that are thought to be effective on weight loss-gain and weight loss in obese individuals.

30 of obese women, aged between 25 to 65 who do not exercise regularly, do not use cigarette-alcohol and not diagnosed with diabetes or metabolic syndrome were attended to this study. The diet programmes were given to the participants and followed up for 3-6 months, then, they were separated into 2 groups as 'not lose weight (n:14)' and 'lost weight (n:16)'. At the beginning and end of the study, the blood samples were taken 8 hour fasting following morning in order to evaluate the serum levels of leptin, ghrelin, obestatin, nesfatin1 with anthropometric measurements. The data were determined by using ELISA test kits and then statistically evaluated.

Serum leptin levels, which did not change in the group who 'not lose weight', however, there is a significant reduction in the group 'lost weight' ($p < 0.001$). Serum ghrelin levels decreased significantly in the group 'not lose weight' ($p < 0.05$), but the reduction in the group of 'lost weight' was not significant. The significant changes were not seen concerning the serum levels of obestatin and nesfatin1 in both groups ($p > 0.05$). The positive correlation was observed between leptin and waist circumference, hip circumference, BMI ($p < 0.05$). On the other hand, there was a negative correlation between ghrelin and waist circumference, the ratio of waist/hip ($p < 0.05$). No relation was found between obestatin, nesfatin1 and BMI, waist circumference.

As a result, while the levels of leptin decreased with weight losses, the levels of ghrelin were not depend on weight losses. In contrast, the levels of obestatin and nesfatin1 were not affected by weight losses. Therefore, leptin hormone that mostly released by adipose tissue, significantly affected by weight losses, however, the others not.

Key Words: Leptin, ghrelin, obesity, obestatin, nesfatin1.

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

pg	: Pikogram
ng	: Nanogram
mmol	: Milimol
AN	: Anoreksiya Nervoza
AMPK	: AMP-Aktive edilmiş Protein Kinaz
AGRP	: Agouti-İlişkili Protein
ARC	: Arkuat Nükleus
BKI	: Beden Kitle İndeksi
BMH	: Bazal Metabolizma Hızı
CRF	: Kortikotropin Salgılatıcı Faktör
DM	: Diabetes Mellitus
ELISA	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
GH	: Büyüme Hormonu
GHRH	: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
GHS-R	: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Reseptör
GIS	: Gastro-İntestinal Sistem
GOAT	: Ghrelin O-Açıl Transferaz
GPCR	: G-Protein Kenetli Reseptör
JAK-2	: Stoplazmik Protein Kinaz
MCT	: Orta Zincirli Yağ Asidi
METs	: Metabolik Sendrom
MSH	: Melanin Konsantr Edici Hormon
NPY	: Nöropeptit Y
NUKB2	: Nukleobindin2
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
POMC	: Pro opimelanokortin
PVN	: Paraventriküler Nükleus
STAT	: Sinyal Aktarıcı ve Transkripsiyon Aktive Edici
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
WHO/DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 4.1. Çalışmaya katılan bireylerin yaş dağılımları.....	24
Şekil 4.2. Çalışmaya katılan bireylerin BKİ (kg/m ²) dağılımları.....	24
Şekil 4.3. Bireylerin vücut ağırlığı (kg) ve BKİ (kg/m ²) ortalama değerleri.....	25
Şekil 4.4. Bireylerin bel çevresi (cm) ve kalça çevresi (cm) ortalama değerleri....	26
Şekil 4.5. Bireylerin ortalama serum leptin (ng/ml) değerleri.....	27
Şekil 4.6. Bireylerin ortalama serum ghrelin (pg/ml) değerleri.....	28
Şekil 4.7. Bireylerin ortalama serum obestatin (ng/ml) değerleri.....	29
Şekil 4.8. Bireylerin ortalama serum nesfatin1 (mmol/L) değerleri.....	30
Şekil 4.9. BKİ (kg/m ²) ile leptin (ng/ml) değerleri arasındaki ilişki.....	32
Şekil 4.10. Bel/Kalça Oranı ile ghrelin (pg/ml) değerleri arasındaki ilişki.....	33

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 4.1. Çalışmaya katılan bireylerin yaş ve antropometrik ölçüm değerleri...	23
Tablo 4.2. Çalışma başlangıcındaki ve sonundaki antropometrik ölçümler ve biyokimyasal değerler.....	31

1. GİRİŞ

Son yıllarda, tüm Dünyada obezite (şişmanlık) görülme sıklığı, giderek artmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar; yaş, cinsiyet gibi demografik faktörler ile eğitim düzeyi, medeni durum gibi sosyo-kültürel faktörlerin yanında, biyolojik faktörlerin ve beslenme alışkanlıklarının, sigara ve alkol tüketimi ile fiziksel aktivite azlığı gibi yaşam biçimi faktörlerinin de obeziteden sorumlu olduğunu göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ, WHO) verilerine göre; 2010 yılında, yaklaşık 400 milyon olan obez birey sayısının, 2015 yılında, 700 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir.

Sağlığı bozacak ölçüde, vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi olarak tanımlanan obezite, birçok ekzojen etmeden kaynaklandığı gibi çeşitli endojen etmenlerden de köken aldığı bazı çalışmalarla ortaya konulmuştur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda; leptin, ghrelin, obestatin ve nesfatin1 gibi hormonların, yağ doku birikimi ve iştah mekanizması üzerinde önemli rol oynadıklarını bildirilmiştir (Alphan, 2008).

Adipozit kaynaklı bir hormon olan leptin, beslenme ve enerji homeostazında önemli bir rol oynamaktadır. Leptin, yapısal olarak sitokinlere olan benzerlikleri nedeniyle, sitokin sınıfında da yer alabilmektedir. Leptin eksikliği veya leptine direnç durumları; insanlarda obezite, diyabet ve infertilite ile sonuçlanmaktadır (Hekimoğlu, 2006).

Ghrelin, öncelikli olarak midedeki endokrin X (A) hücreleri tarafından salgılanan, polipeptit yapıda bir hormondur. Ghrelin; büyüme hormonunun salınımı, enerji dengesi, besin alımı ve vücut ağırlığının ayarlanmasında görev alır. Mideden salgılanan ghrelin, kan-beyin bariyerini aktif transportla aşarak iştahı etkilemektedir.

Açlık durumunda artan ghrelin, tokluk durumunda azalmaktadır (İlhan ve Erdost, 2009).

Obestatin, ghrelin hormonu ile aynı gen tarafından kodlanmakta olup, kilo alımını baskıladığı, gastrik motiliteyi yavaşlattığı bildirilmiştir. Obestatinin keşfi henüz yeni olup, insan ve sıçanların mide, ince bağırsak, hipotalamus ve hipofiz gibi dokularında hormonun sentezlendiği gösterilmiştir. Keşfedildiği ilk yıllarda ghrelince zıt çalışan bir hormon olduğu ileri sürülmüş; daha sonraları, konuyla ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Obestatin, uzun süreçte etkisinde değişiklik gösteren bir hormondur (Ren ve ark., 2009).

Yeni tokluk faktörü olan nesfatin1, besin alımını ve vücut ağırlığını azalttığı ortaya koyulmuştur. Yapılan bazı çalışmalarda, nesfatin1'in, beynin yeme davranışı ile ilgili kısımlarında daha çok bulunduğu açıklanmıştır. Ancak ratlara yapılan ekzojen nesfatin1 uygulamaları ile insanlarda yapılan serum nesfatin1 araştırmaları arasında, çelişkiler vardır (Stengel ve ark., 2013).

Bu çalışmanın amacı; obez bireylerde, bireye özgü diyet programlarının varlığında, kilo değişimleriyle beraber leptin, ghrelin, obestatin ve nesfatin1 parametrelerini araştırmaktır. Bunun çalışma sonucunda; diyetle gerçekleşecek olan vücut ağırlığı değişimlerinin, bu parametrelerin düzeyleriyle olan ilişkileri incelenmiş olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

2.1.1. Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ, WHO) göre; obezite, vücutta aşırı veya anormal yağ birikmesi olarak tanımlanır. Kalp-damar hastalıkları, diyabet, kanser gibi hastalıkların temel nedenlerinden birisi olarak kabul edilir. Obezite; aşırı enerji tüketimi, yetersiz fiziksel aktivite veya her ikisinin neden olduğu uzun süreli enerji dengesizliği ile kişinin genleri ve çevresel faktörlerle etkileşimleri sonucu olarak gelişen kronik bir durumdur. Obezite, sedanter yaşam tarzı ve aşırı besin alımını destekleyen sosyo-kültürel çevrede gelişir (Alphan, 2008).

Erişkin vücut kitlesinin erkeklerde %15-18'ini, kadınlarda ise %20-25'ini yağ dokusu oluşturmaktadır. Yağ oranı erkeklerde, vücut kitlesinin %25'ini, kadınlarda %30'unu aşarsa obeziteden söz edilir. Obezite ölçümü çeşitli yöntemlerle yapılabilir. Bu yöntemler; BKİ (Beden Kitle İndeksi) ölçümü, vücut empedans ölçümü, deri kıvrım kalınlık ölçümü, bel-kalça çevresi ölçümü, indirekt vücut dansite ölçümü, direkt vücut dansite ölçümü olarak sıralanabilir. Klinik uygulamada en pratik olanı; BKİ ve bel-kalça çevresi ölçümüdür. BKİ, metrekareye düşen ağırlık anlamına gelir ve bireyin boy uzunluğuna göre ağırlığını verir. Eğer bireyin BKİ değeri 30 kg/m²'den büyükse 'obez' olarak nitelendirilir. Bel/kalça oranı erkeklerde 1, kadınlarda ise 0,8'in üzerinde olması, obeziteye bağlı kronik hastalıkların göstergesi olarak kabul edilir (Pekcan, 2008).

2.1.2. Etiyolojisi

Obezite, enerji alımı ile kullanım arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıksa da, obezitenin genetik olduğu yıllarca bilinen bir gerçektir. Genetikten bağımsız

olarak enerji alımının artması ve hareketin azalması, obezite gelişimini artırır. Obezitenin oluşumundaki etiyolojik faktörler; enerji dengesizliği, genetik faktörler, çevresel etmenler olarak sınıflandırılabilir. Enerji dengesinin düzenlenmesi ve genetik faktörler, obezite oluşumunda etkili endojen etmenlerdir. Çevresel faktörler ise obezite oluşumunda ekzojen etmenler olarak gösterilebilir (Alphan, 2008).

2.2. Enerji Metabolizması

Enerji metabolizmasının düzenlenmesi ile substrat metabolizması, çok karmaşıktır. Bunda pek çok fizyolojik sistemin, nöral ve biyokimyasal yolların rolü olduğu bilinmektedir. Enerji metabolizmasının kontrolünde hipotalamus, santral bölgedir. Hipotalamus, genetik etkiyle belirlenen vücut şeklini, belli sınırlar içinde korumaya çalışır, bu bir koruma noktasıdır. Bu sebeple, bazı aileler obez, bazıları ise zayıftır. Hatta zayıf aile fertlerinde aşırı yemek yemeye rağmen obez olamama, bazı obez ailelerde ise az yemek yemeye rağmen kilo verememe gözlenebilir. Ancak koruma noktası, değişmez bir ayar değildir, zorlamayla değiştirilebilir. Örneğin; farklı çevrelerde yaşayan tek yumurta ikizlerinin farklı kiloda olabilmesi, çevresel etkiyle set-pointin değişmesindedir (Kabalak, 2001).

Hipotalamusta; ventrolateral bölgede beslenme alanı, ventromedial bölgede ise tokluk alanı vardır. Bu iki alan, birbiriyle bağlantılı çalıştığı gibi bir üst alan, bu iki alanı kontrol eder. Bu şekilde, vücut enerji dengesi kurulur. Bu ilişki bozulduğunda ise obezite oluşabileceği gibi, tersine aşırı zayıflama da gözlenebilir. Hipotalamusta iştahı kontrol eden temel peptit, nöropeptit-Y (NPY)'dir. Arkuat nükleus (ARC)'ta sentez edilip salgılanan NPY, iştahı açar ve besin alımını uyarır. NPY'nin baskılanması ise iştahı azaltıp besin alımını düşürür. Birçok madde, NPY üzerinden beslenmeyi uyarır veya baskılar. NPY'nin yanı sıra AGRP (Agouti-ilişkili protein) de aynı bölgede iştah engelleyici olan melanokortin-4 reseptörünü inhibe ederek iştahı açar, besin alımını artırır (Kabalak, 2001; Korner ve Leibel, 2003).

Vücut ağırlık denetiminde, çoğunlukla hipotalamus üzerinden etki eden ya da doğrudan da etki gösterebilen birçok protein yapılı hormon bulunmaktadır. Bu hormonlar, kısa süreli veya uzun süreli etki göstermelerine göre, 2 gruba ayrılabilirler: Ağırlığın kısa süreli düzenleyicileri olarak başlıca ghrelin (iştah açıcı),

nesfatin1 (iştah baskılayıcı), kolesistokinin (iştah ve enerji alımı baskılayıcı) örnek gösterilebilir. Ağırlığın uzun süreli düzenleyicileri olarak ise iştah açıcılar; NPY, AGRP; iştah baskılayıcılara da insülin, leptin, obestatin, pro opimelanokortin (POMC), melanokortin-4 reseptörü örnek gösterilebilir. Son yıllarda keşfedilmiş olan leptin, ghrelin, obestatin, nesfatin1 gibi kilo alımı ve kaybı üzerine etki gösteren hormonlarla ilgili yapılan araştırmalar, ilgi uyandırmaktadır (Schwartz ve ark., 1999; Alphan, 2008).

2.3. Leptin ve Etkileri

2.3.1. Keşfi

Leptin, ilk olarak 1994 yılında, Zhang ve arkadaşları tarafından, 167 amino asitlik protein yapılı, adipöz dokudan hipotalamusa geri bildirim (feedback) etki ile doygunluk hissi veren anti-obezite hormonu olarak tanımlanmıştır (Zhang ve ark., 1994). Vücutta başlıca adipöz dokudan salgılanan leptin, kanda serbest ya da proteine bağlı olarak bulunur. Dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakika olan leptinin aktif formu, serbest olan formudur. Serumdaki leptin düzeyleri, gün içerisinde değişiklik gösterir. Öğleden sonra en düşük seviyesine gelen leptin, akşama doğru yükselerek gece yarısı pik yapar ve sabah saatlerinde de en alt seviyelerine iner (Aslan ve ark., 2004).

Başlıca adipöz dokudan üretilen leptin hormonu, negatif geri bildirim yoluyla yağ dokusunu etkiler. Serbest dolaşımdaki serum leptin konsantrasyonu ile vücut yağ dokuları arasında, pozitif korelasyon vardır. Leptinin ana belirleyicisi vücut yağ dokusu olsa da insülin, glukokortikoidler ve prolaktin, leptin sentezini artırırken; tiroid hormonları, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruz kalma, katekolaminler ve egzersiz, leptin üzerinde kısıtlayıcı etki gösterirler. Leptin veya leptin reseptörlerinin oluşumdaki genetik mutasyon obeziteye yol açtığı gibi leptin rezistansı da (direnci) obeziteye yol açar. Kadınlarda, erkeklere oranla yağ kitlesinin fazla olması sebebiyle, erkeklere göre serum leptin düzeyi de yüksektir (Oswal ve Yeo, 2010; Aslan ve ark., 2004).

2.3.2. Etki Mekanizması

Leptin, metabolik etkilerini, santral sinir sistemi ve periferik dokularda bulunan kendine özgü reseptörleri sayesinde gerçekleştirir (Friedman, 2002). Leptin eksikliği ve leptin reseptör eksikliği benzer gibi görülse de yapılan çalışmalarda leptin reseptör eksikliğinin daha konjenital olduğu ortaya koyulmuştur (Farooqi ve ark., 2007). Leptin reseptör eksikliği leptin eksikliğinden daha yaygındır ve erken yaştaki obezitenin en az %3'ünden sorumludur. Leptin reseptörleri, sitokin reseptörlerine benzerlik gösteren hücre membranı üzerinde, köprü şeklinde kurulmuş protein yapısından oluşur. Leptin reseptörlerinin ObRa, ObRb, ObRc, ObRe, ObRf olmak üzere 5 farklı tipi vardır. En önemli ve en uzun formu, ObRb formudur. ObRa ve ObRc formları, leptinin kan-beyin bariyerini geçmesine yardımcı olurlar. Bu reseptörlerin eksikliğinde, leptin transportu önemli derecede zarar görür (Calabro ve ark., 2007).

Leptin rezistansı, obez bireylerin çoğunda görülen leptin etkisiyle çelişen bir durumdur. Leptin rezistansı: i) Leptinin kan beyin bariyerinden geçişinin bozulması ve ii) Leptin reseptör bozulması olarak sınıflandırılabilir. Leptin rezistansı sonucu daha fazla leptin gereksinimi karşılığında daha fazla yağ birikmesi gibi kötü bir döngü başlayabilir. 16 kDA molekül ağırlığında olan leptinin kan beyin bariyerini geçmesi kolay değildir. Uzun süre açlıktan sonra ortaya çıkan triaçilgliseroller, leptinin kan beyin bariyerinden geçişini inhibe ederler (Oswal ve Yeo, 2010).

Hipotalamusta yer alan ARC, leptin sinyalleri için birincil merkezdir. Bu merkezde iki nöron sınıfı yer alır: i) POMC, kokain, amfetamin ki bunlar yiyecek alımını inhibe eder, ii) NPY, AGRP ki bunlar da iştahı açarak yemek alımını düzenler. Leptin reseptörleri, bu kısımlarda yerleşik halde bulunur. Leptin reseptörünün sinyal transdüksiyonunda *stoplazmik protein kinaz* (JAK-2) ile sinyal aktarıcı ve transkripsiyon aktive edici (STAT) gibi protein yapılı maddeler rol alır. Reseptörün (Ob-Rb) hücre içi uzantısı, sinyalin başlamasına direkt olarak katılır. Leptin reseptöre bağlanınca, reseptörün hücre içi uzantısının JAK-2 tarafından fosforlanarak STAT proteinlerin ilgisini çeker. Daha sonra reseptörün fosforlanmış iç kısmı, STAT proteini ile birleşip hücre duvarından ayrılarak nükleusa girer. Bu yapı

nükleusta hedef genlerin transkripsiyonunu başlatır (Myers ve ark., 2010; Büyükokuroğlu ve ark., 1999; Pospiech, 2010).

2.3.3. Leptin-Obezite İlişkisi

Yapılan çalışmalar sonucunda enerji harcamasını artıran ve iştahı azaltan leptin hormonunun serum düzeyleri incelendiğinde obezlerde normal bireylere göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun obez bireylerde leptine karşı hipotalamik reseptörlerde gelişen duyarsızlığa ya da leptinin kan beyin bariyerini geçişinde problem olduğuna inanılmaktadır. Bu duruma paralel olarak yapılan çalışmalarda obez kadın ve erkeklerde leptin düzeyi ile BKİ arasında pozitif bir ilişki bulunurken normal vücut ağırlığına sahip bireylerde bu ilişki gözlenmemiştir (Özen ve Özen, 2011; Özçam, 2009).

Söylemez ve ark. (2009); 87 birey üzerinde yaptığı çalışmada, bireyleri normal kilolu, fazla kilolu ve obez olarak 3 grupta incelemiş; vücut ağırlığı ile serum leptin düzeyleri, total oksidan seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Ancak bu çalışmada, insülin direncinin değerlendirilememesi, hastaların diyet açısından takip edilememesi, eksiklik olarak göze çarpmaktadır. Bu duruma ek olarak, 32 normal kilolu ve 68 obez birey üzerinde yapılan çalışmada, vücut ağırlığı ile serum insülin ve leptin değerlerinin pozitif bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca insülin direnci pozitif olan bireylerin serum leptin değerleri, insülin direnci negatif olan grupla karşılaştırıldığında, serum leptin düzeylerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu durum, hiperinsülineminin serum leptin düzeylerini etkilemediği yönünde açıklanmıştır (Yiğitbaşı ve ark., 2010). Yapılan diğer araştırmalarda, serum insülin düzeyinin veya insülin direncinin, serum leptin düzeyini etkilemediği ancak leptinin insülin sekresyonunu inhibe edici etkileri olduğuna dair çalışmalar yer almaktadır. Leptinin insülin benzeri çalıştığı ve kas dokusu başta olmak üzere, glukoz kullanımını artırdığı da düşünülmektedir (Frühbeck ve Salvador, 2000).

Obez bireylerde, diyetin yanı sıra egzersizin de serum leptin üzerinde etkileri olduğunu savunan araştırmalar vardır. Uzun süre diyet ve egzersizde yapılan değişikliğin, leptin düzeyine etkisini belirlemek amacıyla; 186 erkek, diyet, egzersiz, ikisi birlikte ve kontrol olmak üzere gruplandırılmış ve serum leptin düzeyleri

ölçülmüştür. Besin alımının azalması ve fiziksel aktivitenin artırılmasıyla plazma leptin düzeyi ve vücut yağ kitlesinde azalma olmuştur. Uzun süre düşük enerjili diyet alımı ve fiziksel aktivitelerin artmasının yağ kütlesinde beklenen değişimin ötesinde leptin düzeyini azalttığı sonucuna varılmıştır. Yapılan başka çalışmalarda akut egzersizlerin yerine kronik egzersizlerin vücut yağ kütlesinde azalma sebebiyle serum leptin düzeylerinin düştüğü öne sürülmüştür (Üçok ve Gökbel, 2004; Reseland ve ark., 2001).

Erken yaşta beslenme farklılıklarının serum leptin düzeyleri üzerinde etkili olduğunu ortaya koyan çalışmalar da bulunmaktadır. Daha erken anne sütüne ek olarak formula ile beslenen bebeklerde sadece anne sütü alanlara göre serum leptin düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür. Bebeklikte aşırı besin alımının ileri yaşlarda obezite riskini artırdığı bildirilmektedir. Obezitenin leptin konsantrasyonu ile ilintili olduğu düşünülerek bebekliklerinde erken doğumlu olup zenginleştirilmiş mama ya da anne sütüyle beslenmiş olan 13-16 yaş ergenlerin leptin konsantrasyonları saptanmıştır. Bebekliklerinde zenginleştirilmiş mama ile beslenmiş olan ergenlerde leptinin yağ kitlesine oranı, anne sütüyle beslenenlerden daha yüksek bulunurken, anne sütüyle beslenmiş olanlarda ergenlik döneminde leptin konsantrasyonunun yağ kitlesine oranı düşük bulunmuştur. Bu duruma ek olarak yüksek serum leptin düzeyi ve leptin rezistansının erken dönem obezitenin önemli sebeplerinden olduğunu savunan çalışmalar da yer almaktadır. Sonuç olarak bebeklikteki beslenmenin ileri yaşlardaki obeziteye etkisinin leptin ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Oswal ve Yeo, 2010; Lönnerdal ve Havel, 2000; Singhal ve ark., 2002).

2.4. Ghrelin ve Etkileri

2.4.1. Keşfi

1999 yılında, Japon biliminsanları tarafından keşfedilen ghrelin, başlıca mide fundusundan olmak üzere hipotalamus, hipofiz, tükürük bezi, tiroid bezi, ince bağırsak, böbrek, kalp, pankreas, akciğer, plenta, gonadlar, immun sistem, meme gibi doku ve organlardan da salınan 28 amino asitlik lipopeptid yapıda bir

hormondur. Gelişim anlamına gelen 'grow' sözcüğünün kökü olan 'ghre' ile salgılatma anlamına gelen 'relın' sözcükleri birleştirilerek 'ghrelın' ismi türetilmiştir. 2006 yılında 'ghrelın appetit hormon' ifadesinin kısaltması olarak 'GAH' ifadesi kullanılmaya başlanmıştır (Aydın, 2007; Kojima, 2008).

Yarılanma ömrü 15-20 dakika olan ghrelın, vücutta açıl ve de-açıl olarak 2 formda bulunur. Ghrelının N-terminal ucundan üçüncü amino asit olan 'serin'e 8 karbonlu bir yağ asidi bağlıdır. Bağlı olan bu yağ asidi, oktanil grup olarak adlandırılır ve ghrelının aktif (açıl-ghrelın) olabilmesi için gereklidir. Bu durumda oktanil grup bağlı olmayan ghrelın, 'deaçile-ghrelın'dır. Sirkülasyondaki ghrelının büyük kısmını, de-açile ghrelın oluşturur. Ghrelın, bu özelliği ile bir yağ asidi tarafından aktive edilen tek hormondur. De-açile ghrelına yağ asidi molekülü bağlanarak, ghrelına hidrofobik özellik kazandırır. Bu özellik sayesinde, ghrelının hipotalamus ve hipofize geçişine imkân sağlanmış olur. Ghrelının öncül molekülü 117 amino asitli 'proghrelın'dır. Proghrelın, aynı zamanda 'obestatin' hormonunun da öncülüdür (Aydın, 2007; Bilgin, 2006; Achike ve ark., 2011; Gutierrez-Grobe ve ark., 2010).

2.4.2. Etki Mekanizması

Ghrelın reseptörü, iki farklı mRNA tarafından kodlanan, 7 transmembran alana sahip, GPCR (G-protein bağlayan reseptör) ailesinin tipik bir üyesidir. Ghrelın etkisini, GHS-R tip 1a'ya bağlanarak gösterir. GHS-R tip 1a dışında, bir de tip1 b vardır ancak GHS-R tip 1b, bazı spesifik transmembran alanlara sahip olmadığı için aktif değildir (Sato ve ark., 2012).

Ayrıca ghrelın reseptörü, motilin reseptörüne çok benzerdir. 28 amino asitli ghrelın ile 19 amino asitli motilinin, aynı dizilime sahip dokuz ortak amino asidi vardır. Motilin, ghrelının keşfi ile ortaya çıkan bir hormondur. Motilin, büyüme hormonunu (GH) çok düşük seviyelerde etkilerken, daha çok bağırsak motilitesi üzerinde etkilidir (Sato ve ark., 2012).

Ghrelının aktif olması için 3. amino asidine (serin) sekiz karbonlu yağ asidinin bağlanarak fonksiyonel formu olan açıl-ghrelın olması gerekir. Bu yağ asidinin bağlanmasını sağlayan enzim, GOAT (Ghrelın O-açıltransferaz)'dır. Diyetle

orta zincirli yağ asidi (MCT) alımı, doğrudan bu enzim tarafından açilllenmiş ghrelin yapımında kullanılabilir, ancak fazladan tüketilen MCT'lerin total açil-ghrelin miktarını artırmadığı, yapılan araştırmalarla ortaya koyulmuştur (Ohgusu ve ark., 2009; Gutierrez-Grobe ve ark., 2010).

2.4.3. Ghrelin-Büyüme Hormonu (GH) İlişkisi

GH, organizmanın büyüme ve gelişmesini organize eden hormondur. Ghrelinin büyüme hormonu üzerine etkileri, birçok çalışmada gösterilmiştir. Ghrelin, büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (GHS-R)'nin endojen ligantıdır, dolayısıyla büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) salınımını artırmaktadır. Farelere ghrelin verilmesinden yaklaşık 20 dakika sonra büyüme hormonu düzeyleri en yüksek seviyeye çıkmakta, 1 saat sonra ortalama değerlere dönmektedir. Aynı şekilde ghrelin insanlara verildiğinde, 30 dakika sonra büyüme hormonu seviyeleri en yüksek seviyeye ulaşmakta, 3 saat sonra ancak normal seviyelere geri dönmektedir. Yapılan bu çalışmada da görüldüğü gibi ghrelin, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) vasıtasıyla GH'nunu artırdığı ortaya koyulmuştur (Takaya ve ark., 2000; Kojima, 2008).

Ghrelinin birçok fizyolojik fonksiyonu vardır. Ana fonksiyonlarından birisi, güçlü bir büyüme hormonu salgılatıcı faktör olmasıdır. Ghrelinin maksimal etkisi, hem insan hem de ratlarda GHRH'dan 2-3 kat daha güçlü bulunmuştur. GH salınımının, ghrelin enjeksiyonuyla hızla yükseldiği görülmüştür. Ghrelin, hipofiz bezinden salgılanan GH salınmasını doğrudan etkileyebilir. GH salınımı 2 şekilde gerçekleşmektedir: Birincisi, GHRH'nun reseptörü (GHRH-R) sayesinde hipofiz içine girerek cAMP sayesinde GH salınımını uyarır olur. İkincisi, GHRH'nun, içerisinde ghrelinin de ligand halde bulunduğu GHS-R (Growth Hormon Secretagogues Receptor)'ü sayesinde hipofiz içine girerek fosfolipaz C ve inositol trifosfat (IP₃) aracılığıyla intrasellüler Ca⁺⁺ konsantrasyonunu artırarak GH salınmasını uyarır (Sato ve ark., 2012; Aydın, 2007; Kojima ve ark., 1999).

2.4.4. Ghrelin-Obezite İlişkisi

Ghrelin, iştah üzerine etkilerini birçok farklı yolla göstermektedir. Birincisi, midede sentezlenen ghrelin kan dolaşımı ile hipotalamik ARC'a aktif transport ile ulaşarak iştahı etkilemektedir. İkincisi, periferalde sentezlenen ghrelin, vagal afferent sinir uçlarını uyarmakta bunun sonucunda da GHS-R ekspresyonuna neden olarak hipotalamusu uyarmaktadır. Üçüncüsü, hipotalamusta lokal olarak sentezlenen ghrelin, doğrudan ARC'daki NPY ve AGRP yapımını artırırken, iştahı azaltan POMC yapımını baskılamaktadır. Ghrelinin enerji depolarının boşalmasını, kaşeksiyi önleyen bir hormon olduğu ve her öğün öncesinde kan serum düzeylerindeki seviyesinin artması nedeniyle iştahı uyardığı bildirilmiştir (Cowley ve ark., 2003; Inui ve ark., 2004; Aydın ve ark., 2006).

Ghrelinin iştah üzerine olan etkileri, paralel olarak ghrelinin obezite ile olan ilişkisi hakkında ipuçları sunmaktadır. Ekzojen olarak verilen ghrelin farelerde besin alımını artırmakta, yağ kullanımını azaltmakta ve sonuçta yağ dokusu artışına neden olmaktadır. Ghrelinin yağ dokusunu ve iştahı artırıcı etkilerinin GH üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu ve bunun, leptinin de aracı olduğu merkezi sinir sistemindeki özel nöronlar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (İlhan ve Erdost, 2008).

Ghrelin ile obezite arasındaki ilişki oldukça merak konusu olmakla birlikte bazı çalışmalarda bu iki yaklaşım arasında anlamlı bir ilişki olmadığı rapor edilmiştir. Araştırmalar, ghrelin seviyesinin obez bireylerde zayıf bireylere göre daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Katılımcıların diyet yapması sonucu kilo kaybetmeleriyle serum ghrelin seviyelerinde artış gözlenmiştir (Cummings, 2006). Yapılan çalışmalarda anoreksiya nervozalı (AN) bireylerle obez bireylerin ghrelin seviyeleri karşılaştırılmış, AN bireylerde obezlere göre plazma ghrelin seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Kabul edilen açlık ghrelin değerleri obezlerde 400 pg/ml'den az iken AN bireylerde 1000 pg/ml'dir. İki grup arasındaki tokluk sonrası ghrelin değerlerine bakıldığında, diyetin içeriğine bağlı olarak ghrelin seviyelerinin kısmen düştüğü gözlenmiştir. Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda, diyet yapan obez bireylerin kilo kaybı öncesi ve kilo kaybı sonrası tokluk ghrelin cevapları değerlendirilmiş, çalışmalar arasında birbiriyle ilintili olmayan sonuçlar ortaya

çıkmiştir. Bu tutarsızlığın, diyetin makronutrient ve mikronutrient içeriği, mekanik sindirim, nörolojik kombinasyon, insülin gibi diğer faktörlerden kaynaklandığı rapor edilmiştir (Dostalova ve Haluzik, 2009).

Yapılan bir çalışmada, 13 obez birey başlangıçta ve diyetle ortalama olarak %17 kilo kaybı sonrası gün içerisinde değişik saatlerde plazma ghrelin seviyeleri ölçülmüş ve anlamlı farklılıklar ortaya çıkmıştır. Bunların yanı sıra, tip 2 DM ve insülin direnci olan hastalarda da ghrelin düzeyleri araştırılmış sağlıklı bireylere göre düşük bulunmuştur. Bu durumun ağırlık kaybı veya artışı ile ilgili olmadığı rapor edilmiştir. Ayrıca ghrelin seviyelerinin insülin salınmasını azalttığı rapor edilmiş, bunun sonucunda ghrelinin insülin direnci oluşumunun engellenmesinde etkin olabileceği vurgulanmıştır (Chen ve ark., 2009).

2.5. Obestatin ve Etkileri

2.5.1. Keşfi

Obestatin, rat midesinden izole edilen 23 amino asitli bir peptittir. Obestatin, ghrelin geni tarafından kodlanan 117 amino asitli preproghrelin peptidinin posttranslasyonel modifikasyonu sonucu oluşur. Daha çok mide mukozasından ve pankreas adacıklarının periferinden sentezlenen obestatinin, susama hissini inhibe ettiği, hafızayı geliştirdiği, uykuyu düzenlediği, hücre proliferasyonunu etkilediği, pankreas sıvısındaki enzimlerin sekresyonunu arttırdığı, pankreastaki beta hücrelerinin yaşam süresini uzattığı ve glukoz ile indüklenmiş insülin sekresyonunu azalttığı bildirilmiştir (Altaş ve ark., 2011; Achike ve ark., 2011; Subasinghage ve ark., 2010).

2005 yılında keşfedilen obestatin, mide-bağırsak hormonlarına yeni bir bakış açısı kazandırmıştır. Araştırmacının bu hormona ‘obestatin’ ismini vermesinin sebebi, bu hormonun, farelerde yemek alımını inhibe etmesidir. Buna ek olarak, obestatinin periferik enjeksiyonu sonucunda, bağırsak motilitesinde azalma, gastrik boşalmanın yavaşlaması ve vücut ağırlığında azalma tespit edilmiştir. Bu ifadelerin doğrultusunda obestatin literatürde ghrelin karşıtı hormon olarak da tanımlanmıştır. Dolayısıyla ghrelin yemeyi başlatırken obestatin yemek yemeyi baskılamaktadır,

ancak obestatinin büyüme hormonu üzerinde etki göstermediği rapor edilmiştir (Sato ve ark., 2012; Zamrazilova ve ark., 2008; Çetin ve ark., 2009; Nogueiras ve ark., 2007).

2.5.2. Etki Mekanizması

Yapılan ilk çalışmalarda, obestatin enjeksiyonunun farelerde besin alımını baskıladığı, kilo alımını azalttığı, gastrik boşalmayı ve jejunal hareketi yavaşlattığı rapor edilmiştir (Fujimiya ve ark., 2008). Konuyla ilgili yapılan son çalışmalarda ise hem tokluk hem de açlık durumlarında obestatin enjeksiyonu yapılarak antrum ve duodenumdaki kas kontraksiyonları ölçülmüş, tokluk durumunda antrum ve duodenumdaki motor aktivite inhibe edildiği ancak açlık durumunda bunun gerçekleşmediği gözlenmiştir. Obestatin enjekte edilen farelerde, tuzlu su enjeksiyonuna göre paravetriküler nükleustaki (PVN) fosfolipaz C hücrelerinin arttığı görülmüştür. İmmünofloresansla bakıldığında obestatin enjeksiyonu sonucunda, Kortikotropin Salıverici Faktör (CRF) ve ürokortin içeren nöronların aktivitesi artmıştır. CRF ve ürokortin, gastrointestinal sistem (GIS) motilitesini azaltmaktadır (Fujimiya ve ark., 2008).

Obestatin, ilk zamanlarda G-protein bağlayıcı receptor (GPR39)'un endojen ligandı olduğu rapor edilmesine rağmen, yapılan son çalışmalar obestatinin GPR39 üzerinde bağlanıcı bir özellik taşımadığı ileri sürüldü. Bunun nedeni, GPR39 ekspresyonunun mide ve duodenumda görülürken, hipofiz ve hipotalamusta görülmeşiştir. Obestatin reseptörü hakkındaki çelişkiler devam ederken, obestatinin gastrointestinal motilite üzerine inhibe edici özelliği birçok çalışmada ortak kanıdır (Krishnarjuna ve ark., 2011).

2.5.3. Obestatin-Obezite İlişkisi

Ghrelinin ratlarda besin alımını düzenleyen bir hormon olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. İlk zamanlarda, obestatinin ghreline zıt olarak ratlara enjekte edilmesiyle anoreksijenik etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Bu durum ghrelinin ile obestatin arasında zıt bir ilişki olduğunu düşündürmüştür. Ancak obestatinin ghrelinin aksine büyüme hormonuna hiçbir etki göstermemiştir. Daha sonra yapılan çalışmalara göre ise obestatinin kısa süreli besin alımına ve vücut kilo kazanımına

etki etmediği rapor edilmiştir. Dolayısıyla yapılan son çalışmalarda obestatin ile ghrelin arasındaki ilişki daha da netleşmiş durumdadır (Ren ve ark., 2009).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda, plazma obestatin düzeyinin yemek sonrası önemli derecede değişmediği fakat zayıf bireylerle karşılaştırıldığında obezlerde önemli derecede düşük olduğu gözlenmiştir. Bu durumda obestatin uzun dönem vücut ağırlığı düzenlenmesinde gösterge olarak kabul edilebilir. Tüm bunların yanı sıra hala obestatin hakkında çelişkili iddialar devam etmektedir (Ren ve ark., 2009). Guo ve arkadaşlarının (2007) yaptığı çalışmada, açlık ghrelin/obestatin oranının BKI ile doğru orantılı olarak arttığı rapor edilmiştir. Buna zıt olarak, Vicennati ve arkadaşlarının (2007) yaptığı çalışmada, obez kadınlarda düşük ghrelin/obestatin oranı olduğu rapor edilmiştir. Bu çelişkili durumun, çalışmaya katılan grupların etnik farklılıklarından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür

Huda ve arkadaşlarının (2008) yaptığı bir çalışmada; obezlerde, normal kilolularda ve gastrektomili hastalarda açlık ve tokluk plazma obestatin düzeyleri incelenmiştir. Açlık obestatin düzeyleri obezlerde normal bireylere göre önemli derecede düşük bulunmuştur. Gastrektomili bireylerin plazma obestatin düzeylerindeki düşüş anlamlı bulunmamıştır. Plazma obestatin düzeylerinde yemek sonrasında anlamlı değişiklik olmadığı da rapor edilmiştir. Bu durum obestatinin uzun dönem vücut ağırlığı düzenleyicisi olabileceğini düşündürmektedir. Cui ve arkadaşlarının (2012) 518 birey üzerinde yapılan diğer bir çalışmada, normal gruba göre metaboklik sendromlu (METs)'lu grupta serum obestatin düzeyleri belirgin şekilde düşük bulunmuştur.

2.5.4. Obestatin-Diyabet İlişkisi

In vivo yapılan çalışmalarda, obestatinin intraperitoneal enjeksiyonu ile farelerde beslenme sonrası insülin cevapta ve glukoz salınımında azalma olduğu görülmüştür. Bu etkiyi besin alımında azalma izlemiştir. Ancak konuyla ilgili birçok çelişkili yayın bulunmaktadır. Bu çelişkiler ise çalışma metodları, uygulama, doz farklılıklarından kaynaklanabileceği savunulmuştur. *In vitro* yapılan çalışmalarda ise, obestatinin insülin üzerine etkileri çelişkilidir. Rat ve fare pankreasında yapılan incelemede, obestatinin insülin sekresyonunun inhibe ettiği tespit edilmiştir. Ayrıca

obestatinin, yüksek glukoz seviyelerinde bekletilen inkübe haldeki pankreasta insülin salınımını inhibe ettiğini rapor etmişlerdir. Fakat bu araştırmacılar normal veya düşük glukoz seviyelerinde obestatinin insülin salınımına hiçbir etki etmediğini de bildirmişlerdir (Ren ve ark., 2009). Buna zıt olarak, Granata ve arkadaşları (2012), insanlarda, düşük glukoz seviyelerinde bile obestatinin insülin sekresyonunu inhibe ettiğini ortaya koymuştur.

β hücrelerinin apoptozise bağlı olarak azalması, hem tip 1, hem de tip 2 Diabetes Mellitus (DM)'de önemi bir göstergedir. İnsan pankreasında obestatin hücre dayanıklılığını artırır ve sitokine bağlı apoptozisi azaltır. Yapılan çalışmalarda, plazma obestatin düzeyleri, Prader-Wili sendromlu çocuklarda, normal gruba göre yüksek bulunmuş, diğer yandan ise çelişkili bir şekilde, bu hastalarda, Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) sırasında serum obestatin düzeylerinde değişiklik görülmemiştir. Yetişkinlerde yapılan bir çalışmada, düşük konsantrasyonları ile diyabet, bozulmuş glukoz regülasyonu ve insülin direnci arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Ren ve ark., 2009). Başka bir çalışmada ise insülin direncinde açlık serum obestatin düzeylerinin düştüğü rapor edilmiştir (Anderwald-Stadler ve ark., 2007)

2.6. Nesfatin1 ve Etkileri

2.6.1. Keşfi

Nesfatin1, 2006 yılında keşfedilen, 9.7 kDa ağırlığında 82 amino asitten oluşan peptittir. Nesfatin1, leptinden bağımsız hareket eden, anoreksijenik olarak tanımlanan, NEFA/nükleobindin2 (NUKB2)'den türeyen bir moleküldür. Nesfatin1'in yiyecek alımını baskılamasının, melanokortin $\frac{3}{4}$ reseptörü aracılığıyla gerçekleştiğini ortaya koyan bazı çalışmalar vardır. 396 amino asitten oluşan NUKB2'nin, 1-82 amino asitleri arası (N terminal) nesfatin1'i, 85-163 amino asitleri arası nesfatin2'yi, 166-396 amino asitleri arası (C terminal) nesfatin3'ü oluşturur. Yapılan çalışmalarda nesfatin2 ve nesfatin3'ün aktivitesi ile ilgili net veri elde edilememiştir. 82 amino asitli nesfatin1'in ise ilk 23 amino asitlik kısmının (M30) besin alımını inhibe etme yönünde aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Nesfatin1, başlangıçta sadece serebral sıvıda bulunduğu söylene de sonraki çalışmalarda; hipotalamus, hipofiz, pankreas, gastrik mukoza, adipöz doku, karaciğer gibi

dokularda da bulunduğu bildirilmiştir (Algöl ve Özçelik, 2012; Stengel ve ark., 2013; Chen ve ark., 2012).

Yapılan immun boyama çalışmalarında; nesfatin1'in beyinde iştah ve metabolizma üzerinde etkili bölgelerde ve besin alımı üzerine etkili bazı nörotransmitterlerle birlikte bulunduğu rapor edilmiştir. Bu peptit ve nörotransmitterler; ürokortin1, melanin konsantre edici hormon (MSH), POMC, kokain ve amfetamin regölatörü, vazopressin, NPY, oksitosin, GH salgılatıcı hormon (GHRH), CRF ve serotonin'dir (Goebel ve ark., 2011).

2.6.2. Etki Mekanizması

Nesfatin1'in keşfinden itibaren, besin alımı ve vücut ağırlığı üzerine etkilerini ortaya koyabilmek için birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda genellikle ortak kanı, nesfatin1'in besin alımını düzenleyen beyin transmitterleriyle etkileştiği yönündedir. Farmakolojik ve moleküler yaklaşımlar da nesfatin1 ile iştah üzerine etkili bazı nöropeptitlerin birlikte bulunduğuna işaret etmektedir. NUKB2/nesfatin1 beyinde; oksitosin, POMC/MSH, CRF, histamin, serotonin, TRH üzerine reseptörleri aracılığıyla salgılatıcı etki yaparak besin alımının baskılanmasını sağlamaktadır (Stengel ve ark.,2013).

2.6.3. Nesfatin1-Obezite İlişkisi

Yeni keşfedilmiş bir hormon olan nesfatin1'in obeziteyle olan ilişkisi tam olarak ortaya koyulmamış olsa da, iştah üzerine etkili mekanizmalarla olumlu etkileşim içerisinde olması merak uyandırmaktadır.

Yapılan ilk çalışmalara göre; nesfatin1'in farelere enjekte edilmesiyle besin alımının azaldığı rapor edilmiştir. Daha sonraki yıllarda birçok bilim adamı bu bulguları doğrulamış ve genişletmiştir. Değişik dozlarda (5-20 pmol) nesfatin verilmesiyle besin alımının azaldığı gözlenmiştir. İntraserebroventrikülerden 5 pmol nesfatin1 verildiğinde enjeksiyon sonrası nesfatin1, 3 saat boyunca zayıf bir etki göstermiş, yine benzer bir çalışma da daha yüksek dozdaki nesfatin1 enjeksiyonuyla etki 2 saat sonra başlayıp 8 saat sürdüğu rapor edilmiştir (Stengel ve ark.,2013).

Nesfatin1'in serebral ventriküllerden sürekli verilmesiyle besin alımında, vücut ağırlığında, vücut yağ kitlesinde önemli derecede azalmaya neden olduğu, vücut kas kitlesine ise etki etmediği gözlenmiştir. Bu durum sağlıklı kilo kaybının yani daha az kas kitlesi kaybı daha fazla yağ kitlesi kaybı açısından önemlidir. Yapılan bir çalışmada ise nesfatin1 farelere nasal olarak uygulanmış, sonuç olarak besin alımının baskılandığı gözlenmiştir (Shimizu ve ark., 2009). Nesfatin1 obezite tedavisi açısından gelecekte kullanım kolaylığı açısından nasal olarak uygulanabilir, ancak daha etkili kullanım için subkutan uygulama gerekli olduğu rapor edilmiştir. Ek olarak insanlar üzerinde yapılan bir araştırmada, obez olmayan bireylerde nesfatin1 ile BKİ arasında negatif bir korelasyon olduğu, kronik yeme bozukluğu olan anoreksiya nervozalı hastalarda ise plazma nesfatin1 düzeylerinin oldukça düşük olduğu gösterilmiştir (Algül ve Özçelik, 2012).

Yapılan bir çalışmada 40 obez adolesan ile 40 sağlıklı ve normal kilolu adolesan, açlık serum nesfatin1, açlık serum insülin, HOMA-IR, vücut yağ oranı açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucuna göre açlık serum nesfatin1 düzeyleri obezlerde (2,49 ng/ml), kontrol grubuna (0,7 ng/ml) göre önemli derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu durum ile açlık insülin, HOMA-IR skoru (açlık kan şekeri X açlık insülin/405), vücut yağ oranı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Sadece serum protein miktarı ile nesfatin1 arasında negatif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (Anwar ve ark., 2014).

2.6.4. Nesfatin1-Diyabet İlişkisi

Nesfatin1'in anoreksijenik etkisine ilaveten antihiperglisemik etkisinin de olduğu rapor edilmiştir. Nesfatin1, rat pankreasında immünoreaktif olarak rapor edilmiştir. Yapılan araştırmalarda rat ve fare pankreasında insülin ve nesfatin1'in beraber buldukları gösterilmiştir. Fakat bu birliktelik diğer endokrin hücrelerde gözlenmemiştir. Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda nesfatin1'in antihiperglisemik etki gösterdiği rapor edilmiş, ancak kan glukozundaki bu düşüş hiperglisemik olmayan ratlarda gözlenmemiştir. Ayrıca başka bir çalışmada sağlıklı bireylerde, oral glukoz verilmesiyle kontrol grubuna göre serum nesfatin1 düzeylerinde artış gözlenmiştir. Sonuç olarak yüksek serum glukoz konsantrasyonları varlığında,

nesfatin1 ile insülin salınımı arasında pozitif korelasyon olduğu söylenebilmektedir (Gonzalez ve ark., 2011).

Tip 2 DM'de, açlık plazma serbest yağ asitleri artar. Bu durum, insülin direncine ve kasların yeterli enerji sağlayamamasına neden olur. AMP-Aktive edilmiş Protein Kinaz (AMPK), önde gelen metabolik bir enzimdir. AMPK, insülin duyarlılığını ve vücut enerji dengesini sağlamaya çalışır. Bazı antidiyabetik tedavilerinde (metformin, tiyazolidindion gibi), AMPK'nın aktivitesini artırdığı rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, ekzojen verilen nesfatin1 sayesinde, AMPK'nın iskelet kaslarında aktivitesini artırdığı bildirilmiştir (Dong ve ark., 2013).

Diyabetik ve sağlıklı bireylerin serum nesfatin1 düzeyleri açısından karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada ise sağlıklı bireylere göre, tip 2 diyabetli hastalarda, serum nesfatin1 düzeyleri dikkate değer şekilde düşük bulunmuştur. Ancak bu sonucun ne anlama geldiği belirsizdir çünkü diyabetli bireylerde, serum nesfatin1'deki düşüşün sebebi, diyabete bağlı iştah artışı ve aşırı açlık olabilir (Li ve ark., 2010).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Denek Seçimi

Araştırma, Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Beslenme ve Diyet Birimi'ne başvuran, yaşları 25-65 arasında değişen, sigara-alkol kullanmayan, düzenli olarak spor yapmayan, sedanter yaşayan, beden kitle indeksi (BKI) 30 kg/m^2 'nin üzerinde olan, DM veya METs tanısı almamış, 30 kadın bireyin gönüllü olarak katılımıyla gerçekleştirildi. Katılımcılara, çalışma hakkında sözlü bilgi verildikten sonra araştırmaya katılmaya razı olduklarını belirten bir 'gönüllü katılım onam belgesi' verildi ve olurları alındı. Araştırma için Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Bu çalışmanın biyokimyasal analizleri Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Bireylerden başlangıçta kan örnekleri alındı, antropometrik ölçümleri yapılarak kaydedildi ve her bireye özel zayıflama amaçlı diyet programları düzenlendi. Diyet programını uygulamaya başlayan her birey, her ay düzenli olarak kontrole çağrıldı, her seferinde antropometrik ölçümleri kayıt altına alındı. Bu süreçte başlangıç ağırlığının en az %5 eksikliğine ulaşan bireylerden son olarak kan örnekleri ve antropometrik ölçümleri alınarak çalışma sonlandırıldı. Bu çalışmada kontrol ve deney grubu çalışma sonunda belirlenmiştir.

1.Kontrol grubu: En az 3 ay, en fazla 6 ay diyet programı verilerek takip edilen ancak kilo veremeyen ya da eser kilo kaybeden (%1-2) 14 kadın obez bireyden oluşturuldu.

2.Deney grubu: Vücut ağırlıklarının en az %5 eksikliğine ulaşan 16 kadın obez bireyden oluşturuldu.

3.2. Antropometrik Ölçümlerin Alınması

Bireylerin boy uzunluğu (cm) ‘Nanbaskül’ marka boy ölçerli mekanik tartı kullanılarak, çıplak ayak, ayaklar yere düz basmış, topuklar bitişik, dizler gergin ve vücut dik pozisyonda iken 1 mm hassasiyetinde, vücut ağırlığı (kg) ise ince kıyafetlerle, aç karnına 100 g hassasiyetinde ölçülmüştür. BKİ, vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m) karesine bölünmesiyle hesaplanmıştır. Çalışmaya katılan kadın bireylerin BKİ değerlerinin 30’un üzerinde olmasına dikkat edildi.

Bel çevresi ölçümü (cm), iliak kemiği çıkıntısı ile son kaburga kemiğinin tam orta noktasından mezura yere paralel olacak şekilde yapıldı. Kalça çevresi ölçümü (cm), kalçada en yüksek nokta belirlenerek mezura ile yere paralel olacak şekilde yapıldı.

3.3. Diyet Programının İçeriği ve Uygulanması

Antropometrik ölçümleri alınan bireylerin, yaş, cinsiyet, ağırlık ve boy uzunluklarına dayanarak yaklaşık olarak günlük enerji gereksinimleri hesaplandı. Bireye özel zayıflama amaçlı diyet programı düzenlerken diyetin enerji içeriğinin, bireyin dinlenme durumunda harcadığı enerjinin yani bazal metabolizma hızının(BMH) altında olmamasına özen gösterildi. Bireylerin yaklaşık BMH düzeyleri hesaplanırken, Gerrior ve ark. (2006)’nın bayanlar için ortaya koyduğu; “ $BMH = 247 - 2.67 \times \text{yaş (yıl)} + 401.5 \times \text{boy (metre)} + 8.6 \times \text{ağırlık (kg)}$ ” formülünden yararlanıldı.

Günlük enerji gereksinimleri (kilokalori) yaklaşık olarak hesaplandıktan sonra diyet içeriğinin karbonhidrat (g), protein (g), yağ (g), vitamin ve mineraller açısından gereksinimlere uygun olmasına özen gösterildi. Diyetin günlük enerji dağılımının %55-60’ının karbonhidratlardan, %12-15’inin proteinlerden, %25-30’unun yağlardan sağlanacak şekilde hesaplandı ve her bireye özel diyet programları hazırlandı. Diyetin içeriği sağlıklı besin piramidinde yer alan yiyeceklerden oluşturuldu. Zayıflamaya yönelik herhangi bir ek ürün veya madde kullanılmadı.

3.4. Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışmaya katılan tüm bireylerden kan örnekleri, diyet programının başlangıcında ve sonunda olmak üzere, 2 defa alındı. Çalışma grubunda yer alan tüm bireylerden 8-12 saatlik açlıktan sonra sabahları alınan venöz kan örnekleri, 2.000 g, +4°C’de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve analiz yapılmaya kadar da – 80 °C derin dondurucuda Eppendorf tüplerine konularak saklandı.

3.5. Kan Analizleri

Serum leptin, ghrelin, obestatin ve nesfatin1 düzeylerinin ölçümü, insan leptin ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) test kiti kullanılarak ve ‘Thermo Scientific – Varioskan Flash Multimode Reader’ marka ELISA okuyucu kullanılarak yapıldı. ELISA, enzimle işeretli antijen yada antikorun serbest antijen yada antikorla reaksiyona girmesi ve oluşan antijen-antikor kompleksinin enzim aktivitesinin, enzime spesifik bir substrat varlığında ortaya konulması esasına dayanan bir ölçüm yöntemidir.

3.5.1. Serum Leptin Düzeyinin Ölçümü

Serum leptin ölçümü için, INVITROGEN-Human Leptin Elisa Kit 96 Test (Lot No: KAC2281) kullanıldı. Bu ölçüm, “Solid faz sandviç ELISA” yöntemine dayanarak yapıldı. Bu yönteme göre leptine karşı antikorlarla kaplı kuyucuklara standart, serum ve kontrol eklendiğinde antijen özellikteki leptin antikorlarla bağlanarak antijen-antikor kompleksi oluşturur. Yıkama ile diğer maddeler uzaklaştırıldıktan sonra, biotin konjugat eklenerek (ikinci antikor) antijen-antikor-antijen kompleksi oluşur. Daha sonra streptavidin peroksidaz enzimi eklenerek bu enzimin komplekse bağlanmasıyla dörtlü sandviç yapı oluşur. Yıkamayla bağlı olmayan enzim uzaklaştırılır. Substrat solüsyonu eklenerek absorbans ölçülür. Serum leptin değerleri “ng/ml” olarak hesaplanmıştır.

3.5.2. Serum Ghrelin Düzeyinin Ölçümü

Serum ghrelin ölçümü için, MILLIPORE-Human Ghrelin Elisa Kit 96 Test (Lot No: EZGRT-89K) kullanıldı. Bu ölçüm, “Tek Sandviç ELISA” yöntemine dayanarak yapıldı. Bu yönteme göre, örneklerdeki hem aktif hem de aktif olmayan

ghrelin moleküllerine tutunması için antikor eklenir ve antikorlarla ghrelin ikili bir yapı oluşturur. Yıkamayla bağlanmayan materyaller uzaklaştırıldıktan sonra enzim eklenir. Daha sonra yıkamayla bağlı olmayan enzimler uzaklaştırılır ve substrat eklenir. Substrat varlığında enzim aktivitesi absorban değerini dolayısıyla ghrelin konsantrasyonunu verir. Serum ghrelin değerleri “pg/ml” olarak hesaplanmıştır.

3.5.3. Serum Obestatin Düzeyinin Ölçümü

Serum obestatin ölçümü için SUNREDBIO-Human Obestatin Elisa Kit 96 Test (Lot No: 201-12-0971) kullanıldı. Bu ölçüm “Çift Antikor Sandviç” yöntemine dayanarak yapıldı. Bu yöntem göre, iki antikor kullanılır ve ikinci antikor enzimle işaretlenmiştir. İlk antikor üzerine örnek ilave edilerek antijen-antikor kompleksi oluşur ve üzerine işaretli antikor eklenir. İşaretli antikorda sisteme bağlandıktan sonra üzerine substrat eklenerek enzimle reaksiyona girmesi sağlanır. Oluşan rengin şiddeti obestatin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Serum obestatin değerleri “ng/ml” olarak hesaplanmıştır.

3.5.4. Serum Nesfatin1 Düzeyinin Ölçümü

Serum nesfatin1 ölçümü için SUNREDBIO-Human Nesfatin Elisa Kit 96 Test (Lot No: 201-12-4341) kullanıldı. Bu ölçüm de obestatin ölçümünde olduğu gibi “Çift Antikor Sandviç” yöntemine dayanarak yapıldı. Serum nesfatin1 değerleri “mmol/L” olarak hesaplanmıştır.

3.6. Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin analizi, IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20.0 istatistik paket programıyla yapılmıştır. Değişkenlerin tanımlanmalarında sayı, ortalama, standart sapma ve/veya yüzde değerleri kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda; değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğini araştırmak için “Shapiro Wilk” testi kullanılmıştır. Gruplar arası fark olup olmadığını araştırmak için “Paired Samples T Test” kullanılmıştır. Değişkenler arası ilişkinin değerlendirilmesinde “Spearman Korelasyon” testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ düzeyi anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Başlangıç Yaş ve Antropometrik Ölçüm Değerleri

Diabetes mellitus ve/veya metabolik sendrom tanısı almamış, 30 kadın birey üzerinde yapılan bu çalışmada, bireylerin başlangıç aşamasındaki yaş ve antropometrik ölçüm değerleri, Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Katılımcıların çalışma başlangıcında ortalama yaşları $45,93 \pm 7,92$ yıl, ortalama vücut ağırlıkları $101,51 \pm 12,11$ kg, ortalama BKI (kg/m^2) değerleri $39,96 \pm 4,46$, ortalama bel çevresi genişlikleri $116,43 \pm 11,49$ cm, ortalama kalça çevresi genişlikleri $129,70 \pm 8,58$ cm olarak hesaplanmıştır.

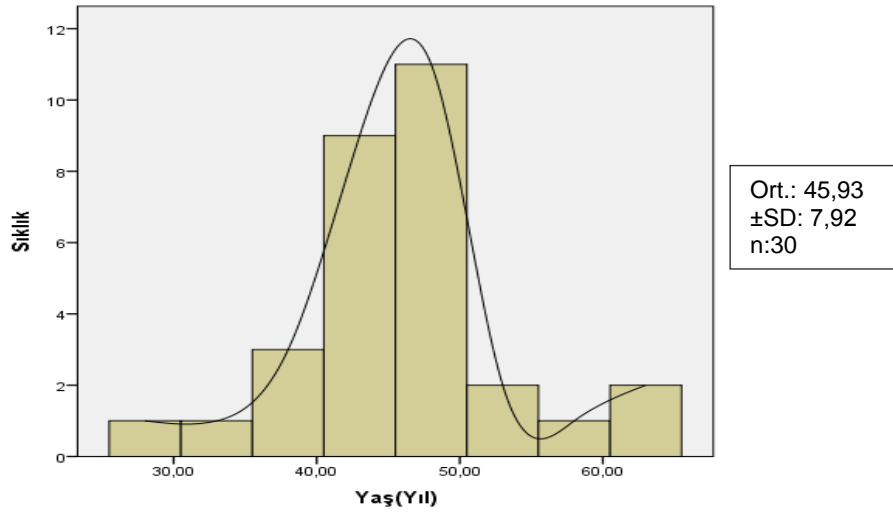
Tablo 4.1. Çalışmaya katılan bireylerin yaş ve antropometrik ölçüm değerleri (Ortalama \pm SD)

	n	Ortalama	\pmSD	Minimum	Maksimum
Yaş (yıl)	30	45,93	7,92	28	65
Vücut Ağırlığı(kg)	30	101,51	12,11	78,90	126,50
BKI(kg/m^2)	30	39,96	4,46	32,06	50,04
Bel Çevresi(cm)	30	116,43	11,49	91,00	141,00
Kalça Çevresi(cm)	30	129,70	8,58	110,00	152,00

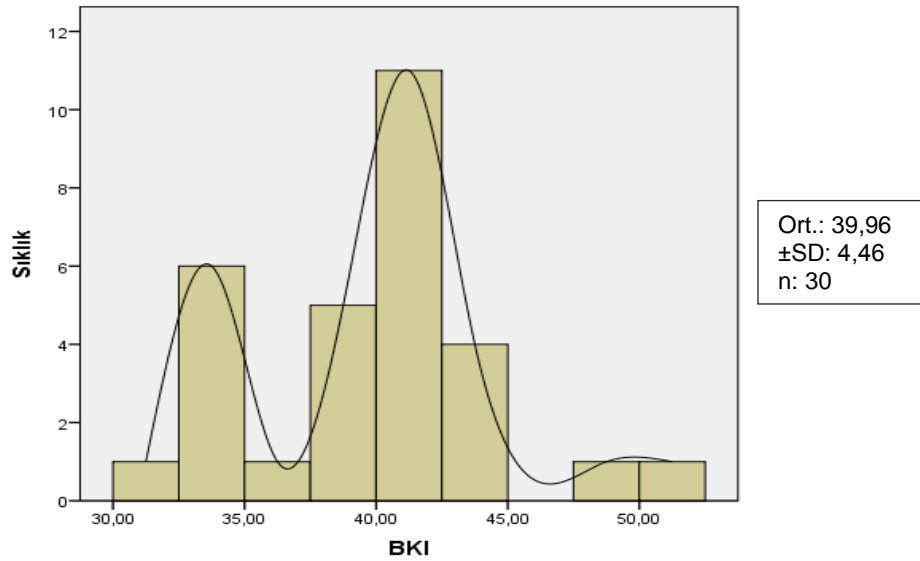
4.2. Yaş ve BKİ Dağılımları

Çalışmaya katılan bireylerin yaş dağılımları Sahapiro-Wilk testine göre değerlendirildiğinde, normal dağılım ($p>0.05$) gösterdiği saptanmıştır (Şekil 4.1.). Yine aynı test yöntemi ile bireylerin BKİ (kg/m^2) dağılımlarının da, normal dağılım ($p>0.05$) gösterdiği saptanmıştır (Şekil 4.2.).

Şekil 4.1. Çalışmaya katılan bireylerin yaş dağılımları (Shapiro-Wilk Testi; $p>0.05$)



Şekil 4.2. Çalışmaya katılan bireylerin BKİ (kg/m^2) dağılımları (Shapiro-Wilk Testi; $p>0.05$)

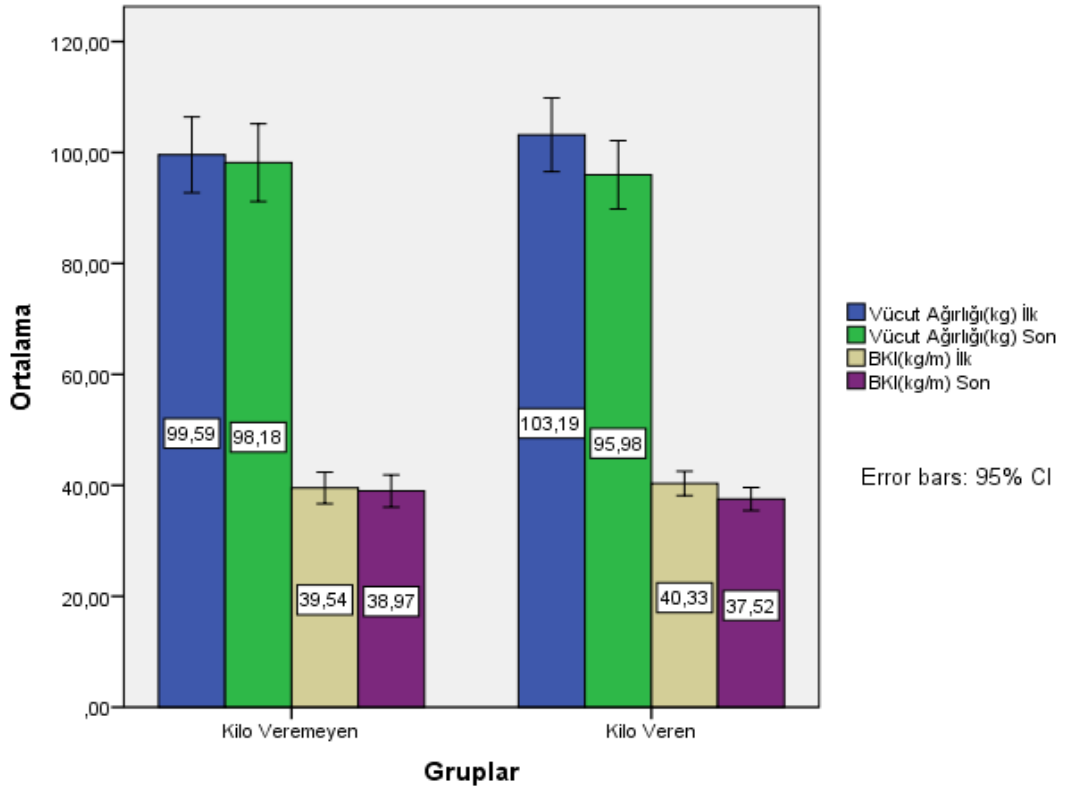


4.3. Ortalama Vücut Ağırlıkları ve BKI Değerleri

Kilo veremeyen (n:14) ve kilo veren (n:16) bireylerin çalışma başlangıcında ve sonundaki vücut ağırlıkları ve BKI (kg/m^2) değerleri Şekil 4.3.'te gösterilmiştir. Kilo veremeyen katılımcı grubundaki ortalama vücut ağırlığı başlangıçta $99,59 \pm 11,85$ kg, çalışma sonunda bu grubun ortalama vücut ağırlığı $98,18 \pm 12,15$ kg olarak saptanmıştır. Kilo veren grubun ise başlangıçtaki ortalama vücut ağırlığı $103,19 \pm 12,46$ kg iken aynı grubun çalışma sonundaki ortalama vücut ağırlığı $95,98 \pm 11,60$ kg olarak saptanmıştır. İstatistiksel açıdan vücut ağırlıklarındaki değişim anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

BKI değerlerine bakıldığında ise kilo veremeyen grubun ilk ölçümlerde ortalama BKI değeri $39,54 \pm 4,94$, son ölçümlerde $38,97 \pm 5,01$ olarak saptanmıştır. Kilo veren grupta ise ortalama BKI değeri başlangıçta $40,33 \pm 4,12$ iken son ölçümlerde $37,52 \pm 3,90$ olarak saptanmıştır. İstatistiksel açıdan BKI değerlerindeki değişim anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

Şekil 4.3. Bireylerin vücut ağırlığı (kg) ve BKI (kg/m^2) ortalama değerleri

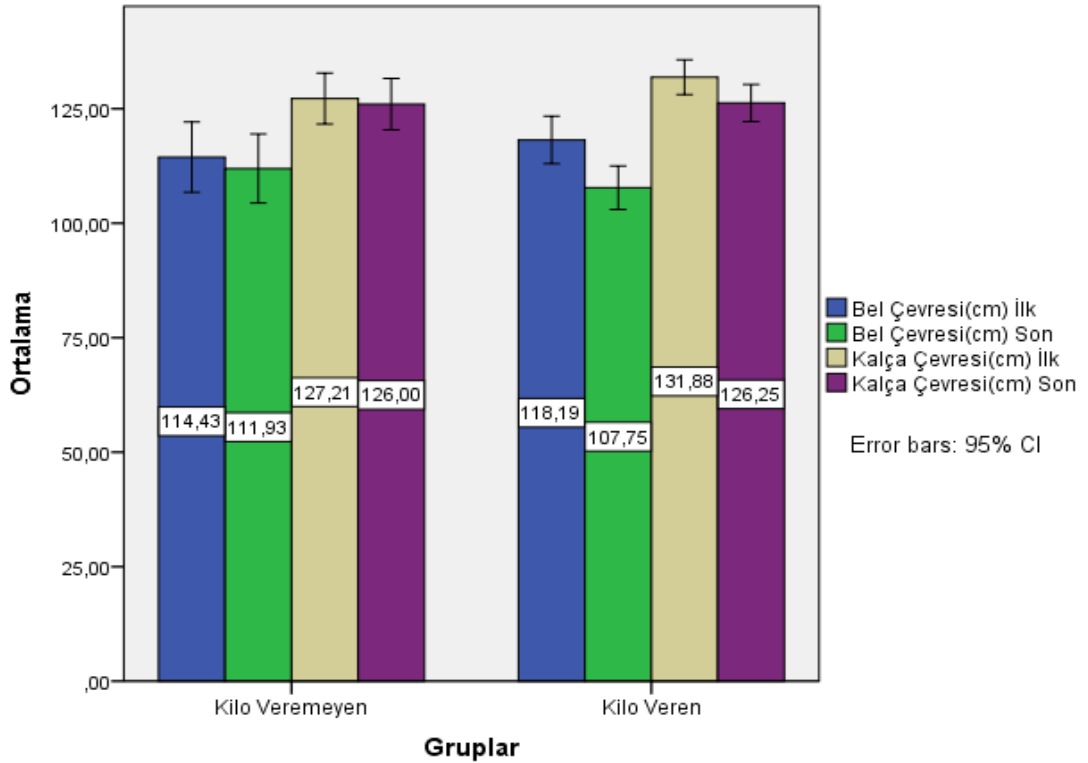


4.4. Ortalama Bel Çevresi ve Kalça Çevresi Değerleri

Katılımcıların çalışma başlangıcındaki ve sonundaki ortalama bel çevresi (cm) ve kalça çevresi (cm) değerleri Şekil 4.4.'te gösterilmiştir. Buna göre kilo veremeyen grubun bel çevre genişlik ortalaması başlangıçta $114,43 \pm 13,29$ cm iken çalışma sonunda $111,93 \pm 13,05$ cm olarak saptanmıştır. Kilo veren grubun bel çevre genişlik ortalaması başlangıçta $118,19 \pm 9,76$ cm iken çalışma sonunda $107,75 \pm 8,92$ cm olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$).

Kalça çevresi genişliklerine bakıldığında ise, kilo veremeyen grubun kalça çevre genişlik ortalaması başlangıçta $127,21 \pm 9,65$ cm iken çalışma sonunda $126,00 \pm 9,73$ cm olarak saptanmıştır. Kilo veren grubun kalça çevre genişlik ortalaması başlangıçta $131,88 \pm 7,14$ cm iken çalışma sonunda $126,25 \pm 7,61$ cm olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$).

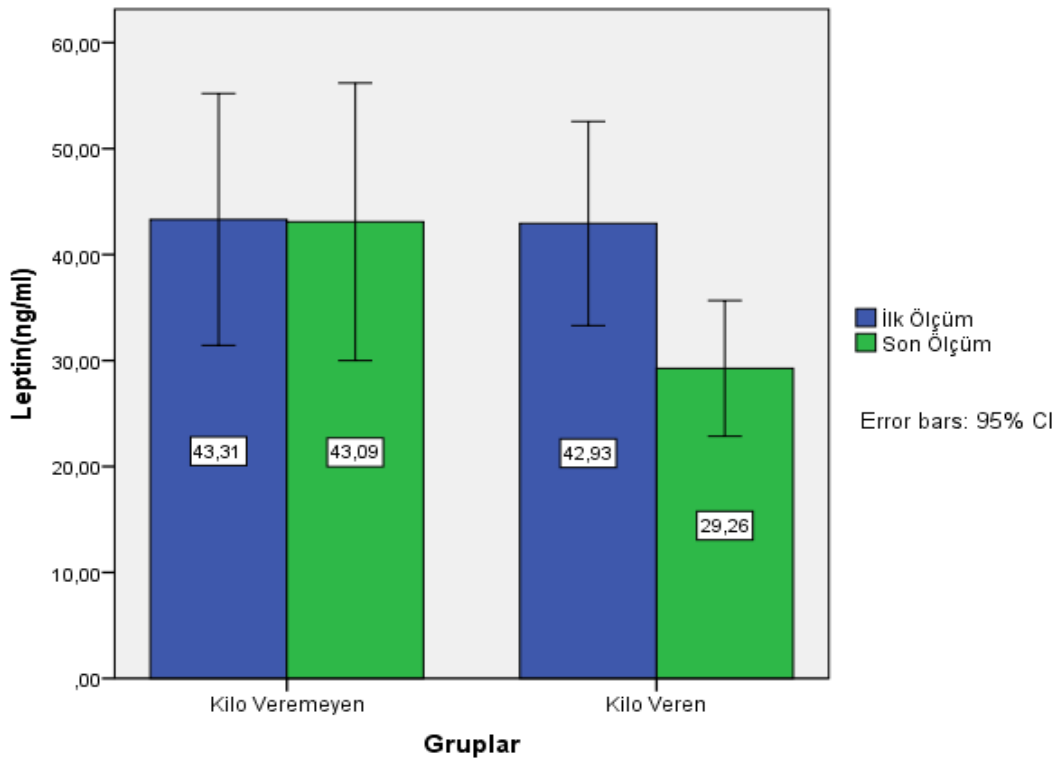
Şekil 4.4. Bireylerin bel çevresi (cm) ve kalça çevresi (cm) ortalama değerleri



4.5. Serum Leptin Sonuçları

Kilo veremeyen grubun ortalama leptin değeri ilk ölçümlerde $43,31 \pm 20,57$ ng/ml iken son ölçümlerde $43,09 \pm 22,69$ ng/ml olarak bulunmuştur. Kilo veren grubun ortalama leptin değeri ilk ölçümlerde $42,93 \pm 18,08$ ng/ml iken son ölçümlerde $29,26 \pm 12,03$ ng/ml olarak tespit edilmiştir. Kilo veremeyen grupta istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmezken, kilo veren grubun leptin değerlerindeki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$) (Şekil 4.5.).

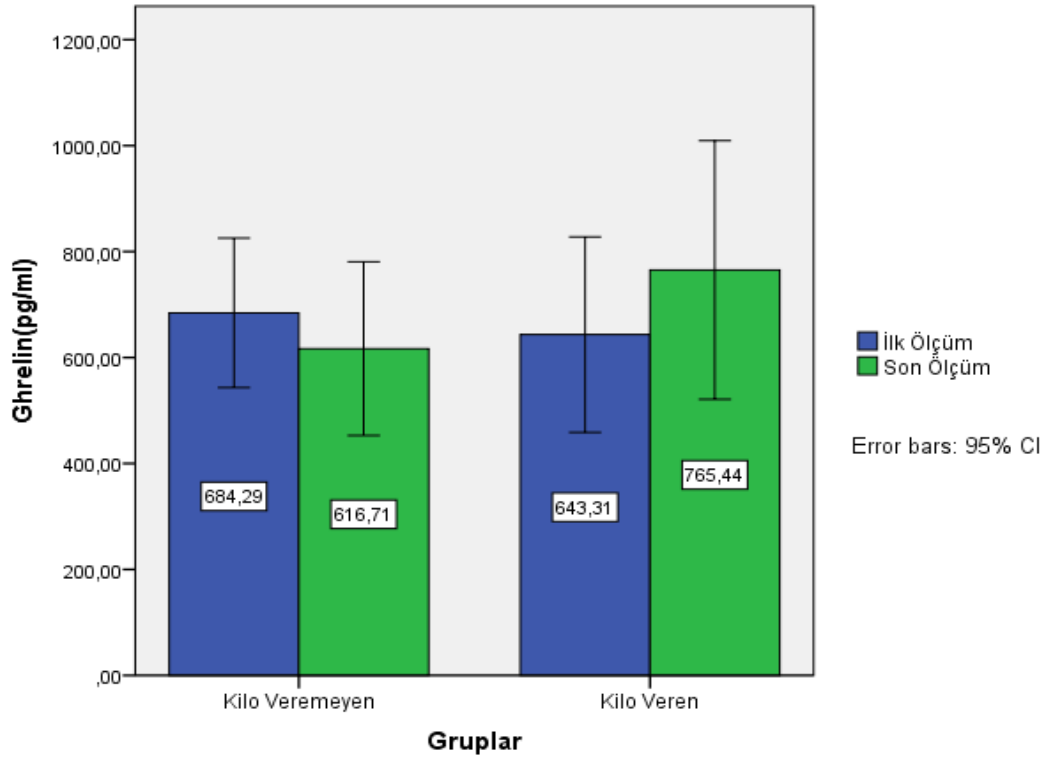
Şekil 4.5. Bireylerin ortalama serum leptin (ng/ml) değerleri



4.6. Serum Ghrelin Sonuçları

Kilo veremeyen grubun ortalama ghrelin değeri ilk ölçümlerde $684,29 \pm 244,45$ pg/ml iken son ölçümlerde $616,71 \pm 283,88$ pg/ml olarak bulunmuştur. Kilo veren grubun ortalama ghrelin değeri ilk ölçümlerde $643,31 \pm 346,41$ pg/ml iken son ölçümlerde $765,44 \pm 458,06$ pg/ml olarak ölçülmüştür. Kilo veremeyen grupta istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenirken ($p < 0.05$), kilo veren grubun ghrelin değerlerindeki fark anlamlı bulunmamıştır (Şekil 4.6.).

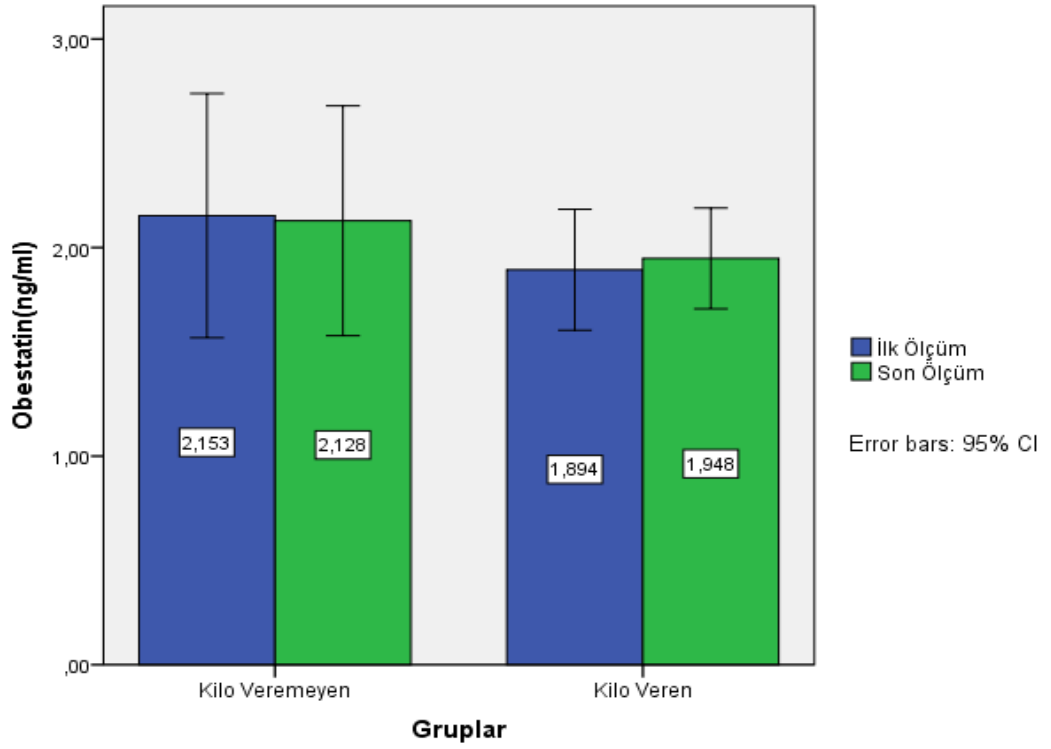
Şekil 4.6. Bireylerin ortalama serum ghrelin (pg/ml) değerleri



4.7. Serum Obestatin Sonuçları

Kilo veremeyen grubun ortalama obestatin değeri ilk ölçümlerde $2,153 \pm 0,969$ ng/ml iken son ölçümlerde $2,128 \pm 0,912$ ng/ml olarak bulunmuştur. Kilo veren grubun ortalama obestatin değeri ilk ölçümlerde $1,894 \pm 0,544$ ng/ml iken son ölçümlerde $1,948 \pm 0,453$ ng/ml olarak bulunmuştur. Her iki grupta da istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (Şekil 4.7.).

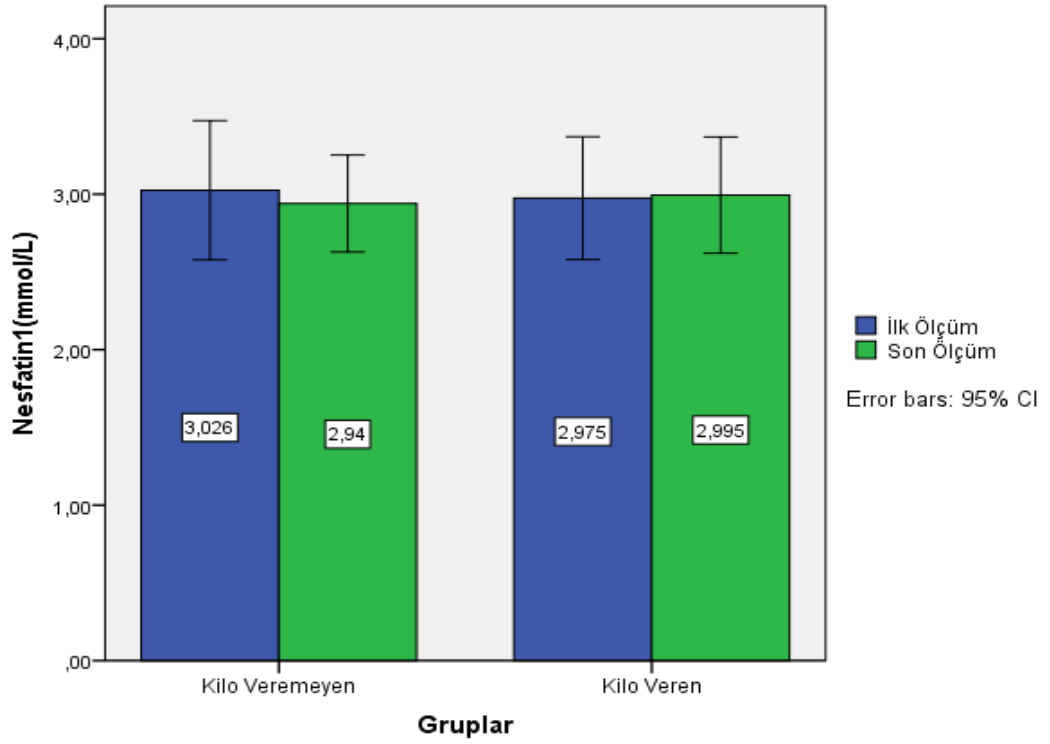
Şekil 4.7. Bireylerin ortalama serum obestatin (ng/ml) değerleri



4.8. Serum Nesfatin1 Sonuçları

Kilo veremeyen grubun ortalama nesfatin1 değeri ilk ölçümlerde $3,026 \pm 0,741$ mmol/L iken son ölçümlerde $2,940 \pm 0,516$ mmol/L olarak bulunmuştur. Kilo veren grubun ortalama nesfatin1 değeri ilk ölçümlerde $2,975 \pm 0,742$ mmol/L iken son ölçümlerde $2,995 \pm 0,702$ mmol/L olarak bulunmuştur. Her iki grupta da istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (Şekil 4.8.).

Şekil 4.8. Bireylerin ortalama serum nesfatin1 (mmol/L) değerleri



4.9. Antropometrik Ölçümler ve Biyokimyasal Parametreler

Vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi ölçümlerinde her iki grupta da istatistiksel açıdan ilk ölçüm ve son ölçümler arasında anlamlı farklar ortaya çıkmıştır ($p < 0,05$). Serum leptin sonuçlarına göre sadece kilo veren grupta anlamlı fark oluşurken ($p = 0,001$), serum ghrelin sonuçlarına göre ise sadece kilo vermeyen grupta anlamlı fark oluşmuştur ($p = 0,035$). Serum obestatin ve nesfatin1 sonuçlarına bakıldığında her iki grupta da anlamlı fark ortaya çıkmamıştır (Tablo 4.2.).

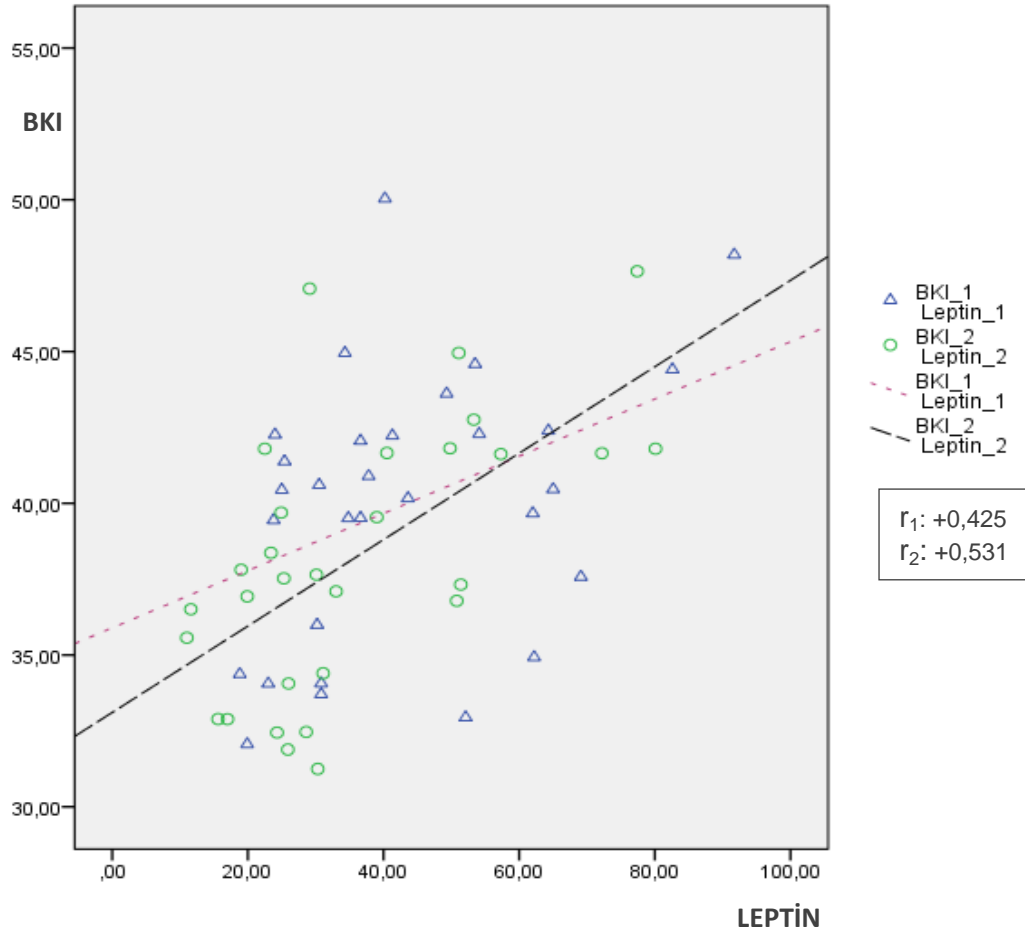
Tablo 4.2. Çalışma başlangıcındaki ve sonundaki antropometrik ölçümler ve biyokimyasal değerler (Ortalama±SD, Paired Simples T Test)

	Kilo Veremeyen(n:14)			Kilo Veren(n:16)		
	İlk Ölçüm	Son Ölçüm	Fark (p)	İlk Ölçüm	Son Ölçüm	Fark (p)
Vücut Ağ. (kg)	99,59 ±11,85	98,18 ±12,15	1,41 (p=0,001)	103,19 ±12,46	95,98 ±11,60	7,21 (p=0,001)
BKI(kg/m²)	39,54 ±4,94	38,97 ±5,01	0,57 (p=0,001)	40,33 ±4,12	37,52 ±3,90	2,81 (p=0,001)
Bel Çevresi(cm)	114,43 ±13,29	111,93 ±13,05	2,50 (p=0,01)	118,19 ±9,76	107,75 ±8,92	10,44 (p=0,001)
Kalça Çevresi(cm)	127,21 ±9,65	126,00 ±9,73	1,21 (p=0,003)	131,88 ±7,14	126,25 ±7,61	5,63 (p=0,001)
Bel/Kalça	0,90 ±0,08	0,89 ±0,07	0,01 (p=0,09)	0,90 ±0,06	0,85 ±0,05	0,05 (p=0,001)
Leptin (ng/ml)	43,31 ±20,57	43,09 ±22,69	0,22 (p=0,958)	42,93 ±18,08	29,26 ±12,03	13,67 (p=0,001)
Ghrelin (pg/ml)	684,29 ±244,45	616,71 ±283,88	67,57 (p=0,035)	643,31 ±346,40	765,44 ±458,06	-122,13 (p=0,067)
Obestatin (ng/ml)	2,15 ±0,97	2,13 ±0,91	0,02 (p=0,731)	1,89 ±0,54	1,95 ±0,45	-0,05 (p=0,563)
Nesfatin1 (mmol/L)	3,03 ±0,74	2,94 ±0,52	0,09 (p=0,310)	2,98 ±0,74	3,00 ±0,70	-0,02 (p=0,627)

4.10. Leptin ile BKI Arasındaki İlişki

Spearman Korelasyon analizine göre ilk ölçümlere göre BKI (kg/m²) ile leptin (ng/ml) ölçümleri arasında, anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (r=0.425; p<0.05). Son ölçümlere göre ise BKI (kg/m²) ile Leptin (ng/ml) arasında yine anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (r=0.531; p<0.01) (Şekil 4.9.).

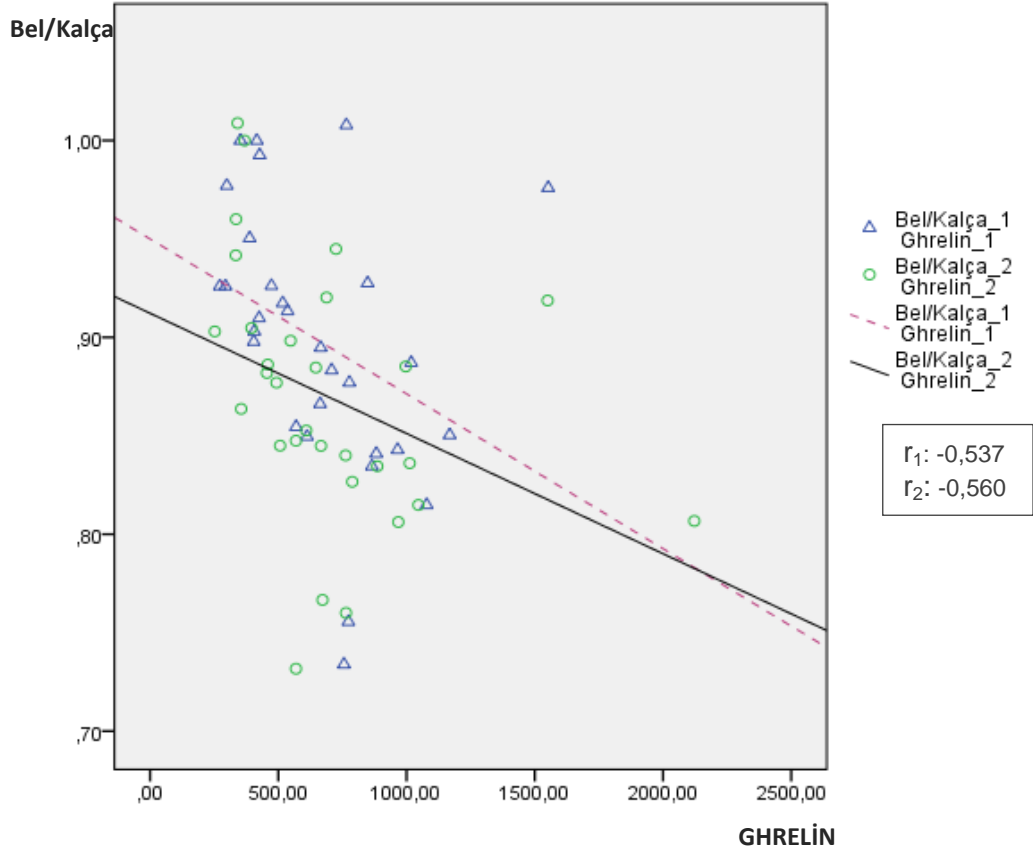
Şekil 4.9. BKI (kg/m^2) ile Leptin (ng/ml) değerleri arasındaki ilişki.



4.11. Ghrelin ile Bel/Kalça Oranı Arasındaki İlişki

Spearman korelasyon analizine göre; ilk ölçümlere göre, bel/kalça oranı ile ghrelin (pg/ml) ölçümleri arasında, negatif korelasyon bulunmuştur ($r=0.537$; $p<0.05$). Son ölçümlere göre ise bel/kalça oranı ile ghrelin (pg/ml) arasında yine negatif korelasyon bulunmuştur ($r=0.560$; $p<0.001$) (Şekil 4.10).

Şekil 4.10. Bel/Kalça Oranı ile Ghrelin(pg/ml) değerleri arasındaki ilişki.



5. TARTIŞMA

Obezite, yağ dokusunun, sağlıkla ilgili olumsuz sonuçlara yol açacak ölçüde artması olarak tanımlanmaktadır. Modern toplumlarda en sık görülen sağlık sorunlarından biri olan obezite, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde, epidemik boyutlara ulaşan ve sıklığı giderek artan önlenebilir bir sorun olmakla kalmayıp, küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu olarak ortaya çıkmaktadır (Çayır ve ark., 2011).

Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasına göre; 30 yaş ve üzerindeki erkeklerde, obezite prevalansı %25,2; kadınlarda %44,2'dir. 50 yaşından sonra kadınlardaki prevalansın anlamlı ölçüde arttığı (%50,2) belirlenmiştir (Onat ve ark., 2001). Sağlık Bakanlığı'nın Raporu'na göre (2010); ülkemizde yaşayan erkek bireylerin %20,5'i, kadın bireylerin ise %41'i obez olarak belirlenmiştir. Toplamda fazla kilolu olanlar %34,6, fazla kilolu ve obez olanlar %64,9, aşırı obez olanların oranı %2,9 olarak bulunmuştur.

Önceki yıllarda besin alımının, depolanan enerji miktarıyla yani vücutta depo edilen yağ miktarıyla ilintili olduğu ileri sürülmüştür. Daha sonraki yıllarda sindirim sisteminden salgılanan peptid yapısındaki kolesistokinin, bombesin, gastrin hormonu salgılatıcı peptid, nöromedin B ve glukojen hormonu gibi doygunluk sinyalleri oluşturan maddelerin etkisiyle besin alımının denetlendiği kaydedilmiştir. 1990'lı yılların ortasında peptid yapılı bir hormon olan 'leptin'in keşfi ile besin alımının denetiminde yağ dokusu ile beyin arasındaki iletişim ve buna aracılık eden moleküller üzerinde araştırmalar yoğunlaşmıştır (Baysal, 2005). Daha sonraki 10 yıllık süreçte leptinin yanı sıra 'ghrelin', 'obestatin', nesfatin1' gibi peptid yapılı hormonlar keşfedilmiş, bu hormonların obezite üzerine pozitif veya negatif etkileri saptanmaya çalışılmıştır.

Çoğunlukla adipoz doku tarafından kodlanan leptin hormonunun temel işlevinin, enerji dengesi ve doyumluk sinyalinin oluşmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Dolaşımdaki leptin düzeyi, yağ kitlesinin artışına paralel olarak yükselir ve hipotalamusa yağ dokusunda yeterli enerji depolandığına ilişkin bilgiyi ulaştırarak iştahın baskılanmasına ve enerji harcamasının artmasına neden olur. Bilindiği gibi kısa sürede gerçekleşen kilo kaybı uzun süre kalıcı olmamakta, birey hızla tekrar kilo kazanmaktadır. Bu duruma, kilo kaybıyla azalan yağ kitlesine paralel olarak serum leptin seviyelerindeki düşüşün neden olabileceği ileri sürülmüştür. Araştırmalarda gen mutasyonu sonucu leptinin vücutta üretilmediği, dolayısıyla yemek alımının baskılanamamasıyla kilo kazanımının gerçekleştiği gözlenmiştir. Bu bireylere leptin verildiğinde kilo kaybı bildirilmiştir. Bunun yanında serum leptin düzeyi normal olan obez bireylere leptin verilmesi ağırlık kaybı sağlamamıştır. Bu durum insülin direncinde olduğu gibi leptin direncinin de olabileceğini düşündürmüştür. Leptin direncinin leptinin kan beyin bariyerinin geçememesinden ve/veya leptin reseptör bozulmasından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (Oswal ve Yeo, 2010; Baysal, 2005).

Yaptığımız çalışmada, en az 3 ay, en fazla 6 ay süresince uygulanan diyet programı sonrasında, katılımcıların başlangıç vücut ağırlık ortalaması 103,19 kg'dan 95,98 kg'a gerilemiş; başlangıçta çalışma grubunun ortalama BKİ değeri 40,33 kg/m² iken, çalışma sonunda ortalama BKİ değeri 37,52 kg/m² olarak ölçülmüştür. Kilo veren grupta ortalama olarak %7'lik kilo kaybı gerçekleştiği saptanmıştır. Bu duruma paralel olarak kilo veren grubun leptin değerlerinde ilk ve son ölçümler arasında anlamlı bir azalma gözlenmiştir (p<0.001). Kilo veremeyen grupta ise leptin değerlerinde değişiklik gözlenmemiştir. Leptin değerlerindeki bu değişiklik, bel ve kalça çevrelerindeki değişikliklerle de aynı uyumu göstermiştir. Ayrıca leptin değerleri ile BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (p<0.05).

Bu alanda yapılan çalışmalar incelendiğinde, Brezilya'da kadınlar üzerinde yapılan bir araştırmada katılımcılar ideal ağırlıkta olanlar (BKİ=20–25 kg/m²), kilolu olanlar (BKİ=25–30 kg/m²) ve obez olanlar (BKİ>30kg/m²) olmak üzere 3 grupta incelenmiştir. Ortalama leptin değerleri gruplara göre sırasıyla 12,58 (ng/ml), 22,40 (ng/ml) ve 33,60 (ng/ml) olarak tespit edilmiştir (Franco-Sena ve ark., 2014). Bu

çalışmada BKI arttıkça serum leptin değerlerinin arttığı rapor edilmiştir. Bu sonuçların bizim elde ettiğimiz sonuçlarla paralel olduğu görülmektedir. Benzer şekilde, 162 kadın ve 42 erkek birey üzerinde yapılan başka bir çalışmada, kadın bireylerin BKI değerleri ile serum leptin değerleri arasında, bizim çalışmada olduğu gibi pozitif korelasyon bulunduğu rapor edilmiştir (Garcia Jimenez ve ark., 2014). Bu bulguların aksini gösteren güncel çalışmalar da mevcuttur. Parkinson hastası ve obezlerden oluşan 12 kadın ve 28 erkek birey üzerinde yapılan çalışmada leptin ile vücut ağırlıkları ve bel çevreleri arasındaki ilişki incelenmiş, kadınlarda anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (Özdilek ve Kenangil, 2014).

Başlıca mide mukozasından salgılanan ghrelin, leptin karşıtı etkinlik gösterir, besin alımını uyarır, karbonhidrat kullanımını hızlandırırken yağ kullanımını azaltır, gastrik motiliteyi ve asit salınımını artırır. Dolaşımdaki ghrelin düzeyi her yemek öncesi yükselir, besin alımından sonra düşer. İnsanlarda enerji alımı arttığında ve obezitede plazma ghrelin düzeyi düşmekte, açlıkta ve anoreksiya nevrozada yükselmektedir. Büyüme hormonu ghrelin salınımını pozitif yönde etkilediği için, genç bireylerde plazma ghrelin seviyesi yaşlı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur (Nakazato ve ark, 2001; King ve ark., 2010; Sato ve ark, 2012).

Yaptığımız çalışmada kilo veremeyen grupta serum ghrelin (pg/ml) düzeyleri son ölçümlerde ilk ölçümlere göre anlamlı şekilde azalma göstermiştir (p=0,03). Kilo veren grupta ise ghrelin seviyeleri ilk ölçümlere göre artış göstermiş ancak bu artış istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p=0,067). Spearman korelasyon analizine göre; ghrelin ile bel/kalça oranı arasında, güçlü negatif korelasyon bulunmuştur (p=0,001).

Liu ve ark. (2014) yaptıkları başka bir çalışmada ise; yaşları 18 ile 74 arasında değişen, BKI değerleri 25 kg/m² ve üzeri olan 95 birey ile ideal vücut ağırlığına sahip (BKI<25kg/m²) olan 30 kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Fazla kilolu olan grubun plazma ghrelin değerleri, normal kilolu olan kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük çıkmıştır (p<0,05). Benzer şekilde, Buss ve ark. (2014) yaptıkları çalışmada ise 25 fazla kilolu, 22 obez kadın bireyin katılımıyla plazma ghrelin ile vücut ağırlığı arasındaki ilişki incelenmiştir. Ayrıca katılımcılardan besin tüketim kaydı alınmış, kayıtlara göre bireylerin ortalama günlük enerjisinin %30-

35'ini yağlardan, %17'sini proteinlerden, %45-50'sini karbonhidratlardan aldıkları gözlenmiştir. Bu oranlar bizim yaptığımız çalışmaya da oldukça yakındır. Çalışma sonunda plazma ghrelin seviyelerine bakıldığında fazla kilolu kadınların ghrelin düzeyi ortalama 409 pg/ml iken obez kadınların 294 pg/ml olarak saptanmıştır ($p<0,01$). Ayrıca plazma ghrelin seviyeleri ile vücut ağırlıkları arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur ($p<0,001$). Yaptığımız çalışmada ise bu iki çalışmaya paralel olarak kilo kaybı ile ghrelin seviyelerinde artış gözlenmiş ancak bu artış istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,067$). Aynı şekilde yaptığımız çalışmada vücut ağırlığı ile ghrelin seviyelerinin korelasyonuna bakıldığında negatif korelasyon bulunmuş ancak yine anlamlı bulunmamıştır. Bu farklılığın sebebi olarak, yöresel beslenme alışkanlıklarının değişkenliği ve ghrelinin kısa sürede değişkenlik gösteren bir hormon olması düşünülebilir.

Ghrelinle ilgili yapılan diğer bir çalışmada ise fazla kilolu ve obezlerden oluşan 50-75 yaş arasındaki postmenopozal 439 kadın 4 grupta incelenmiştir: Birinci grup, sadece diyetle kilo kaybedenler; ikinci grup, sadece egzersiz yapanlar; üçüncü grup, diyetle kilo kaybeden, aynı zamanda egzersiz yapanlar ve dördüncü grup ise hiçbir müdahalede bulunulmayan kontrol grubudur. Bu çalışmanın sonuçlara bakıldığında, kontrol grubuna göre ghrelin seviyelerinde, hem diyet, hem de egzersiz yapan grupta anlamlı artış gözlenirken, sadece diyet ve sadece egzersiz yapan grupta istatistiksel anlamlı artış gözlenmemiştir (Mason ve ark., 2014). Yaptığımız çalışmada da bu duruma paralel olarak, sedanter bireylerde sadece diyetle ghrelin seviyelerinde anlamlı bir artış gözlenmemiştir. Bu sonuç, sağlıklı zayıflama için diyetin yanı sıra egzersizin de önemli olabileceğini göstermektedir.

Obestatin, ghrelin geni tarafından kodlanan, negatif enerji dengesine olanak sağlayan, besin alımını ve gastrik boşalmayı yavaşlatan bir hormondur. Keşfedildiği ilk yıllarda ghrelin karşıtı bir hormon olarak görülse de daha sonra bu durum çelişkili hal almıştır. İnsanlarda yapılan çalışmalarda, plazma obestatin düzeyinin yemek sonrası önemli derecede değişmediği fakat zayıf bireylerle karşılaştırıldığında obezlerde önemli derecede düşük olduğu gözlenmiştir. Obestatinin kısa süreli besin alımına ve vücut kilo kazanımına etki etmediği rapor edilmiştir (Ren ve ark., 2009; Hedayati ve ark., 2012).

Yaptığımız çalışmada, serum obestatin düzeyleri, kilo veremeyen grupta, ilk ölçümlerde 2,15 ng/ml iken, son ölçümlerde 2,13 ng/ml'ye düşmüştür. Kilo veren grupta ise kilo kaybı ile serum obestatin düzeyleri 1,89 ng/ml'den 1,95 ng/ml'ye yükselmiştir. Ancak her iki gruptaki azalma veya artış istatistiksel açıdan anlamlı tespit edilmemiştir. Belki, kilo verme yüzdesi daha fazla olsaydı serum obestatin düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı olabilirdi. Obestatin ile vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi arasında ilişki bulunmazken, sadece son ölçümlerde bel/kalça oranı ile obestatin arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Zamrazilova ve ark. (2008) normal kilolu, obez ve anorektik kadınlardan oluşan bir çalışmada bu grupların serum obestatin değerleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, vücut ağırlığı ortalaması düşük olan gruptan yüksek olan gruba doğru gidildikçe serum obestatin düzeylerinde anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. Obestatin ile ilgili yapılan diğer çalışmaların çoğu Zamrazilova ve ark. (2008) yaptıkları çalışmaya paralel olsa da bu duruma çelişkili sonuçlar da mevcuttur. Roth ve ark. (2009) 18 morbid obez kadın üzerinde yaptıkları araştırmaya göre, gastrik bypass ameliyatından önceki ve iki yıl sonraki vücut ağırlık ortalamaları ile serum obestatin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Katılımcılar ameliyat sonrası iki yıl içinde ortalama olarak %30 vücut ağırlık kaybına rağmen, serum obestatin düzeylerinde değişiklik göstermemişlerdir. Yaptığımız çalışma Roth ve ark. (2009)'nın yaptığı çalışmayla paralellik gösterse de konuyla ilgili çelişkileri aydınlatılabilmek için obestatin düzeyini etkileyebilecek diğer etkenlerin daha iyi araştırılmaya ihtiyaç vardır.

Yeni keşfedilmiş bir hormon olan nesfatin1, leptinden bağımsız hareket eden, anoreksijenik olarak tanımlanan, nükleobindin2 (NUKB2)'den türeyen bir moleküldür. Nesfatin1'in yiyecek alımını, daha çok melanokortin reseptörü aracılığıyla baskıladığını ortaya koyan çalışmalar vardır. Yapılan araştırmalarda nesfatin1'in beyinde besin alımı ve iştahla ilgili merkezlerde yoğunlukta bulunduğu rapor edilmiştir. Yapılan ilk çalışmalarda nesfatin1 hormonu farelere değişik dozlarda enjekte edilmiş, doz yoğunluğu ile besin alımı arasında negatif korelasyon olduğu birçok çalışmada rapor edilmiştir (Stengel ve ark., 2013).

Yaptığımız çalışmada, kilo veremeyen grupta ilk ölçümlere göre serum nesfatin1 düzeylerinde azalma, kilo veren grupta ise serum nesfatin1 düzeylerinde artış tespit edilmiştir. Ancak bu veriler istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır

($p>0,05$). Ayrıca nesfatin1 ile BKI, vücut ağırlığı, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı gibi parametreler arasında korelasyon da bulunmamıştır.

Bugüne kadar vücut ağırlığı ve serum nesfatin1 düzeyi ilişkisinin incelendiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir. Yaptığımız çalışmaya paralel olarak, Özkan ve ark. (2013) yaptıkları çalışmada, katılımcılar ortalama BKI değerlerine göre düşük kilolu, ideal kilolu, fazla kilolu, obez ve morbid obez olarak gruplara ayrılmış ve her grubun serum nesfatin1 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Gruplararası serum nesfatin1 değerlerine bakıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ayrıca serum nesfatin1 düzeyleri ile vücut ağırlığı arasında korelasyon da gözlenmemiştir. Bu alanda yapılan başka bir çalışmada 40 obez adolesan ile 40 sağlıklı ve normal kilolu adolesan, açlık serum nesfatin1, vücut yağ oranı açısından karşılaştırılmış, açlık serum nesfatin1 düzeyleri obezlerde (2,49 ng/ml), kontrol grubuna (0,7 ng/ml) göre önemli derecede yüksek bulunmuştur (Anwar ve ark., 2014). Bu çalışmaya zıt olarak, Deniz ve ark. (2012) 60 kadın birey üzerinde yaptıkları çalışmaya göre BKI ile serum nesfatin1 arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Buna karşılık, Şengül ve ark. (2014) 50 kadın birey üzerinde yaptıkları çalışmada ise BKI ile nesfatin1 arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmanın sonuçlarıyla paralellik göstermektedir. Nesfatin1 ile ilgili yapılan çalışmalar ışığında, nesfatin1'in ratlara dışarıdan verilmesiyle besin alımını önemli ölçüde azalttığı ancak, insanlarda serum nesfatin1 düzeyi ile vücut ağırlığı arasındaki ilişkide çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bu durumda yeni keşfedilen hormon olan nesfatin1'in endojen ve egzogen etki mekanizmaları hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın sonuçlarına göre; kilo veren grupta, kilo veremeyen gruba göre serum leptin değerlerinde anlamlı azalmalar bulunmuş; obestatin ve nesfatin1 seviyelerinde ise önemli değişiklikler bulunmamıştır. Serum ghrelin değerlerinde, kilo veremeyen grupta, anlamlı düşüş gözlenirken, kilo veren grupta ghrelin artışı gözlenmiş; ancak bu fark anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca leptin ile BKI, bel çevresi ve kalça çevresi arasında, pozitif ilişki bulunmuştur. Ghrelin ile bel çevresi ve bel/kalça oranı arasında, negatif ilişki tespit edilmiştir.

Vücudumuzda leptin hormonunun büyük kısmı, yağ dokusunda sentezlenmektedir. Çalışmamıza katılan bireylerin kilo kaybıyla beraber, vücut yağ kitlesindeki azalmaya paralel olarak, leptin seviyelerinde de düşüş gözlenmiştir. Serum leptin düzeyleri ile BKI, bel çevresi genişliği arasında pozitif ilişki bulunması da bu durumu doğrulamaktadır. Kilo kaybı ile serum ghrelin düzeylerinde artış gözlenmesi ancak bu artışın anlamlı olmaması, ghrelin seviyelerinin sadece kilo değişimlerine bağlı olarak değil, bireysel beslenme alışkanlıkları, çevresel faktörlere göre de değişebileceğini düşündürmektedir. Ghrelinin kısa zaman aralıklarında hızlı değişiklikler gösteren hormon olması da bu durumu desteklemektedir. Ghrelin hormonunda olduğu gibi serum obestatin ve nesfatin1 düzeylerinin de kilo kaybıyla değişiklik göstermemesi, bu hormonların kilo kaybından etkilenmediğini ortaya koymaktadır.

Dolayısıyla çoğunluğu adipoz dokudan salgılanan leptin hormonu düzeyleri, kilo kaybıyla azalan adipoz dokudan etkilenmiş, adipoz doku dışında başta mide olmak üzere birçok doku ve organdan salgılanan ghrelin, obestatin ve nesfatin1 düzeylerinde, kilo kaybıyla değişiklik olmamıştır. Hipotalamustan kontrol edilen bu nörohormonların etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için araştırmanın daha uzun sürede, daha fazla kilo kaybı hedeflenerek ve daha sık örnek alınarak yapılması önerilebilir.

KAYNAKLAR

Achike F, To NHP, Wang H, Kwan CY. Obesity, metabolic syndrome, adipocytes and vascular function: A holistic viewpoint. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2011, 38:1-10.

Algül S, Özçelik O. Obezite Tedavisi İçin Umut Verici Yeni Bir Peptid: Nesfatin-1. *F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg*. 2012, 26(3): 143-148.

Alphan MET. Obezitenin etiyolojisi. İçinde: Baysal A, Baş M(editörler). *Yetişkinlerde Ağırlık Yönetimi*, 1. Baskı. İstanbul, Ekspress Basımevi, 2008: 17-34.

Altaş S, Gürsu MF, Gülcü Bulmuş F. Adipoz dokudan salınan yeni adipokinler. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*. 2011, 6(17):83-97.

Anwar GM, Yamamah G, Ibrahim A, El-Lebedy D, Farid TM, Mahmoud R. Nesfatin-1 in childhood and adolescent obesity and its association with food intake, body composition and insulin resistance. *Regul Pept*. 2014, 188:21-24.

Anderwald-Stadler M, Krebs M, Promintzer M, Mandl M, Bischof MG, Nowotny P, Kästenbauer T, et al. Plasma obestatin is lower at fasting and not suppressed by insulin in insulin-resistant humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007, 293(5):1393-1398.

Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel hormon: Leptin. *Uludağ Üniv. Tıp. Derg*. 2004, 30(2) :113-18.

Aydın S, Özkan Y, Çaylak E, Aydın S. Ghrelin and its biochemical functions. *Türkiye Klinikleri. J Med Sci*. 2006, 26:272-283.

Aydın S. Discovery of Ghrelin Hormone: Research and Clinical Applications. *Türk J Biochem*. 2007, 32(2):76–89.

Baysal A. Hormonal and genetic factors affecting food intake: relation to obesity. *J Nutr and Diet*. 2005, 33(2):5-9.

Bilgin HM. Ghrelin; Gündemdeki Hormon. *Dicle Tıp Dergisi*. 2006, 33(4):268-272

Büyükokuroğlu ME, Göçer F, Ünüvar N. Leptin. *AÜTD*. 1999, 31: 1-5.

Buss J, Havel PJ, Epel E, Lin J, Blackburn E, Daubenmier J. Associations of ghrelin with eating behaviors, stress, metabolic factors, and telomere length among overweight and obese women: preliminary evidence of attenuated ghrelin effects in obesity? *Appetite*. 2014, DOI:10.1016.

Calabro P, Limongelli G, Pacileo G, Salvo GD, Golino P, Calabro R. The role of adiposity as a determinant of an inflammatory milieu. *J Cardiovasc Med*. 2007, 8:1-11.

Chen CY, Asakawa A, Fujimaya M, Lee SD, Inui A. Ghrelin gene products and the regulation of food intake and gut motility. *Pharmacol Rev.* 2009, 61:430–481.

Chen X, Dong J, Jiang ZY. Nesfatin-1 influences the excitability of glucosensing neurons in the hypothalamic nuclei and inhibits the food intake. *Regul Pept.* 2012, 177:21-26.

Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tscho M, Pronchuk N, Grove KL, Strasburger CJ, et al. The Distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron.* 2003, 37: 649–661.

Cui AD, Gai NN, Zhang XH, Jia KZ, Yang YL, Song ZJ. Decreased serum obestatin consequent upon TRIB3 Q84R polymorphism exacerbates carotid atherosclerosis in subjects with metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr.* 2012, 4(1):52-57.

Cummings DE. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol Behav.* 2006, 89(1):71-84.

Çayır A, Atak N, Köse SK. Beslenme ve diyet Kliniğine başvuranlarda obezite durumu ve etkili faktörlerin belirlenmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2011, 64(1):13-19.

Çetin F, Aygün C, Erman F, Aydın S, Poyrazoğlu OK, Bahçecioğlu İH. Fonksiyonel dispepside obestatin ve ghrelinin rolü. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi.* 2009, 8 (3): 102-107.

Deniz R, Gurates B, Aydın S, Celik H, Sahin I, Baykus Y, Catak Z, et al. Nesfatin-1 and other hormone alterations in polycystic ovary syndrome. *Endocrine.* 2012, 42(3):694-699.

Dong J, Xu H, Wang P, Cai G, Song H, Wang C, Dong Z, et al. Nesfatin-1 stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-Activated Protein Kinase in STZ-induced type 2 diabetic mice. *Plos One.* 2013, 8(12):1-8.

Dostalova I, Haluzik M. The role of ghrelin in the regulation of food intake in patients with obesity and anorexia nervosa. *Physiol. Res.* 2009, 58:159-170.

Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med.* 2007, 356: 237–247.

Franco-Sena AB, Oliveira LC, Jesus Pereira Pinto T, Farias DR, Vaz JD, Kac G. Factors associated to prospective leptin concentrations throughout pregnancy in pre gestational normal weight, overweight and obese women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014, DOI: 10.1111.

Friedman JM. The Function of Leptin in Nutrition, Weight, and Physiology. *Nutrition Reviews.* 2002, 60(10): 1-14.

Frühbeck G, Salvador J. Relation between leptin and the regulation of glucose metabolism. *Diabetologia*. 2000, 43:3-12.

Fujimiya M, Asakawa A, Ataka K, Kato I, Inui A. Different effects of ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin on gastroduodenal motility in conscious rats. *World J Gastroenterol*. 2008, 14(41): 6318-6326.

García-Jiménez S, Bernal Fernández G, Martínez Salazar MF, Monroy Noyola A, Toledano Jaimes C, Meneses Acosta A, Gonzalez Maya L, et al. Serum Leptin is Associated With Metabolic Syndrome in Obese Mexican Subjects. *J Clin Lab Anal*. 2014, DOI: 10.1002.

Gerritor S, Juan WY, Peter B. An Easy Approach to Calculating Estimated Energy Requirements. *Prev Chronic Dis*. 2006, 3(4):1-4.

Goebel-Stengel M, Wang L, Stengel A, Taché Y. Localization of nesfatin-1 neurons in the mouse brain and functional implication. *Brain Res*. 2011, 1396:20-34.

Gonzalez R, Reingold BK, Gao X, Gaidhu MP, Tsushima RG, Unniappan S. Nesfatin-1 exerts a direct, glucose-dependent insulinotropic action on mouse islet β - and MIN6 cells. *J Endocrinol*. 2011, 208(3):9-16.

Granata R, Gallo D, Luque RM, Baragli A, Scarlatti F, Grande C, Gesmundo I, et al. Obestatin regulates adipocyte function and protects against diet-induced insulin resistance and inflammation. *Faseb J*. 2012, 26(8):3393-3411.

Guo ZF, Zheng X, Qin YW, Hu JQ, Chen SP, Zhang Z. Circulating preprandial ghrelin to obestatin ratio is increased in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007, 92(5):1875-80.

Gutierrez-Grobe Y, Villalobos-Blasquez I, Sánchez-Lara K, Villa AR, Ponciano-Rodríguez G, Ramos MH, Chavez-Tapia NC. et al. High ghrelin and obestatin levels and low risk of developing fatty liver. *Annals of Hepatology*. 2010, 9(1):52-57.

Hedayati M, Saghebjo M, Ghanbari-Niaki A. Effects of Circuit Resistance Training Intensity on the Plasma Ghrelin to Obestatin Ratios in Healthy Young Women. *Int J Endocrinol Metab*. 2012,10(2):475-479.

Huda MSB, Durham BH, Wong SP, Deepak D, Kerrigan D, McCulloch P, Ranganath L. et al. Plasma obestatin levels are lower in obese and postgastrectomy subjects, but do not change in response to a meal. *International Journal of Obesity*. 2008, 32:129–135.

Inui A, Asakawa A, Bowers CY, Montovani G, Laviano A, Meguid MM, Fujimaya M. Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *Faseb J*. 2004, 18:439-456.

İlhan T, Erdost H. Ghrelin. *Uludag Univ. J. Fac. Vet. Med*. 2009, 28(1): 67-74

Kabalak T. Obezite, Metabolik Sendrom. İçinde: Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M(editörler). *Endokrinoloji El Kitabı*, 2. Baskı. İzmir, Güven Kitabevi, 2001: 691-700.

King JA, Wasse LK, Broom DR, Stensel DJ. Influence of brisk walking on appetite, energy intake, and plasma acylated ghrelin. *Med Sci Sports Exerc.* 2010, 42(3):485-492.

Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 1999, 402:656-660.

Kojima M. The discovery of ghrelin - A personal memory. *Regulatory Peptides.* 2008, 145:2–6.

Korner J, Leibel RL. To eat or not to eat - how the gut talks to the brain. *N Engl J Med.* 2003, 349(10):926-928.

Krishnarjuna B, Ganjiwale AD, Manjappara UV, Raghothama S. NMR Structure Implications of Enhanced Efficacy of Obestatin Fragment Analogs. *Int J Pept Res Ther.* 2011, 17:259–270.

Li QC, Wang HY, Chen X, Guan HZ, Jiang ZY. Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans. *Regul Pept.* 2010, 159:72-77.

Liu W, Yue H, Zhang J, Pu J, Yu Q. Effects of plasma ghrelin, obestatin, and ghrelin/obestatin ratio on blood pressure circadian rhythms in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chin Med J (Engl).* 2014,127(5):850-855.

Lönnerdal B, Havel PJ. Serum leptin concentrations in infants: effects of diet, sex, and adiposity. *Am J Clin Nutr.* 2000, 72:484–489.

Mason C, Xiao L, Imayama I, Duggan CR, Campbell KL, Kong A, Wang CY. Et al. The effects of separate and combined dietary weight loss and exercise on fasting ghrelin concentrations in overweight and obese women: a randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014, DOI: 10.1111.

Myers MG, Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends in Endocrinology and Metabolism.* 2010, 21(11): 643-651

Nakazato M, Murakami N, Date Y. Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature.* 2001, 409(6817):194-198.

Nogueiras R, Pfluger P, Tovar S, Arnold M, Mitchell S, Morris A, Perez-Tilve D. Et al. Effects of obestatin on energy balance and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology.* 2007, 148(1):21-6.

- Ohgusu H, Shirouzu K, Nakamura Y, Nakashima Y, Ida T, Sato T, Kojima M. Ghrelin O-Acyltransferase (Goat) Has a Preference for N-Hexanoyl-Coa over N-Octanoyl-Coa as an Acyl Donor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009, 386: 153-158.
- Onat A, Keleş I, Sansoy V, Ceyhan K, Uysal O, Cetinkaya A. Rising obesity indices in 10-year follow-up of Turkish men and women: Body mass index independent predictor of coronary events among men. *Turk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2001, 29:430-36.
- Oswal A, Yeo G. Leptin and the Control of Body Weight: A Review of Its Diverse Central Targets, Signaling Mechanisms, and Role in the Pathogenesis of Obesity. *Obesity*. 2010, 18: 221–229.
- Ozdilek B, Kenangil G. Serum Leptin Concentrations in Turkish Parkinson's Disease Population. *Parkinson's Disease*. 2014, DOI:10.1155.
- Ozkan Y, Timurkan ES, Aydin S, Sahin I, Timurkan M, Cital C, Kalayci M. ve ark. Acylated and desacylated ghrelin, preptin, leptin, and nesfatin-1 Peptide changes related to the body mass index. *Int J Endocrinol*. 2013, DOI: 10.1155.
- Özçam H. Tip 2 diyabetli obez ve obez olmayanlarda leptin ve adiponektin düzeylerinin insulin direnci ile ilişkisi. 3. İç Hastalıkları Kliniği, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2009.
- Özen Ş, Özen G. Leptin Hormonu: Egzersiz ve Obezite ile İlişkisi. *New World Sciences Academy*. 2011, 6(2): 114-127.
- Pekcan G. Beslenme Durumunun Saptanması. İçinde: Baysal A, Aksoy M (editörler). *Diyet El Kitabı*, 5. Baskı. Ankara, Hatiboğlu Yayınevi, 2008: 67-141.
- Pospiech E. Leptin: The Satiety Hormone and its Influence on Obesity. *Eukaryon*. 2010, 6: 80-83.
- Ren AJ, Guo ZF, Wang YK, Lin L, Zheng X, Yuan WJ. Obestatin, obesity and diabetes. *Peptides*. 2009, 30(2):439-44.
- Reseland JE, Anderssen SA, Solvoll K, Hjermmann I, Urdal P, Holme I, Drevon CA. Effect of long-term changes in diet and exercise on plasma leptin concentrations. *Am J Clin Nutr*. 2001, 73:240–245.
- Roth CL, Reinehr T, Schernthaner G-H, Kopp HP, Kriwanek S, Schernthaner G. Ghrelin and obestatin levels in severely obese women before and after weight loss after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2009, 19:29–35.
- Sato T, Nakamura Y, Shiimura Y, Ohgusu H, Kangawa K, Kojima M. Structure, regulation and function of ghrelin. *J Biochem*. 2012, 151 (2):119-128.

Schwartz MW, Baskin DG, Kaiyala KJ, Woods SC. Model for the regulation of energy balance and adiposity by the central nervous system. *Am J Clin Nutr.* 1999, 69(4):584-596.

Sengül O, Dilbaz B, Halıcı Z, Ferah I, Cadırcı E, Yılmaz F. Decreased serum nesfatin-1 levels in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014, 177:34-37.

Shimizu H, Oh-I S, Hashimoto K, Nakata M, Yamamoto S, Yoshida N, Eguchi H, et al. Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: the leptin-independent mechanism. *Endocrinology.* 2009, 150(2):662-71.

Singhal A, Farooqi S, O'Rahilly S, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Early nutrition and leptin concentrations in later life. *Am J Clin Nutr.* 2002, 75:993-999.

Söylemez N, Demirbağ R, Sezen Y, Yıldız A, Akpınar O. Vücut kütle indeksine göre leptin ve adiponektin seviyeleri ve bunların oksidatif parametrelerle ilişkisi. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2010, 10: 391-396.

Stengel A, Mori M, Taché Y. The role of nesfatin-1 in the regulation of food intake and body weight: recent developments and future endeavors. *Obes Rev.* 2013,14(11):859-870.

Subasinghage AP, Green BD, Flatt PR, Irwin N, Hewage CM. Metabolic and structural properties of human obestatin {1-23} and two fragment peptides. *Peptides.* 2010, 31:1697-1705.

Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, Mori K. et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000, 85:4908-4911.

T.C. Sağlık Bakanlığı/Türkiye Halk Sağlığı Kurumu/Obezite, Diyabet ve Metabolik Hastalıklar Daire Başkanlığı. <http://beslenme.gov.tr/index.php?lang=tr&page=40>. 28.04.2014.

Üçok K, Gökbel H. Egzersizin leptin düzeylerine etkileri. *Genel Tıp Derg.* 2004, 14(3):121-124.

Vicennati V, Genghini S, De Iasio R, Pasqui F, Pagotto U, Pasquali R. Circulating obestatin levels and the ghrelin/obestatin ratio in obese women. *Eur J Endocrinol.* 2007, 157(3):295-301.

World Health Organization(WHO)/Health Topics/Obesity. <http://www.who.int/topics/obesity/en/>. 12.11.2013

Yiğitbaşı T, Baskın Y, Afacan G, Harmanda A. Relationship Between The Levels of Growth Hormone, Leptin, Amylin, Glucagon Like Peptide-1 and Insulin Resistance in Obese Patients. *Turk J Biochem.* 2010, 35(3);177-182.

Zamrazilova H, Hainer V, Sedlackova D, Papezova H, Kunesova M, Bellisle F, Hill M. et al. Plasma obestatin levels in normal weight, obese and anorectic women. *Physiol. Res.* 2008, 57 (1):49-55.

Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994, 372:425-432.

EKLER

EK-1. HASTA BİLGİ FORMU

KİŞİSEL BİLGİLER	1. ADI SOYADI					
	T.C. KİMLİK NO				TEL:	
	ADRESİ					
	2. YAŞI				3. CİNSİYETİ:	<input type="checkbox"/> Kadın <input type="checkbox"/> Erkek
	4. MEDENİ HALİ	<input type="checkbox"/> Evli <input type="checkbox"/> Bekâr		5. ÇOCUK SAYISI:		
	6. EĞİTİM DÜZEYİ	<input type="checkbox"/> Okuryazar değil <input type="checkbox"/> Lise		<input type="checkbox"/> İlkokul <input type="checkbox"/> Üniversite		<input type="checkbox"/> Ortaokul <input type="checkbox"/> Yüksek Lisans

SAĞLIK BİLGİLERİ	7. Sigara Kullanımı	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> yıl önce bırakmış				
	8. Alkol Kullanımı	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> yıl önce bırakmış				
	9. Hipertansiyon	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok				
	10. HT varsa	<input type="checkbox"/> Kan basıncı > 85 ve 130 mmHg <input type="checkbox"/> Antihipertansif kullanımı				
	11. Diyabetes Mellitus	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok				
	12. DM varsa	<input type="checkbox"/> Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl <input type="checkbox"/> OGTT 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl <input type="checkbox"/> Oral antidiyabetik veya insülin kullanımı <input type="checkbox"/> İnsülin direnci (HOMA>2,7)				
	13. Dislipidemi	<input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok				
	14. Dislipidemi varsa	<input type="checkbox"/> Trigliserid düzeyi > 150 mg/dl <input type="checkbox"/> HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl <input type="checkbox"/> Hiperkolesterolemi (> 200 mg/dl)				

ANTROPOMETRİK	TARİH						
	Ağırlık(kg)						
	Boy Uzunluğu(m)						
	BKI(kg/m ²)						
	Bel Çevresi(cm)						
	Kalça Çevresi(cm)						

EK-2. ETİK KURUL RAPORU



BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı : 2013/54

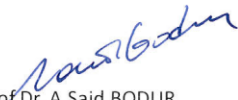
Tarih: 24 Temmuz 2013

Konu : Etik Kurulu Karar Formu

Sayın; Yrd.Doç.Dr. Adnan Adil HİŞMİOĞULLARI

“Diyet Yapan Obez Bireylerde Leptin, Ghrelin, Nesfatin1 ve Obestatin Biyokimyasal Parametreleri ile Kilo Verme Arasındaki İlişki” başlıklı çalışma hakkında Etik Kurulumuzun bilimsel ve etik yönden oluşturduğu görüş, çalışma için Sağlık Bakanlığına başvurulup başvurulmayacağı ile ilgili görüş ile birlikte, yazı ekindeki karar formunda belirtilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof. Dr. A.Said BODUR
Kurul Başkanı

Eki: Karar Formu (2 Sayfa)

Adres: Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, Çağış Yerleşkesi, 10145-BALIKESİR
Telefon: 0266 612 14 54 / 1315 Fax: 0266 612 14 59 e-posta: etik.bautip@gmail.com
Web: http://bautip.balikesir.edu.tr/site_flash/etik.html

EK-2. ETİK KURUL RAPORU(Devamı)



BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diyet Yapan Obez Bireylerde Leptin, Ghrelin, Nesfatin1 ve Obestatin Biyokimyasal Parametreleri ile Kilo Verme Arasındaki İlişki				
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd.Doç.Dr. Adnan Adil HİŞMİOĞULLARI				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya A.D.				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi				
	DESTEKLEYİCİ					
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ					
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FAZ 4		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Yüksek Doz Araştırması	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Diğer ise belirtiniz: Girişimsel Olmayan					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>		

EK-2. ETİK KURUL RAPORU(Devamı)



BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

Araştırmanın adı: Diyet Yapan Obez Bireylerde Leptin, Ghrelin, Nesfatın I ve Obestatin Biyokimyasal Parametreleri ile Kilo Verme Arasındaki İlişki

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ					
	SIGORTA					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ					
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU					
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ					
	ILAN					
	YILLIK BİLDİRİM					
	SONUÇ RAPORU					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ					
DİĞER:						
KARAR BELGELERİ	Karar No:2013-038	Tarih: 24 / 07 / 2013				
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ve katılanların oybirliği ile karar verilmiştir. Sağlık Bakanlığımıza başvurması gerekmez <input checked="" type="checkbox"/> / gerekir <input type="checkbox"/>					
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU						
ÇALIŞMA ESASI		Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof.Dr. A.Said BODUR				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım*	İmza
Prof.Dr.A.Said BODUR	Halk Sağlığı	Balıkesir Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>A.Said Bodur</i>
Prof.Dr.Kamil SEYREK	Tıbbi Biyokimya	Balıkesir Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Kamil Seyrek</i>
Doç.Dr.Fuat EREL	Göğüs Hastalıkları	Balıkesir Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Fuat Erel</i>
Prof.Dr.Kemal ÇELİK	Biyoloji	Balıkesir Ü. Fen Edebiyat Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Kemal Çelik</i>
Yrd.Doç.Dr.Elif AKSÖZ	Tıbbi Farmakoloji	Balıkesir Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Elif Aksöz</i>
Yrd.Doç.Dr.Gülten ERKEN	Fizyoloji	Balıkesir Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Gülten Erken</i>
Uz.Dr.Murat SAYILGAN	Genel Cerrahi	Özel Balıkesir Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Av.Emre MARMARALI	Avukat	Balıkesir Barosu	E <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Nejdet ERDOĞAN	Sağlık meslek men-subu olmayan üye	Turyağ A.Ş.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	

*: Toplantıda Bulunma

Adres: Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, Çağış Yerleşkesi, 10145-BALIKESİR
Telefon: 0266 612 11 51/1315 Fax: 0266 612 11 50 e-posta: etik_boutin@gmail.com

Sayfa 2

EK-3. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	: Hayrettin KARA
Doğum tarihi	: 14.05.1985
Doğum yeri	: Soma
Medeni hali	: Evli
Uyruğu	: T.C.
Adres	: Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Çağış Yerleşkesi Altiyül / Balıkesir
Tel	: 0 506 795 80 10
E-mail	: dythayrettinkara@gmail.com
EĞİTİM BİLGİLERİ	
Lise	: Soma Linyit Lisesi (Y.D.A.L.) (2003)
Lisans	: Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü (2004-2009)
Yüksek lisans	: Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı (2012- 2014)
YABANCI DİL BİLGİSİ	
İngilizce	: Orta derecede (YDS: 59, Nisan 2014)
ÜYE OLUNAN MESLEKİ KURULUŞLAR	
Türkiye Diyetisyenler Derneği (TDD)	