



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**OBEZ SIÇANLARA UYGULANAN TOPİRAMATIN HİPOTALAMUSTAKİ
OBEZİTE İLE İLİŞKİLİ PROTEİN VE NÖROPEPTİT-Y DÜZEYLERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Işinsu AYDIN

**Samsun
Aralık-2014**



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**OBEZ SIÇANLARA UYGULANAN TOPİRAMATIN HİPOTALAMUSTAKİ
OBEZİTE İLE İLİŞKİLİ PROTEİN VE NÖROPEPTİT-Y DÜZEYLERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Işinsu AYDIN

**Danışman
Doç. Dr. Zuhâl ALTUNKAYNAK**

**Samsun
Aralık-2014**

TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimim boyunca bana vermiş olduğu emek ve desteği için hocam Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Süleyman KAPLAN' a ve bana her konuda desteklerini esirgemeyen danışmanım Doç. Dr. Berrin Zuhâl ALTUNKAYNAK'a;

Anabilim dalımız öğretim üyesi, Uzm. Dr. Aysin TÜRKMEN ve Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı personeli ile tüm değerli hocalarıma,

Bana her koşulda ve durumda destek olarak motive eden, hayat denen bu uzun yolda birlikte yürüdüğüm hayat arkadaşım Doruk Anıl ALKAN'a, yetişmemde emeğini, sevgisini esirgemeyen ve her konuda arkamda olan sevgili ailem Mevhibe İsmet AYDIN , Bülent AYDIN ve Doğacan AYDIN'a, yüksek lisans hayatım boyunca her türlü desteğini veren, tez çalışmamın görsellerinde yardımlarını esirgemeyen Yük. Lis. Öğr. Mert NAHİR'e, tez çalışmamda yardımları olan arkadaşlarım Hanife ARSLAN, Araş. Gör. Kıymet Kübra YURT, Doktora Öğr. Elfide Gizem KIVRAK, Araş. Gör. Gamze ALTUN, Yük. Lis. Öğr. Gülay YILDIZ ve moralimi yüksek tutmamda yardımcı olan Yük. Lis. Öğr. Arife Ahsen KAPLAN, Yard. Doç. Amani ELFAKİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez projesi Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından (PYO.TIP.1904.12.024) maddi olarak desteklenmiştir.

ÖZET
OBEZ SIÇANLARA UYGULANAN TOPİRAMATIN HİPOTALAMUSTAKİ
OBEZİTE İLE İLİŞKİLİ PROTEİN VE NÖROPEPTİT-Y DÜZEYLERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Çağımızın hastalığı olarak görülen obezitenin giderek yaygınlaşması bu hastalığın tedavisinde yeni çözümler gerektiğini göstermektedir. Son zamanlarda obezite tedavisi amacıyla en sık başvuru alan ilaçlar olan etki olarak kilo kaybına sebep olan anti-epileptiklerdir. Bununla birlikte bu ilaçların beyindeki açlık tokluk merkezi olan hipotalamik çekirdekler üzerine etkisine ilişkin hayvan modelinde yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada obez sıçanlara uygulanan topiramatin hipotalamustaki obezite ile ilişkili protein ve nöropeptit-y düzeyleri üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada her grupta beş adet hayvan bulunacak şekilde yirmi dört dişi sıçan dört eşit gruba ayrılmıştır. Non-obez Kontrol, Obez Kontrol, Non-obez topiramet ve Obez topiramet olarak adlandırılmış ve obez gruplarda bulunan denekler aynı süre içerisinde %40 yağ içeren diyetle beslenerek obez olmaları sağlanmıştır. 15 haftanın sonunda tüm denekler kardiyak perfüzyon işlemine tabi tutulmuş ve beyin dokuları çıkarılmıştır. Gerekli histolojik, stereolojik ve biyokimyasal analizler yapılmıştır.

Bulgular: Nöron sayıları üzerine yapılan stereolojik değerlendirmede, arkuat çekirdekte tüm gruplar arasında anlamlı fark gözlemlenmiştir ($p<0.001$). Ventromedial çekirdekte; non-obez kontrol grubundaki nöron sayısının tüm gruplara oranla anlamlı ölçüde az olduğu gözlemlenmiştir ($p<0.001$). Dorsomedial çekirdekte ise; obez topiramet grubunda nöron sayısının obez kontrol grubuna kıyasla oldukça az olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$). İmmünohistokimyasal çalışmada, NPY immün pozitifliğinin obezitede artarken, topiramet tedavisi ile düştüğü gösterilmiştir. Ayrıca FTO protein miktarının obezite durumunda arttığı topiramet tedavisi ile azaldığı tespit edilmiştir. Obezite ile artan oksidatif stres belirteçlerinin topiramet tedavisi ile azaldığı tespit edilmiştir.

Sonuç: Bu çalışmadan elde edilen bulgulara göre, obezite kullanımı oksidatif stres oluşumuna sebep olmaktadır. Ayrıca topiramet kullanımı hipotalamusun farklı bölümlerini değişik şekilde etkilemektedir. Topiramatin obezite üzerindeki etki mekanizmasının NPY ve FTO seviyesindeki azalma ile bağlantılı olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Topiramet, Obezite, Fto, NPY, Hipotalamus, Oksidatif Stres

Işınsu AYDIN, Yüksel Lisans Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi-Samsun, Aralık-2014

ABSTRACT

THE INVESTIGATION OF THE EFFICIENCY OF TOPIRAMATE ON THE PROTEIN AND NEUROPEPTIDE-Y LEVEL IN THE HYPOTHALAMUS WHICH IS ASSOCIATED WITH OBESITY

Aim: The increasing prevalence of obesity in the treatment of the disease requires the introduction of alternative solutions. Lately for this purpose, the most commonly used drugs that lead to weight loss as a side effect are anti-epileptics. The weight-consuming side effects of anti-epileptics have been clinically investigated but its effects in the hunger satiety center of the brain on the hypothalamic nuclei has not been investigated with animal models. The aim of the present study is to investigate the effects of topiramate on the protein and neuropeptide-Y level in the hypothalamus which is associated with obesity.

Materials and Methods: In this study, twenty-four female rats were divided into four equal groups: non-obese control, obese control, non-obese topiramate and obese topiramate. In the none-obese group; obese group were fed a 40 % high-fat diet. At the end of week 9, the drug treatment started and the subjects took topiramate once a day for 6 weeks. All animals were performed to cardiac perfusion under high-dose anesthetized on 15th week. Tissues samples were analyzed by using biochemical, histological and sterological methods.

Results: In the statistical analysis of neurons census in the arcuate nucleus area, a significant difference was observed between all groups ($p < 0.001$). The number of neurons counted in the non-obese topiramate groups was found to be significantly higher than the number of neurons in the non-obese control group ($p < 0.001$). In examining the ventromedial nucleus of the entire group, it was observed that the neuron number of the non-obese control group was significantly lesser than the number of neurons of the entire group ($p < 0.001$). Whereas NPY levels which were analyzed in all subjects increased in obesity, the treatment with topiramate and NPY showed low levels. Further, it has been also found that the amount of the FTO protein increased in direct proportion to obesity, but NPY levels were decrease on treatment groups.

Conclusion: The use of obesity and topiramate leads to oxidative stress. Also, the mechanisms of topiramate on the obesity is thought to be associated with decreased levels of NPY.

Keywords: Topiramate, obesity, FTO, NPY, hypothalamus, oxidative stress

Işınsu AYDIN, Master Thesis

Ondokuz Mayıs University-Samsun, December-2014

SİMGELER VE KISALTMALAR:

FTO:Yağ kitlesi/obezite ile ilişkili protein

NPY: Nöropeptid Y

SNP: Tek nükleotid polimorfizm

PVN: Paraventriküler çekirdek

ARC: Arkuat çekirdek

LHA: Lateralhipotalamik alan

NTS: Nöronal transfer sistemi

GİS: Gastrointestinal sistem

AGRP: Agouti ilişkili pepit

POMC: Proopiomelanokortin

CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon

TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon

GABA: Gamma aminobutirik asit

NV: Sayısal yoğunluk

NC: Non-obez kontrol grubu

OC: Obez kontrol grubu

NOT: Non-Obez-Topiramamat grubu

OT: Obez-Topiramamat grubu

SF: Serum fizyolojik

GSH: Glutamikasid

H₂O₂: Hidrojen peroksit

CCK: Kolesistokinin

GABA: Gama aminobutirik asit

m⁶A: N⁶-metiladenozin

µm: Mikro metre

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Obezite.....	4
2.1.1. Obezite Tanımı.....	4
2.1.2. Obezite Nedenleri.....	6
2.1.3. Obezite Tipleri.....	9
2.1.4. Obeziteyi Belirleme Yolları.....	10
2.1.5. Obezite Tedavisi.....	11
2.2. Besin Alımı ve Kontrol Mekanizması.....	12
2.2.1. Besin Alınımında Merkezi Sinir Sisteminin Rolü.....	13
2.3. Hipotalamus.....	14
2.3.1. Hipotalamusun Fonksiyonları.....	15
2.3.2. Hipotalamusun Besin Alınımındaki Yeri.....	17
2.4. Nöropeptid Y.....	19
2.4.1. Nöropeptid Y Reseptörleri.....	19
2.4.2. NPY ve Beslenme.....	20
2.5. Yağ Kütle ve Obezite İle İlişkili Protein.....	21
2.5.1. FTO ve Obezite İlişkisi.....	21
2.6. Topiramet.....	22
2.6.1. Topiramet ve Epilepsi.....	22
2.6.2. Topiramet Tedavisinin Yan Etkileri.....	23
2.6.3. Topiramet ve Kilo Kaybı.....	24
2.7. Stereoloji.....	25
2.7.1. Sistematik Rastgele Örnekleme.....	26
2.7.2. Tarafsız Sayım Çerçevesi.....	26

2.7.3. Disektör Metodu	27
2.7.4. Optik Disektör	27
2.7.5. Optik Parçalama	28
3. MATERYAL VE METOT	29
3.1. Kullanılan Deney Hayvanları ve Hayvanların Bakımı.....	29
3.2. Grupların Oluşturulması ve Uygulamalar	29
3.3. Anestezi ve Cerrahi İşlemler.....	31
3.4. Biyokimyasal analiz	31
3.4.1. Glutatyon	31
3.4.2. Katalaz	32
3.4.3. Süperoksit Dismutaz	33
3.5. Histolojik Çalışmalar	34
3.5.1. Işık Mikroskopik Takip Prosedürü.....	34
3.6. Stereolojik Yöntemler	41
3.6.1. Optik Parçalama ile Hücre Sayımı	42
3.7. İstatiksel Analiz	42
4. BULGULAR.....	43
4.1. Stereolojik Bulgular	43
4.1.1. Arkuat çekirdek alanında elde edilen bulgular.....	43
4.1.2. Dorsomedial çekirdek alanında elde edilen bulgular.....	45
4.1.3. Ventromedial çekirdek alanında elde edilen bulgular	47
4.2. Biyokimyasal Bulgular	49
4.2.1. Glutatyon Aktivitesi	49
4.2.2. Katalaz Aktivitesi	51
4.2.3. Süperoksit Dismutaz Aktivitesi	52
4.3. Histokimyasal Bulgular	53
4.3.1. Non-Obez Kontrol Grubu Krezil Viyolet Boynaması İle Elde Edilen Histolojik Bulgular	53
4.3.2. Non-obez Topiramet Grubu Krezil Viyolet Boynaması İle Elde Edilen Histolojik Bulgular	55
4.3.3. Obez Kontrol Grubu Krezil Viyolet Boynaması İle Elde Edilen Histolojik Bulgular	57

4.3.4. Obez Topiramamat Grubu Krezil Viyolet Boynaması İle Elde Edilen Histolojik Bulgular	59
4.4. İmmünohistokimyasal Boyama ile Elde Edilen Bulgular	61
4.4.1. Anti-FTO Antikoru ile Elde Edilen Bulgular	61
4.4.2. Anti-NPY Antikoru ile Elde Edilen Bulgular	64
5. TARTIŞMA..	67
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	74
KAYNAKLAR	76
ÖZGEÇMİŞ	92



1.GİRİŞ

Yükselen yaşam standartları, teknolojinin gelişmesi ve şehir hayatının arttığı günümüzde, hayat gittikçe kolaylaşmış; hareket etme gerekliliği azalarak, aparatif yiyeceklerle zaman kazanma düşüncesi beslenme anlayışına hakim olmuştur. Alınan ve harcanan kalori miktarının dengelenmesi anlamına gelen sağlıklı beslenme terimi, modern hayatın getirdiği hayat şartları ile rafa kalkmış; egzersizler sınırlanmıştır ve bütün bu etkiler birçok hastalığı da beraberinde getirmiştir.

Vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olması durumunda, vücut yağ kitlesinin yağsız vücut kitlesine oranla artması ile karakterize bir hastalık olan obezite bu sağlık sorunlarının en başında gelmektedir (Altunkaynak ve Özbek, 2006). Gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada obezite sıklığı giderek artmaktadır (Altunkaynak ve Özbek, 2006).

Obezite, genetik ve çevresel etkileşimleri olan; ciddi, karmaşık ve kronik bir hastalıktır. En önemli risk faktörleri arasında fiziksel aktivitede azalma, beslenme alışkanlıkları, yaş, cinsiyet (kadın), irksal faktörler, eğitim düzeyi, evlilik, doğum sayısı, genetik sayılabilir (Hatemi ve ark., 2003). En önemli ölçüt ise hiç şüphesiz ki tatlarının daha güzel ve hoş olduğu düşünülen enerjiden zengin, yağ ve şeker oranları fazla olan gıdaların tüketimidir. Tüm bu gıdalar, yiyecek sıkıntısı ve yiyecek eldesi için çok fazla fiziksel güç harcanmadığından evrimleşen genomumuz tarafından tolere edilemeyerek obezite yatkınlığına sebep olmaktadır.

Gıda alımı ve iştah düzenlenmesi beyinin açlık ve tokluk merkezlerini içeren bölümü olduğudüşünülen hipotalamik çekirdeklerin faaliyetleri doğrultusunda sağlanır. Hipotalamus; beyinde talamusun altında bulunan, üçüncü ventrikülün tabanını oluşturan ve küçük çekirdeklerden oluşan bir önbeyin bölgesidir ve homeostazi sağlayacak vücutsal yanıtları düzenler (Kohle ve Frotscher., 2013). Ayrıca hipotalamus, otonom sinir sistemi, endokrin sistem ve motivasyonla ilişkilidir (Taner, 1995).

Hipotalamusta bulunan birçok çekirdek hem salgıları, hem içerdiği nöron çeşidi hem de buldukları noktanın kan-beyin bariyerine yakınlıkları nedeni ile enerji düzenlenmesinde ve besin alınımında görev alırlar. Arkuat, paraventriküler, lateral, ventromedial ve dorsal medial çekirdekler besin alınımı ve enerji dengesinde önemli role sahip çekirdeklerdir (Taner, 1995). Hipotalamus ve beyin kökü arasında gelişmiş bir bağlantıda yer alan tractus solitarius çekirdeği de özellikle açlık hissi oluşturulması

açısından büyük öneme sahiptir(Taner, 1995). Hipotalamus çekirdekleri besin alınımını bulundukları nöropeptid Y ve yağ kitlesi/obezite ile ilişkili protein (FTO) reseptörleri aracılığı ile düzenlerler (Gehlert ., 1999; Gülsün ve ark., 2012).

İlk olarak 1982'de domuz beyninden izole edilen ve her iki ucunda da tirozin aminoasidi içeren 36 amino asitlik bir polipeptid olan nöropeptid Y (NPY); iştah, otonom işlevler, öğrenme, stres yanıtı, cinsel ve motor davranışlar olmak üzere birçok nöroendokrin aktivitenin düzenlenmesinde görev almaktadır. NPY hem merkezi sinir sisteminde hem de periferik sinir sisteminde ve de genellikle sempatik sinirlerde bulunmasına rağmen nadiren parasempatik sinirlerde de gözlemlenebilir. (Yıldırım ve Turhan, 2002; Gülsün ve ark., 2012). Çalışmalar NPY içeren sinir hücrelerinin yoğun olarak arkuat çekirdekte bulunan lokus sereleusta yani traktus solitarius'un çekirdeğinde yerleştiğini göstermiştir. Özellikle beslenme endonjeni olan NPY arkuat çekirdekte sentezlenir ve paraventricüler çekirdeğe taşınarak burada bulunan reseptörlere bağlanır. Bu bağlanma ile başlatılan hücre içi sinyaller besin alınımını düzenlemektedir (Yıldırım ve Turhan, 2002).

Yağ Kitlesi ve Obezite İle İlişkili Protein (FTO) yaygın olarak fetus ve erişkin dokularında 16.kromozom üzerindeki FTO geninden ifade edilen alfa-ketoglutarat bağımlı bir dioksijenaz olarak da bilinen bir enzimdir (Fredriksson ve ark., 2008 ; Jia ve ark., 2011). Yapılan çalışmalar FTO allelinin obezite riski üzerindeki etkisini gözler önüne sermiş ve FTO'nun hipotalamik ekspresyonlarındaki artışların enerji alımının düzenlenmesi ile yakın ilgili olduğunu göstermiştir (Frayling ve ark., 2007; Olszewski ve ark., 2009). FTO'nun ilk introsundaki varyantlarındaki 1.67 katlık bir artışın vücut kitle endeksinde 0.40-0.66 kg/m² lik bir artışa neden olduğu ve dolayısı ile de obezite riskini de artırdığı bildirilmiştir (Li ve Loos, 2008).

Obezite tedavisinde diyetin düzenlenmesi ile enerji dengesinin sağlanması amaçlanmaktadır. Ancak bu tür diyetlerin ve egzersiz artışlarının tedavide yeterli olmadığı durumlarda yağ yakıcı ilaçlardan yararlanılmaktadır. Tedavide bugüne kadar çeşitli ilaçlar kullanılmış olsada; bu ilaçların pek çoğu yarattıkları yan etkilerin büyük olması sebebi ile piyasadan çekilmek zorunda kalmıştır. Son yıllarda obezite tedavisinde popüler olarak anti-epileptik ilaçlar kullanılmaktadır.

Obezite için kullanılan yeni nesil anti-epileptik ilaçlardan bir tanesi olan topiramet ampirik formülü C₁₂H₂₁NO₈S olan beyaz kristal tozudur. Yarılanma ömrü

yaklaşık 20 saat olan topiramatin tamamı bağırsaklarda emilir ve dolaşımında alfa-1 asit glikoproteine, globülinlere, lipoproteinlere ve eritrositlere bağlanır (Dağ, 2006). Asıl anti-epileptik etkisini beş farklı mekanizma ile gerçekleştiren topiramati kullanan hastalarda yan etki olarak kilo kaybı gözlemlenmektedir.

Yapılan hayvan deneylerinde topiramatin alımının besin alımını azaltıp, enerji harcanmasını arttırarak kilo kaybına neden olduğu öne sürülmektedir. Bununla birlikte topiramatin glutamerjik sistem veya karbonik anhidraz enzimi üzerindeki etkileri ile tat almaduygusunu değiştirerek te zayıflamaya neden olabileceğini bildiren kaynaklar da mevcuttur (Aktürk Özçelik, 2008).

Topiramatin ve obezite ile ilgili literatürler araştırıldığında; topiramatin hipotalamus çekirdeklerine olan etkileri ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada, literatürdeki bu eksikliğin giderilmesi gerekliliği açısından; sıçan modeli üzerinde yapılan stereolojik parametre ölçümleri, immünohistokimyasal boyamalar ve biyokimyasal analizler ile topiramatin açlık/tokluk merkezleri ve obezite üzerindeki rolünün aydınlatılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

2.1.1. Obezite Tanımı

Vücut ağırlığı alınan kalori ve harcanan kalori arasındaki dengeyle belirlenir. Bu dengenin alınan kalorinin yönünde bozularak besinlerle alınan kalorinin harcanan kaloriden fazla olması durumunda vücuttaki yağ dokusunun artışı ile ifade edilen obezite durumu meydana gelir (Ergün, 1998; Tanyerdi ve ark., 2000; Altunkaynak ve Özbek, 2006). İlk kez 1620 yılında Thomas Venner isimli araştırmacının yazılarında rastlanan obezite; erişkin bir insanda vücut ağırlığını oluşturan yağ dokusunun erkeklerde %16-20, kadınlarda %25-30 oranında artması ile ortaya çıkar (Tanyerdi ve ark., 2000). Normalde, besinler ile alınan enerji vücutta yağ şeklinde depolanarak, gereksinimi duyulduğu zamanlarda kullanılmaktadır. Glikojen ve proteinler depolanma için su ve elektrolit desteğine ihtiyaç duyarlarken, trigliseridler depolanma için su ve elektrolit desteğine gereksinim göstermezler ve saf yağ şeklinde depolanabilirler. Bu sebeple enerjiyi oluşturan besin öğelerinin oranı önemlidir. Enerjinin yağ dokusunda bu denli etkili bir şekilde depolanabilme özelliği nedeniyle, besinler ile alınan kalorinin artması, fazla enerjinin en kolay olarak yağ şeklinde depolanmasına neden olur (Olefsky, 1991).

Vücut yağ oranındaki artışın nedeni olarak genellikle besinlerden alınan yağ gösterilir. İnsanlar üzerinde yapılan birçok çalışmada obezite gelişiminden yağ oranı yüksek besinler sorumlu tutulmaktadır (Altunkaynak ve Özbek, 2006).

Teknolojinin gelişmesi, endüstrinin artması günlük fiziksel aktiviteyi azaltmış ve kalori harcamasını minimum noktalara çekmiştir ve ayrıca hızlı besin tüketimi için kullanılan besinlerle alınan yağ ve karbonhidratla vücuta giriş yapan kalori miktarını artırmıştır. Tüm bu etkenler sonunda kaçınılmaz bir durum olan obezite yanında bir çok metabolik hastalığı da taşımaktadır. Obezite başlıca, tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, insülin rezistansı, inme, uyku apnesi, safra kesesi taşı, hiperürisemi, gut, osteoartrit ile erkeklerde kolon, rektum, prostat, kadınlarda endometriyum, meme ve safra kesesi kanseri gibi bazı kanser tipleri gibi morbidite ve mortalitesi yüksek birçok sağlık sorunlarına yol açmaktadır (Tanyerdi ve ark., 2000)(Tablo 1).

Tablo 1.Obezitenin neden olduğu sağlık sorunları (Tüfek, 2013)

Obezite ile İlişkili Sağlık Sorunları

Kalp-Damar sistemi	-Yüksek tansiyon -Koroner kalp hastalığı -Konjestif kalp yetersizliği -Tromboembolik hastalık
Solunum sistemi	-Solunum güçlüđü -Uykuya bağlı hipoventilasyon -Uyku apnesi - Obezite hipoventilasyon sendromu
Sindirim sistemi	-Hiatus hernia -Safra taşları -Yağlı karaciğer ve siroz -Kolonorektal kanser
Hareket sistemi	-Osteoartrit -Sinir sıkışması
Hormonal sistem	-Artmış Adrenokortikal aktivite -Polikistik over sendromu
Metabolik	-Dislipidemi -İnsülin direnci -Tip 2 Diyabets mellitus -Hiperürisemi
Kanser	-Meme -Kolon -Serviks, endometrium, over -Safra kesesi -Prostat
Böbrekler	-Proteinüri
İmmün Sistem Disfonksiyonu	

2.1.2. Obezite Nedenleri

Beslenme Regülasyon Bozukluğu

Normalde bir insanda yemek yeme hızı vücut depolarında bulunan yağ ve karbonhidrat miktarı ile orantılı olarak düzenlenmektedir.Sağlıklı bir bireyde depolanma optimal düzeyi aştığı zaman beslenme hızı minimuma indirilerek aşırı depolanmayı önlenmektedir.Ancak obez kişilerde besin alımı vücut ağırlığının çok üzerine çıkmadığı sürece besin alımını hızı azaltılamaz.Bu durum beslenme düzenlenmesini etkileyen psişik faktörlerden ya da düzenleyici sistemin kendisindeki anormalliklerden kaynaklanabilir(Altunkaynak ve Özbek, 2006).

Psikojenik Şişmanlık

Sağlıklı beslenmenin günde üç öğün ve eksiksiz olması gerektiği düşüncesi obezitenin yaygınlığının sebebi olarak gösterilebilmektedir.Bu düşünce doğrultusunda ebeveynler bu öğünlerde çocuklarının tokluk derecesine önem vermeksizin yemek yemeğe zorlayarak alışkanlık oluşturmaya ve hayatları boyunca bu alışkanlığı sürdürmeye yönlendirirler.Ayrıca bir depresyon, ağır hastalık, stres gibi durumlarda ya da psikolojik bunalımlarda yemek yemek gerilimi ve stresi azaltıyormuş gibi düşünüldüğünden insanların büyük ölçüde kilo aldığı sık görülen bir durumdur(Altunkaynak ve Özbek, 2006).

Nörojenik Bozukluklar

Beyinde meydana gelebilecek birçok sorun ve hasar besin alımını ve endokrin sistemi etkilediğinden obezite nedenleri arasında gösterilmektedir.Bu konuda yapılan bazı çalışmalarda hipotalamusun ventromedial çekirdeklerinde görülen lezyonların hayvanlarda aşırı yeme sonucu şişmanlığa neden olduğu ve bu lezyonların aynı zamanda aşırı insülin yapımına da neden olduğu gözlemlenmiştir.İnsülin yapımının artması ise yağ depolanmasını arttırmıştır (Guyton ve Hall, 2001). Ayrıca hipotalamusa doğru uzanan hipofiz adenomu olan kişilerin birçoğunda obezite geliştiği de gösterilmiştir.Bununla birlikte şişman insanlarda hemen hemen hiçbir hipotalamik hasara rastlanmaması, hipotalamusun foksiyonel organizasyonunun ağırlık artışıyla değişebileceğini gösterebilir (Altunkaynak ve Özbek, 2006).

Şişmanlıkta Genetik Faktörler

Obez insanların birçoğunun aile geçmişlerindedir bu tablo gözlemlenmektedir. Bu durum obezitenin genetik faktörlere bağlı olduğu düşüncesini desteklemektedir.

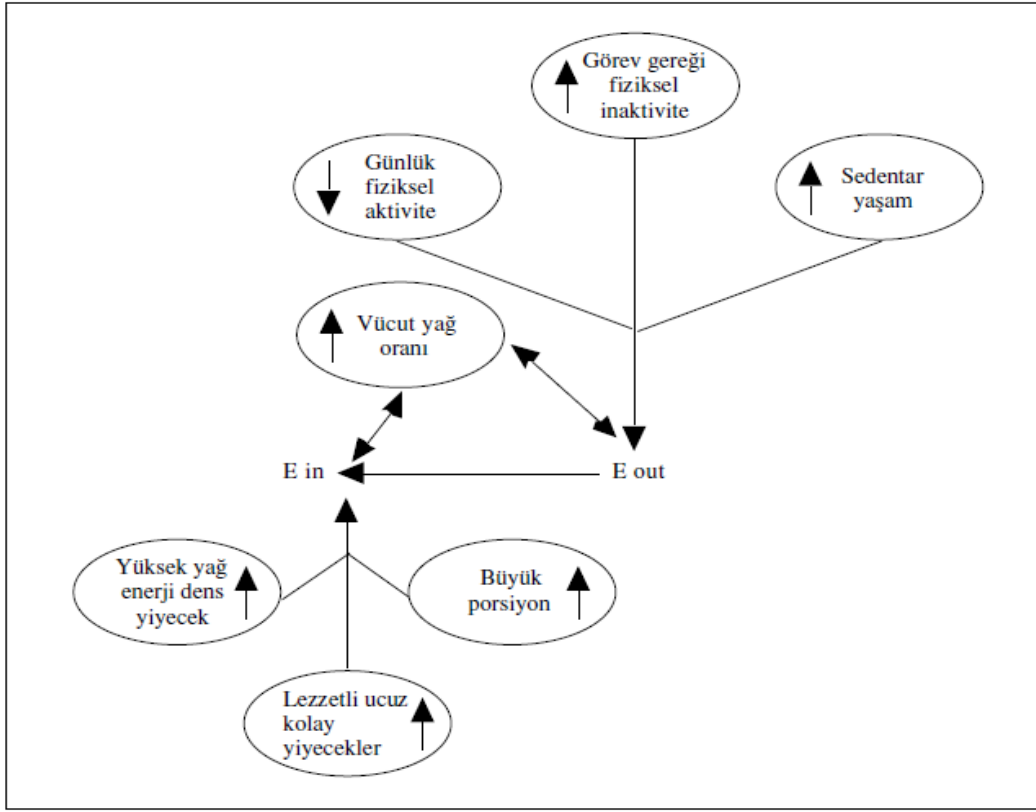
Obezitenin genetik yönü ile ilgili araştırmalar hem diyabete hem de obeziteye eğilimi etkilediği sanılan bir geni tanımlamıştır. Tanımlanan genin bulunmadığı farelerin, yüksek yağ içerikli diyetle yakından bağlantılı olan diyabetin belirtilerini göstermeden ve şişmanlamadan istedikleri kadar yiyebildikleri gözlenmiştir (Bouchard, 2001). Literatürde bu çalışmalar gibi obezitenin genetik kökenli olduğunu gösteren bir çok çalışma bulunmaktadır. Tüm bu çalışmalara göre ailesinde obezite hikayesi olan insanların obez olma riskleri olmayan insanlara göre iki-üç katına kadar artabilmektedir (Sengier, 2005; Wangensteen ve ark., 2005; Altunkaynak ve Özbek, 2006).

Obezitenin genetik temelleri incelendiğinde üç tip genetik geçişin bulunduğu görülmektedir (Süsleyici Duman ve ark., 2009). Bu geçişlerden ilki olan **tek genli obezite** de günümüz itibarıyla yaklaşık 200 obezite olgusu bildirilmiş ve bu olgulardaki mutasyonlar 11 ayrı gen ile ilişkilendirilmiştir (Taşan, 2005; Rankinen ve ark., 2006; Süsleyici Duman ve ark., 2009). Bu 200 olgudaki gen mutasyonlarının Mendel kurallarına uygun kalıtıldığı ve çocuklukta ortaya çıkıp genellikle davranışsal, gelişimsel ve endokrin sistemine ait bozukluklar gibi çok ciddi fenotipler ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Duman ve ark., 2009). Tek gen mutasyonları sonucu ortaya çıkan obezitenin, kendiliğinden oluşarak ilerlederecede yağlanmaya yol açtığı analizler ile belirtilmiştir (Duman ve ark., 2009; Farooq ve O'Rahilly, 2006). Diğer bir kalıtım olan **çok genli obezite** genleri çok geniş spektrumdaki biyolojik fonksiyondayer aldığından (besin alımının düzenlenmesi, enerji harcanması, lipid ve şeker metabolizması) moleküler mekanizmaların tamamen aydınlatılması çok güç olmaktadır. Toplum oluşturulan bireylerde hangi şişmanlık genlerinin aktive olup hangi çevresel etkileşimlere maruz olarak ne boyutta bir şişmanlığa yol açacağı ve hangi obezite ilişkili hastalıkla korelasyon göstereceği araştırılmaktadır. Çok genli obeziteye ait çalışmalar ya tek nükleotid polimorfizm (SNP) analizleri ile ya da aday gen içinde/yakınında yer alan bazların tekrarları (mikrostalliteler ya da poli-CA) ile yapılmaktadır (Kebapçı, 2005; Mutch, 2006; Süsleyici Duman ve ark., 2009). Son kalıtım şekli olan **sendromik obezitede** Mendel kalıtımıyla geçiş gösteren ve

sendromikobez olarak tanımlanan 20-30 adet hastalığın klinikolarak obez ancak bunun yanında zeka geriliği, dismorfik özellikler ve organ spesifik gelişim bozuklukları gibi ek anomaliler gösterdiği bilinmektedir. Sendromik obezite olguları, farklı genetik bozukluklar ya da kromozomal anomaliler (otozomalya da X'e bağlı) nedeni ile ortaya çıkmaktadır. Sendromik obezite olgularının genetik alt yapıları araştırıldığında benzer fenotipteki hastaların aynı biyolojik yolla içerisinde farklı genlerinde bozukluklar olduğu tespit edilmiştir (Chung ve ark., 1998; Süsleyici Duman ve ark., 2009).

Çevresel Faktörler

Birçok çalışma alınan enerji ile tüketilen enerji arasındaki dengenin obezite oluşumundaki etkisini göstermektedir. Obezitenin çevresel faktörler ile olan ilişkisini anlayabilmek için bu enerji dengesini incelemek gerekmektedir. Yetişkin insanlar ortalama 1 milyon kg/cal/yıl tüketirler ve bu tüketime oranla alınan kalorinin %5 daha fazla olması vücut ağırlığını ortalama 7kg değiştirmektedir. Günümüzde enerjisi bakımından çok zengin olan besinlere kolaylıkla ulaşabilmek mümkündür. Bu yiyecekler kolay ulaşılabilirler gibi ayrıca zengin yağ içerikleri dolayısıyla de lezzetlidirler. Tüm bu kalori alım yollarına düşük fiziksel aktivitede eklendiği zaman harcanması gereken enerji tamamıyla harcanamaz ve kalan enerji yağ olarak depolanır (Gedik, 2003) (Şekil 1). Diyetteki yağı azaltmak obeziteyi engellemez ancak kilo alım hızını azaltır.



Şekil 1. Enerji giriş ve çıkışında çevresel faktörler

2.1.3 Obezite Tipleri

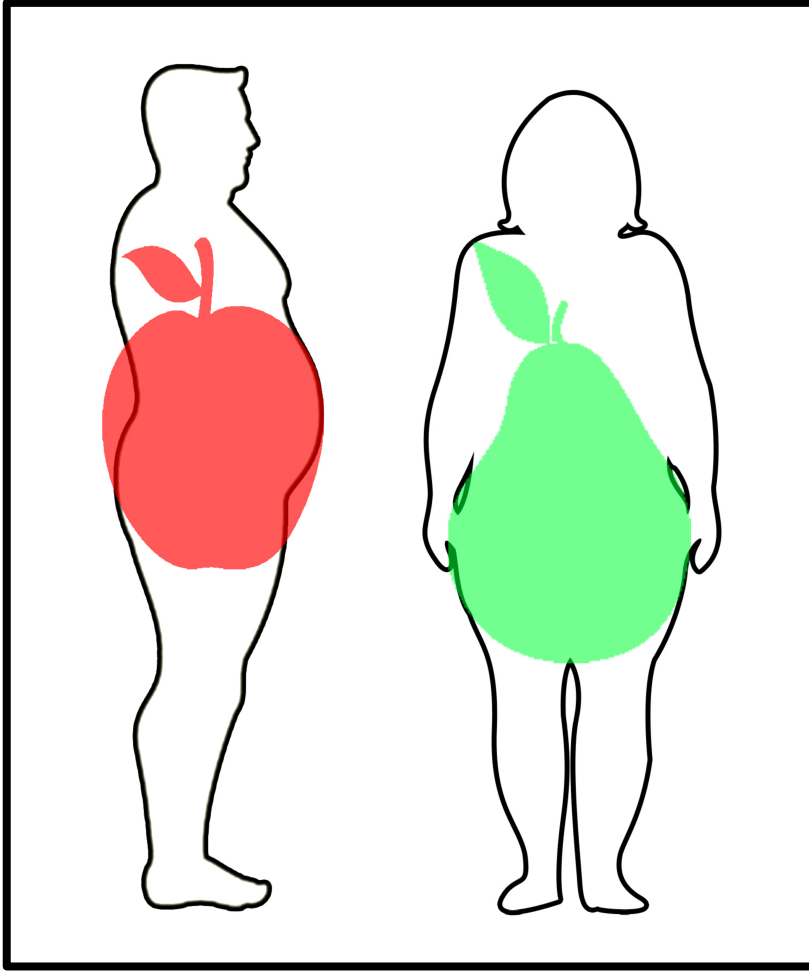
Obez kişilerin vücuttaki yağ dağılımı farklı iki bölgede yoğunlaşmıştır. Yağ birikiminin anatomik bölgelere göre dağılımları göz önüne alınarak iki tip obezite tanımlanmıştır (Şekil 2).

Jinoid Tip (Armut Tip) Obezite

Gluteal bölge ve femur üzerinde yağ birikimi ve yağ hücre sayısındaki artış ile gelişen obezite tipidir. Jinoid tip, kadın tipi, periferik tip, armut tipi veya femoral obezite olarak tanımlanmaktadır (Kopelman, 1994). Bu tür obezite vakalarında en sık kan dolaşımı ile ilgili rahatsızlıklar gözlemlenmektedir (Despres, 1992).

Android Tip (Elma Tip) Obezite

Halk arasında göbekenme olarak bahsedilen karın bölgesinde yağ toplanması ile karakterize olan yağ hücrelerinin büyümesine bağlı olarak ortaya çıkan obezite çeşitidir. Android tip, erkek tipi, santral, abdominal, sentripedal, elma tipi veya visseral obezite olarak tanımlanmaktadır (Van der Kooy ve Seidell, 1993).



Şekil 2. Anatomik bölgelere göre obezite tiplerinin göstermektedir (Tüfek, 2013 üzerinden uyarlanmıştır.)

2.1.4 Obeziteyi Belirleme Yolları

Obezite farklı birçok yöntem ile ölçülebilmektedir. En sık kullanılan ve en basit yol vücut kitle indeksi olmasına rağmen aşağıda belirtilen bir çok yöntemde obezite belirleyici olarak kullanılmaktadır.

Boy- Yaş- Cinsiyet'e göre ayarlanmış cetveller

Epidemiyolojik saha çalışmalarında bireylerin boy, yaş ve cinsiyetlerine bakılarak hazır cetveller yardımı ile yapılan ölçümdür (Ergün, 1998).

Abdominal çevre/gluteal çevre oranı

Bu hesaplama vücuttaki yağlanmanın nerede olduğu konusunda yardımcı olur ve obezite tipini belirlemede kullanılır. Kostaların hemen altından göbek üzerinden alınan en küçük abdominal çevre ölçümü kalçaların posterior çıkıntısından alınan en yüksek değere bölünerek hesaplanır. Bu oran kadınlarda 0.8, erkeklerde 0.9 dan büyük ise elma tip, düşük ise armut tip obeziteden bahsedilir (Ergün, 1998).

Deri kıvrımı kalınlığının ölçülmesi

Vücudun biceps, triseps, supskapula ve subrailiak bölgelerinden deri altı yağdepolarının özelliği göz önüne alınarak yapılan ölçümdür (Ergün, 1998).

Vücut Kitle İndeksi

İlk kez 1835 yılında Quetelet tarafından tarif edilen kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile hesaplanan yöntemdir (Black ve ark., 1983; Despre's, 1994). Günümüzde sıklıkla kullanılan bu yöntemle göre çıkan oran oluşturulan indeks tablosuna göre değerlendirilerek obezite belirlenir (Tablo 2).

Tablo 2. Vücut Kitle İndeksi Obezite Oranları

Yetişkinler için	Kadın (kg/m ²)	Erkek(kg/m ²)
Anoreksi	17.5'dan daha az	17.5'dan daha az
Zayıf	17.5-19.1	17.5-20.7
İdeal Kilo	19.1-25.8	20.7-26.4
Biraz Kilo Fazlası	25.8-27.3	26.4
Fazla Kilo	27.3-32.3	27.8-31.1
Çok Fazla Kilolu	32.3-34.9	31.1-34.9
Sağlık Açısından Yüksek Risk		35-40
Hastalıklı Bir şekilde Aşırı Kilolu		40-50
Süper Aşırı Kilolu		50-60

Vücut Yağ Yüzdesinin Hesaplanması

Vücut yağını etkileyen yaş, boy, cins gibi bir çok faktörün ekarte edilerek vücut yağı ve yüzdesinin belirlenmesi sağlanır. Özellikle sporcularda kullanılan bir yöntemdir (Ergün, 1998). Yüzdenin hesaplanmasında kullanılacak yöntemler Tablo 3'te görülmektedir.

Tablo 3. Vücut yağ yüzdesinin hesaplanmasında kullanılan yöntemler görülmektedir (Ergün, 1998'den uyarlanmıştır).

Yöntem İsmi	Kullanış Biçimi
Hisrostatik Tartı Yöntemi	Yağsız vücut kütlesinin özgül ağırlığı ile vücut yağının özgül ağırlığı farkından yararlanır.
Deri Kıvrımı Kalınlığı Formülleri	Deri kıvrımı kalınlığına göre özel olarak hazırlanmış formüller kullanılır.
Bio-Elektriksel Empedans	Vücut sıvılarının iletkenliğinden yararlanılarak elde edilen empedans değerinden hesaplanır.
İnfrac-red'e Yakın Işın Kullanılması	Deri altı yağ kalınlığının infrac-red'e yakın ışınlar yardımıyla spektrofotometrik ölçümüdür.

2.1.5. Obezite Tedavisi

Günümüze değin obezite tedavisinde çeşitli ilaçlar kullanılmış olsada çoğu zaman bu ilaçlar piyasadan çekilmek zorunda kalmış; tedavinin yanı sıra hipertiroidizm, katarakt ve nöropati, primer pulmoner hipertansiyon ve valvular kalp hastalıkları gibi komplikasyonlara sebep olmuştur (Paterson, 1971; Gardner et al., 1979; Connolly et al., 1997; Guy-Grand, 1997; Kramer ve Lane, 1998). İlaçların dışında obezite tedavisinde diyetin düzenlenmesi ile enerji dengesinin sağlanması amaçlanmaktadır. Bu amaçla düzenlenen diyetlerin çoğunda diyetin büyük kısmında besin değeri olmayan ancak mideyi şişirerek tokluk hissi yaratan selülozlu maddeler kullanılmaktadır (Altunkaynak ve Özbek, 2006). Egzersiz ve düşük kalorili diyetlerin yetersiz kaldığı ileri derecede obez kişilerde obezite ilaçlarla tedavi edilir ancak yağsız dokuya zarar vermeden sadece visseral yağı azaltan ideal bir obezite ilacı henüz keşfedilmemiştir.

2.2. Besin Alınımı ve Kontrol Mekanizması

Obezite besin alınımı ile ilişkili bir hastalıktır ve besin alınımı beyinin belli bölgelerinde salgılanan hormonlar sayesinde düzenlenir. Bu kontrol mekanizması kısa süreli ve uzun süreli olmak üzere iki yolak üzerinden sağlanır (Şekil 3).

Kısa Süreli Kontrol Mekanizması

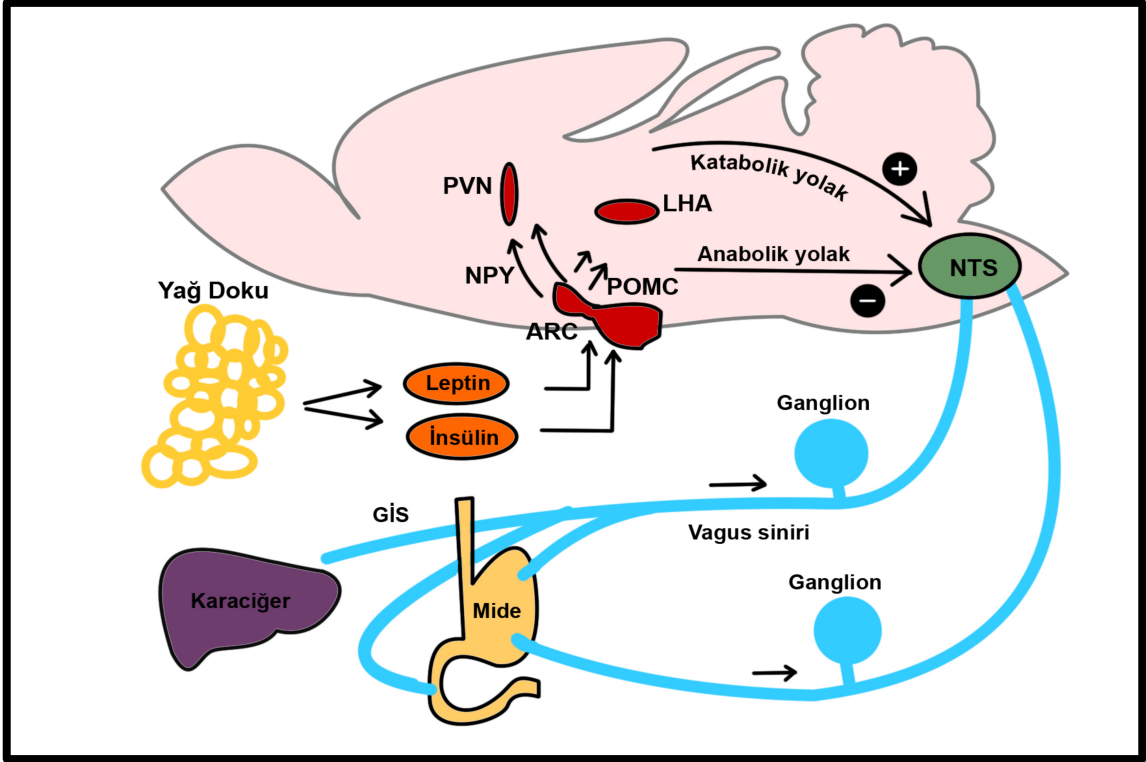
Bu tür kontrolde açlık sırasında glukoz, yağ asidi ve aminositlerin konsantrasyonunda düşme meydana gelmektedir. Tokluk durumunda ise kolesistokin, glukagon benzeri peptid, oksitomodulin, pankreatik polipeptid, peptid YY hormonları görev yapmaktadır. Kısa süreli kontrol mekanizması direkt ve indirekt kontrol mekanizmaları olmak üzere ikiye ayrılır.

Direkt kontrollerde besin ağızdan alındıktan sonra çekuma kadar bulunduğu bölgede sindirime uğramadan büyüklüğü, lif içeriği ve sindirim kanalı sinyallerinin vagus siniri ile merkezi sinir sistemine ulaşarak tokluk hissini oluşturması söz konusudur (Ergün, 1998).

İndirekt kontroller ise besinin sindiriminden ve absorpsiyonundan sonra sindirim kanalından salgılanan hormonların endokrin, parakrin, nörokrin yollarla merkezi sinir sistemini etkilemesiyle besin alınımının durdurulmasıdır (Ergün, 1998).

Uzun Süreli Kontrol Mekanizması

Dolaşımda bulunan bazı hormon ve transmitterler ile her bireylerin kendine ait vücut ağırlığının kontrolü için genetik ve çevresel faktörlere bağlı olan set point noktalarının etkilemesine bağlı olarak gerçekleşen tokluk hissidir. Set point noktaları dolaşımda bulunan besin, glukokortikoid ve insülin seviyesi ile belirlenir.



Şekil 3. Besin Alımını Kontrol Mekanizmaları (NPY: Nöropeptid Y, PVN: paraventriküler çekirdek, ARC: Arkuat çekirdek, LHA: Lateral hipotalamik alan, NTS: Nöronal transfer sistemi, GİS: Gastrointestinal sistem) (Alphan ve Yılmaz 2007 ‘den uyarlanmıştır.)

2.2.1. Besin Alımında Merkezi Sinir Sisteminin Rolü

Çevre dokulardan salgılanan sinyallerin merkezi sinir sistemini etkileyerek besin alımını kontrol ettiği ilk kez Kennedy tarafından 1953 yılında ortaya atılmıştır. Bu homesostatik model yıllar içinde kanıtlanmış ve kontrolü sağlayan 50den fazla nörotransmitter tanımlanmıştır (Tablo 4). Bu düzenlenmede özellikle yağ dokusundan salgılanan leptin, nöropeptid Y, serotonin, kotikotropin, ve glukagon benzeri peptid 1’in hipotalamusun açlık ve tokluk merkezlerini içeren çekirdekleri uyarak görev aldıkları bilinmektedir (Ergün, 1998). Özellikle tüm kontrol mekanizmalarından tokluk ve açlık hissini oluşturacak tüm sinyaller merkezi sinir sistemine iletilmekte ve hipotalamusta tokluk sinyali oluşturmaktadır.

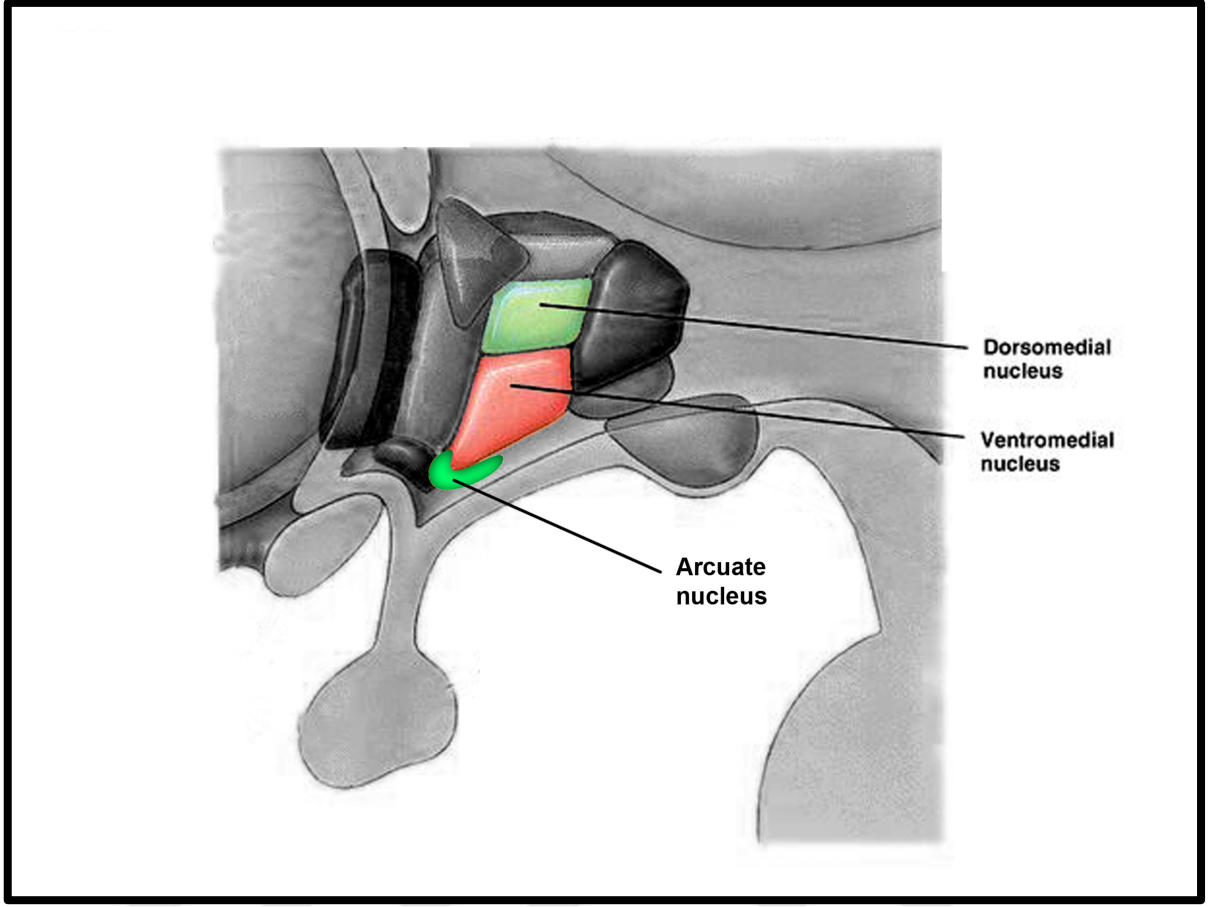
Tablo 4. Besin Alınımını Etkileyen Nörotransmitterlerden Bazıları (Ergün, 1998'den uyarlanmıştır).

Açlık Hissi Oluşturan Nörotransmitterler	Tokluk Hissi Oluşturan Nörotransmitterler
Nörarenalin	Serotonin
Opioid	Nörotensin
Alkoloidler	Kalsitonin Salgılatıcı Peptit
Büyüme Hormonu Salgılatıcı Faktör	Amylin
Galanin	Glukagon
Nropeptid Y	Adrenomodülin
Mealtonin Konstare Edici Faktör	

2.3. Hipotalamus

Diencephalon'un en alt katmanı olan hipotalamus sıvı elektrolit dengesi, gıda alımı ve enerji dengesi, üreme, vücut ısısının regülasyonu, ve bir çok emosyonel cevapların otonom ve endokrin sistemler aracılığıyla düzenlenmesini sağlayan alandır (Taner, 2005) (Şekil 4).

Hipotalamus medialden laterale doğru zona periventricularis, zona medialis ve zona lateralis olmak üzere üç bölgede incelenir. Zona periventricularis; ventriculus tertius'a bitişiktir. Bu bölgede nükleus preopticus medianus, nucleus suprachiasmaticus ve nucleus arcuatus çekirdekleri bulunur. Zona medialis; nükleus ventromedialis, nukleusparaventricularis, nükleus dorsomedialis, nükleus mammillaris gibi önemli çekirdekler içerir. Zona lateralis; hipotalamusun en dış kısmında yer alır (Taner, 2005).



Şekil 4.Hipotalamus şematik görüntüsü (Sobotto Anatomi atlasından uyarlanmıştır.)

2.3.1. Hipotalamusun Fonksiyonları

Hipotalamusun otonomik, endokrin ve emosyonel fonksiyonların düzenlenmesi ile ilgili önemli fonksiyonları vardır.

Hipotalamusun ön kısmı parasempatik fonksiyonlar, arka kısmı ise sempatik fonksiyonlar ile ilgilidir.Bu merkezlerin stimülasyonu dolaşım, solunum ve sindirim sistemlerini etkiler.Ön kısım stimülasyonu sonucunda vazodilatasyon, kalp atım hızında yavaşlama, sinirim kanalından pristolik hareket artışı ve mesane duvarında kas tonusu artışı meydana gelirken arka kısmının stimülasyonunda bu olayların tam tersi meydana gelir (Taner, 2005).

Parasempatik ve sempatik sistemlerin koordinasyonu vücut ısısının kontrolünde önemli rol oynar.Isının azalmasında terleme, vazodilatasyon ve solunum

hızının artması meydana gelirken; artmasında ise vazokonstriksiyon, kalp atım hızında artma ve titreme gibi olaylar ortaya çıkar (Taner, 2005).

Hipotalamusta bulunan bazı nöronlar endokrin sistemin düzenlenmesinde rol oynayan releasing faktörler üretirler. Bu faktörler özellikle hipofizden salınan hormonların kandaki seviyelerini düzenler. Hipotalamustan salgılanan releasing hormonlardan bazıları tablo 5’de gözlenmektedir (Taner, 2005) .

Tablo 5. Hipotalamustan salgılanan hormonlardan bazıları

Hipotalamustan Salgılanan Hormonlar

Gonadotropin-releasing hormon (GnRH)

Corticotropin releasing hormon (CRH)

Somatostatin (GHRH)

Melanosit-stimuletin hormone releasing faktör (MRF)

Thyrotropin-releasing hormon (TRH)

Hipotalamusun lateral kısmında yer alan susuzluk merkezinin uyarılması paravenriküler ve supraoptik çekirdeklerden vasopressin salgılanmasını artırarak böbreklerden sıvı atılımının azalmasını ve suyun vücutta tutulmasını sağlar. Böylece sıvı alımının kontrolü sağlanmış olur (Taner, 2005).

Biyolojik ritmin düzenlenmesinde sadece ışık, gürültü, çalışma zamanı gibi faktörler etkili değildir. Ancak bu faktörlerdeki değişiklik ritmin bozulması için yeterlidir. Biyolojik ritmin düzenlenmesi suprakiazmatik çekirdek ile sağlanır ancak bu düzenlenmenin mekanizması tam olarak bilinmemektedir (Taner, 2005).

Gonadotropin, prolaktin ve oksitosin salgılanması hipotalamusun kontrolü altındadır. Bu hormonlar seksüel davranışların gösterilmesinin açısından önemlidir. Ayrıca limbik sistem hipotalamus aracılığı ile eş bulma ve çoğalma gibi seksüel davranışları düzenler (Taner, 2005).

Subjektif duyguların fiziksel yansımaları olan emosyonel davranışlar hipotalamus limbik sistem ve frontal neokorteks tarafından düzenlenir. Üzüntü, neşe,

sevgi gibi duygulara otonom olarak verilen fiziksel cevaplarda limbik sistem ile hipotalamus arasındaki bağlantı önemli rol oynamaktadır.

2.3.2. Hipotalamusun Besin Alımındaki Yeri

Hipotalamus açlık ve tokluk merkezlerini içinde barındıran bir beyin bölgesidir. Bu bölgede bulunan birçok çekirdek hem salgıları, hem içerdiği nöron çeşidi hem de buldukları noktanın kan-beyin bariyerine yakınlıkları ile enerji düzenlenmesinde ve besin alınımında görev alırlar. Besin alımı ve enerji dengesinde de önemli role sahip bu çekirdekler arkuat, paraventriküler, lateral, ventromedial ve dorso-medial çekirdeklerdir. Ayrıca hipotalamus ve beyin kökü arasında gelişmiş bir bağlantıda yer alan tractus solitarius çekirdeği de özellikle açlık hissi oluşturulması açısından büyük öneme sahiptir.

Median eminens üzerindeki bölgeyi içeren ve üçüncü ventrikülde yer alan arkuat çekirdek nöroendokrin ve centrally-projecting gibi çeşitli nöronlara sahiptir. Nöroendokrin nöronlar dopamin salgılamada görevlidirler ve "tuberoinfundibuler dopamin" nöronları adını alırlar. Centrally-projecting nöronlar ise besin alınımı ile ilişkili nöropeptid Y salgılamada rol oynarlar. Ayrıca agouti ilişkili pepit (AGRP) ve proopiomelanokortin (POMC) de sentez ederler. Bu nöronlar, leptin, insülin ve peptid YY ile inhibe edilirler (Friedman ve ark., 1998, Neary ve ark., 2004). POMC, sentezlendiğinde melanosit stimüle edici hormona çevrilerek enerji harcanmasında etkili olurken; Nöropeptid Y ise yiyecek alımının uyarılması ve enerji tüketiminin azalmasında etkilidir (Balthasar ve ark., 2005).

Paraventriküler çekirdek üçüncü ventrikülün üst kısmındadır. Stres ve fizyolojik sebeplerle değişiklik gösteren birçok nöron alt grubu içermektedir. Bu çekirdek kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) sentezlenen ana bölgedir ve enerji dengesinin sağlanmasında, tiroid- hipotalamus-hipofiz arasındaki beslenme sinyallerinin okunmasında rol oynar (Neary ve ark., 2004). Arkuat çekirdekten salgılanan NPY'nin paraventriküler çekirdekte bulunan reseptörlerine bağlanması, besin alınımı açısından önemlidir.

Ventromedial çekirdek korku, ısı regülasyonu, cinsel aktivite ve ana iştah merkezlerinin bulunduğu çekirdektir (Kurrasch ve Cheung, 2007). Daha önce yapılan çalışmalar tokluk ile ilişkisini gözler önüne sermiş ve ventromedial çekirdek lezyonlarının aşırı yeme ve obezite neden olduğunu göstermiştir (Gold, 1973).

Ayrıca bir çok çalışma hiperfaji ve şişmanlık sendromunun ventromedial çekirdek lezyonları veya prokain enjeksiyonunun bir sonucu olduğunu göstermiştir (Balagura, ve Devenport, 1970; Becker ve Kissileff, 1974; Berthoud ve Jeanrenaud, 1979; Maes 1980;).

Bir çok çalışma dorsomedial çekirdeğin beslenme, vücut ağırlığı ve enerji düzenlenmesinde rolü olduğunu göstermektedir (Bellinger ve Bernardis, 2002; Chou ve ark., 2003). Ayrıca bu rollerinin yanı sıra uyku ve uyanıklık regülasyonu, vücut sıcaklığı ve kortikosteroid salgılanması yer alan beyin bölgelerine bu bilginin iletilmesi rollerinin de bulunduğu bilinmektedir (Gooley ve ark., 2006). En önemli fonksiyonunun ise sirkadyen ritmin düzenlenmesi olduğu düşünülmektedir. Bellinger ve Bernardis (2002) yaptıkları çalışmada yeni doğanlarda dorsomedial çekirdek lezyonlarının besin alınımı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Dorsomedial çekirdek suprakiazmatik çekirdekten sirkadyen bilgi olarak leptin ve diğer beslenme ipuçlarını algılar. Böylece besin alınımı mekanizmasının düzenlenmesinde görev yapar (Mieda ve ark. 2006).

Lateral hipotalamik bölge açlık ve uyanıklık merkezidir ve bu bölgedeki nöronlar hipoglisemide uyarılır. Kan şekeri seviyesi düştüğü zaman kan aracılığı ile besleme merkezi olan lateral hipotalamusa glukoz seviyelerinin düşük olduğu sinyali iletir ve böylece açlık hissi oluşturulur (Bernardis ve Bellinger, 1996). Lateral hipotalamusta ki hasar Frölich sendromu olarak adlandırılan GnRH düzeylerinde azalma ile karakterize sekonder hipogonadizme neden olabilir. GnRH düzeyinin düşük olması yiyecek tüketimi ve böylece kalori alımına yol açan, hipotalamus besleme merkezlerinin kusurları ile ilişkilendirilmiştir.

Beyin kökü ve hipotalamus arasında da gelişmiş bir bağlantı vardır ve bu bağlantıların biri vagus sinirinin girdiği çekirdeklerden biri olan tractus solitarius çekirdeğidir. Burada nöropeptid Y bağlayan Y1 ve Y5 resöptörleri bulunmaktadır (Dumont ve ark., 1998).

2.4. Nöropeptid Y

Nöropeptid Y (NPY) ilk olarak 1982'de domuz beyninden izole edilmiş en fazla hipotalamusta bulunan ve her iki ucunda da tirozin aminoasidi içeren 36 amino asitlik bir nöropeptittir(Yıldırım ve Turhan; 2002).İştah, otonom işlevler, öğrenme, stres yanıtı,cinsel ve motor davranışlar olmak üzere birçok nöroendokrin olayın düzenlenmesinde görev almaktadır (Gülsün ve ark., 2012).Özellikle motivasyon ve duygusallık ile ilgili kortikal ve limbik bölgelerde yüksek oranda bulunur.

NPY hem merkezi sinir sisteminde hem de periferik sinir sisteminde yer almaktadır. Periferik sinir sisteminde çeşitli organların ve kan damarlarının etrafındaki sinir plexuslarından, adrenerejik sinir uçlarından ve adrenal medullanın kromaffin hücrelerinden salgılanır ve buralarda nöradrenalin ile birlikte bulunur. Genellikle sempatik sinirlerde bulunmasına rağmen parasempatik sinirlerde de gözlemlenebilir (Yıldırım ve Turhan, 2002;Gülsün ve ark., 2012).Merkezi sinir sisteminde ise serebral korteks, hippokampus, talamus,hipotalamus ve beyin sapında bulunmaktadır (Gehlert, 1999). Çalışmalar NPY içeren sinir hücrelerinin yoğun olarak arkuat çekirdekteki lokus sereleusta yerleştiğini göstermiştir (Yıldırım ve Turhan, 2002; Gülsün ve ark., 2012).

2.4.1. Nöropeptid Y Reseptörleri

NPY'nin doğrudan iyon kanallarına açılmak yerine hedef hücrede metabolik değişikliklere neden olan, G-protein kenetli altı adet reseptörü bulunmaktadır(Yıldırım ve Turhan, 2002; Gülsün ve ark., 2012). Bu sayede adenilat siklazı inaktive eder ve siklik AMP seviyesini düşürerek hücre içindeki kalsiyum iyonu seviyesini artırır. Altı adet reseptörün dört tanesi insanlarda işlevsel durumdadır (Gülsün ve ark., 2012).

Y₁ reseptörü; postsinaptik membranda bulunur ve periferik etkilerin birçoğundan sorumludur.Serebral korteks, vasküler düz kas hücreleri ve insan nöroblastma SK-N-MC hücrelerinde inhibitör davranış gösterir (Yıldırım ve Turhan, 2002). Beslenme uyarısında önemlidir (Gülsün ve ark., 2012).

Y₂ reseptörü;periferik sinir sisteminde sempatik, parasempatik ve sensoryal nöronlarda yer alır ve iştah baskılanmasında görev yapar (Yıldırım ve Turhan, 2002; Gülsün ve ark., 2012). Ayrıca stres durumlarında aktif olduğu gözlemlenmiştir (Gülsün ve ark., 2012).

Y₃reseptörü;Farelerde bulunan bir reseptördür.İnsanlarda etkinliği bulunmamaktadır (Yıldırım ve Turhan, 2002).

Y₄ reseptörü; İnsanda kolon, ince bağırsak ve pankreasta bulunurken farede ise sadece testis ve akciğerlerde yüksek oranda bulunmaktadır.İştah baskılanmasında rol oynar (Yıldırım ve Turhan, 2002).

Y₅ reseptörü; Beyin ve testislerde yer alır. Emosyonel davranışların regülasyonunda önemli rol oynamasının yanı sıra NPY'nin beslenmeyi uyarıcı etkisine aracılık eden başlıca reseptördür. Lateral hipotalamik alanda oldukça yüksek oranda sentezlenmektedir (Yıldırım ve Turhan, 2002).

Y₆ reseptörü;Kalpte bol miktarda bulunurken iskelet kasında, gastrointestinal dokuda ve adrenal bezde düşük seviyelerdedir.Bu reseptörün insan fizyolojisinde rolü olmadığı gözlemlenmiştir(Yıldırım ve Turhan, 2002).

2.4.2. NPY ve Beslenme

Yapılan birçok çalışma NPY'nin besin alınımı ve vücut ağırlığının regülasyonunda rol oynadığını göstermiştir.Beslenme endonjeni NPY arkuat çekirdekte sentezlenerek paraventriküler çekirdeğe taşınır ve burda bulunan reseptörlere bağlanır.Bu bağlanma ile başlatılan hücre içi sinyaller besin alınımını düzenlemektedir (Yıldırım ve Turhan, 2002).

Farelerde yapılan birçok çalışmada NPY seviyesinin artması ile karın bölgesindeki yağın artması arasındaki ilişki gösterilmiştir. Besin kısıtlanmasında ve zayıflıkta NPY sentezi artmakta ve böylelikle besin alınımı artmaktadır.NPY'nin karbonhidrat üzerine olan selektif etkisinin yağ üzerine olan etkisinden daha fazla olduğu belirtilmektedir (Gehlert, 1999; Yıldırım ve Turhan, 2002).

NPY aynı zamanda plazmadaki kortikosteron ve insülin konsantrasyonu artırarak yağ dokusu miktarının artmasını da sağlar (Yıldırım ve Turhan, 2002).

Diğer yandan birçok hormon, hipotalamustan NPY salınımını ve NPY 'ye duyarlılığı etkiler. İnsülin ve leptin bu hormonlara örnek olarak verilmektedir. Yağ dokusu arttığında, bu iki hormonun seviyesi artarken, NPY sentez ve aktivitesi inhibe olur. Böylelikle besin alımını yavaşlar (Yıldırım ve Turhan, 2002).

2.5. Yağ Kütle ve Obezite İle İlişkili Protein

Onaltıncı kromozom üzerinde bulunan yağ kitlesi ve obezite ile ilişkili protein (FTO) geninden kodlanan alfa-ketoglutarat bağımlı dioksijenaz olarak bilinen bir enzimdir (Jia ve ark., 2011). FTO geni fetus ve erişkin dokularında yaygın olarak eksprese edilir. FTO mRNA'sının en çok beyinde, özellikle de enerji dengesi ile ilişkili hipotalamik çekirdeklere olduğu gösterilmiştir.

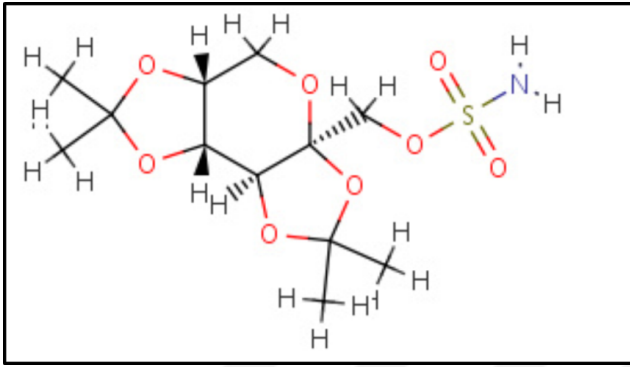
2005 yılına kadar olan İnsan Obezite Gen Haritası obezite ile ilişkili 127 aday gen tanımlamıştır (Rankinen ve ark., 2006; Frayling ve ark., 2007; Scuteri ve ark., 2007). Bunlardan biri olan FTO geninin ekspresyonunun sıçanların hipotalamuslarında gerçekleştiği görülmüştür. Bu genin ekspresyonu gıda yoksunluğundan sonra besin alımının uyarılmasını sağlar (Fredriksson ve ark., 2008). FTO'nun hipotalamik ekspresyonundaki artışlar enerji alımının düzenlenmesi ile ilişkilidir (Olszewski ve ark., 2009).

2.5.1. FTO ve Obezite İlişkisi

Yapılan çalışmalarda, FTO allellerindeki varyasyonların obezite riski açısından önemli olduğu gösterilmiştir (Frayling ve ark., 2007). Yedi yaş ve üzeri kişilerin katıldığı bir çalışmada alellin bir kopyasına sahip insanlar, allellerden hiç birine sahip olmayanlara göre ortalama 1.2 kilogram daha fazla tartılmıştır. İki allel gene sahip kişilerde ise bu oranın ortalama 3 kilogram olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan bir diğer çalışmada ise sağlıklı kadınlarda yağ dokusundaki FTO mRNA düzeylerinin vücut kitle indeksi ile arttığı ve risk alleli taşıyıcılarında lipolitik aktivitenin azaldığı gözlemlenmiştir.

2.6. Topiramate

Kimyasal yapısı 2,3,4,5-Bis-O-(1-metil) etilen,B-D-fruktopranozsulfamat olan topiramate 1979 yılında sentezlendikten sonra ilk kez 1995 yılında İngiltere’de antiepileptik bir ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır (Kursel, 2010; Dağ, 2006; Aktürk Özçelik, 2008) (Şekil 5). Dirençli pek çok epilepsi türünde tek ilaç ya da ek ilaç olarak kullanılan topiramatin ampirik formülü $C_{12}H_{21}NO_8S$ olup beyaz kristal bir tozdur. Sahip olduğu farmakodinami sayesinde diğer antiepileptiklerden farklıdır (Dağ, 2006).



Şekil 5. Topiramate; 2,3,4,5-Bis-O-(1-metil) etilen,B-D-fruktopranozsulfamat .(Kursel, 2010)

Yarılanma ömrü yaklaşık 20 saat olan topiramatin tamamı bağırsaklarda emilir ve alkali çözeltilerde çok daha iyi çözülür. İlaç alımından iki saat sonra plazma seviyesi en yüksek yoğunluğuna ulaşır (Dağ, 2006; Lüders ve Wyllie, 2001a; Lüders ve Wyllie, 2001b). Dolaşımında alfa-1 asit glikoproteine, globülinlere, lipoproteinlere ve eritrositlere bağlanır ve yaklaşık %70’i metabolize olmadan idrar ile atılır.

2.6.1. Topiramate ve Epilepsi

Halk arasında sara olarak bilinen epilepsi, şiddetli yada hafif ataklar halinde olan bilinç kaybı ve tüm kasların istemsiz şekilde kasılması olarak görülmektedir. Nöbetler sırasında beyinin korteks kısmında bulunan nöronlarda aşırı aktivite ve hipersenkronizasyon oluşmakta, bunun sonucunda sinapslarda uyarıcı sistemlerle inhibitör sistemler arasında dengesizlik oluşmaktadır (Dökmeci, 2011).

Aşırı aktivite sonucunda oluşan nöronal uyarıyı kontrol altında tutan inhibitör sistem, nöromediyatör bir molekül olan gamma aminobutirik asit (GABA)’dır ve

GABA-A ve GABA-B olmak üzere iki reseptörü bulunmaktadır (Dökmeci, 2011).GABA'nın inhibitör etkilerine etkisine karşı koyan iki aminoasit ise glutamat ve aspartattır (Dökmeci, 2011).

Epilepsi tedavisi konvülsif atakların şiddetine bağlı olarak antiepileptik ilaçlar ile yapılmaktadır ve kullanılan etken maddeler GABA ve glutamat yollarını etkilemektedir.

Topiramate şiddetli ya da hafif seyirli atakların olduğu birçok epileptik durumda ana ilaç ya da ek ilaç olarak kullanılmaktadır ve etkisini glutamerjik yollar üzerinden göstermektedir.

Topiramatin başlıca etki mekanizmaları beş madde ile açıklanabilmektedir.

- 1) Voltaj bağımlı sodyum kanallarını baskılayarak nöron zarı kararlı durumunu sağlamak (Taverna ve ark., 2000;Aktürk Özçelik, 2008)
- 2) Baskılayıcı etki gösteren GABA'nın etkisini arttırmak (White ve ark., 1997; White ve ark., 2000;Dağ, 2006;Aktürk Özçelik, 2008)
- 3) Glutamat reseptörlerinin alt tiplerinde, kainat ve AMPA reseptörlerini etkisizleştirmek (Gibbs ve ark., 2000;Gültekin ve ark., 2004; Dağ, 2006;Aktürk Özçelik, 2008)
- 4) Nöronal uyarılabilirlikte rolü olduğu bilinen kalsiyum kanallarını düzenlemek
- 5) Karbonik anhidraz ezmini baskılamak (Dağ, 2006)

2.6.2.Topiramate Tedavisinin Yan Etkileri

Topiramate kullanan hastalarda % 5 ve daha fazla görülen yan etkiler; uykuya eğilim, baş dönmesi, sinirlilik, dengesiz duruş veya yürüyüş, bitkinlik, konuşma bozuklukları ve buna bağlı konuşma sorunları, psikomotor yavaşlama, görme bozuklukları, konfüzyon, parestezi, çift görme, iştahsızlık, nistagmus, bulantı, kilo kaybı, dil sorunları, yoğunlaşma ve dikkat zorlukları, depresyon, karın ağrısı, güçsüzlük ve duyu durum sorunlarıdır. Yüzde 1'den düşük olasılıkla görülen yan etkiler ise; apraksi, ensefalopati, atriyoventriküler blok ve deliryumdur. Yüzde 0.1'den daha az olarak görülen yan etkiler ise kemik iliği depresyonu ve pansitopenidir. Daha az sıklıkta gözlenen, ancak potansiyel olarak ilaçla ilişkisi olduğu varsayılan yan etkiler; tad alma

bozuklukları, ajitasyon, bilişsel sorunlar, duygudurum değişikliği, koordinasyon sorunları, yürümede bozukluk, apati, psikoz ve psikotik semptomlar, agresif reaksiyon ve davranışlar, intihar düşüncesi veya girişimi, lökopeni ve böbrek taşı oluşumudur (Kursel, 2010).

Topiramatin metabolik yan etkileri; terlemede azalma ya da terlememe olarak tanımlanmaktadır ve bununda karbonik anhidraz enziminin baskılanmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Karbonik anhidraz enziminin baskılanmasına bağlı olarak metabolik asidoz, hipositratüri, üriner pH'da artma ve böbrek taşı oluşumu riskleri vardır (Kursel, 2010; Lüders ve Wyllie, 2001a; Lüders ve Wyllie, 2001b).

2.6.3. Topiramatin ve Kilo Kaybı

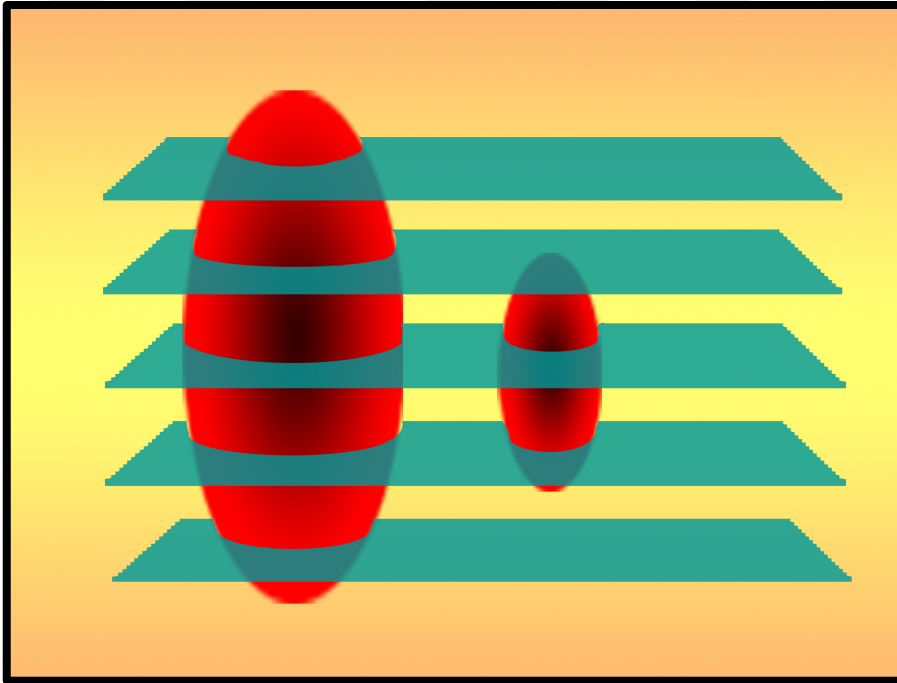
Topiramatin ile tedavi edilen hastalarda kullanılan dozlara bağlı olarak kilo kayıpları izlenmiştir. Ben-Menachem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu yan etki incelenmiş ve hastaların başlangıç kilolarından % 5 kayıp verdikleri izlenmiştir (Aktürk Özçelik, 2008).

Yapılan hayvan deneylerinde topiramatin alımının besin alımını azaltıp, enerji harcanmasını artırarak kilo kaybına neden olduğu gözlemlenmiştir. Kilo kaybının nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte glutamerjik sistem üzerindeki antagonistik etki veya karbonik anhidraz enzime etkisi ile tat duygusunu değiştirmek olduğu düşünülmektedir (Richard ve ark., 2000; Aktürk Özçelik, 2008).

Topiramatin eksinin klinik olarak araştırıldığı çalışmalarda da belli denek grupları üzerinde tedavi amaçlı kullanılan topiramatin kilo kaybı etkisi kesin olarak gözler önüne serilmiştir (Chengappa ve ark., 2001 ; Ben-Menachem ve ark., 2003; Susan ve ark., 2003). Kilo alımında önemli rol oynayan nöropeptid Y üzerinde de kısıtlı sayıda bulunan çalışmalarda topiramatin kullanımının depresyon modeli oluşturulan rat beyinlerinde azalmış olan NPY seviyesini artırarak mod düzenleyici etki gösterdiği bildirilmiştir (Husum ve ark., 2003; Aktürk Özçelik, 2008; Kursel, 2010).

2.7.Stereoloji

Stereoloji; biyolojik yapılar, metalurjik örnekler gibi üç boyutlu örneklerin iki boyutlu kesitlerinden elde edilen verilere dayanarak, onların gerçekteki üç boyutlu özellikleri ile ilgili yorumlar yapılmasını sağlayan bilim dalıdır.Çalışılacak yapı kesit üzerinde boy, şekil, hacim ve yönelimlerine bağlı olarak izdüşümleri oluştururlar (Şekil 6).Fakat, yapının içinde bulunan bileşenlerin kesitlerde ortaya çıkan izdüşümleri, sadece ait oldukları yapıların, kesit düzlemi üzerindeki temsillerinden ibarettirler.Dolayısıyla, bu izdüşümlerden yola çıkarak doğrudan yorumlar yapmak, bunların ait oldukları bileşenlerin üç boyutlu özelliklerine ait gerçek verilerin elde olmamasından dolayı, oldukça yanıltıcı olabilmektedir (Şekil 6).



Şekil 6.Taneciklerin yöneliminin ve boyutlarının kesitlerle örneklenme şansına etkisi (Kaplan, 2012).

Boyut azalması prensibi belki de kesitlerle çalışmanın getirdiği problemleri teorik planda anlamak için en önemli faktörlerinden birisidir. İki boyutlu kesit düzlemleri ile örneklenen “n” boyutlu yapı, kesitte “n-1” kadar boyuta sahip bir izdüşüm ile temsil edilirler ve doğru verinin tam olarak alınmasını engellerler. Tüm bunlara ek olarak biyolojik örneklerden alınan kesitler, belli bir kalınlığa sahip olan dilimlerdir. Kalınlıkları ne kadar küçük olursa olsun, doğrudan iki boyutlu düzlemler

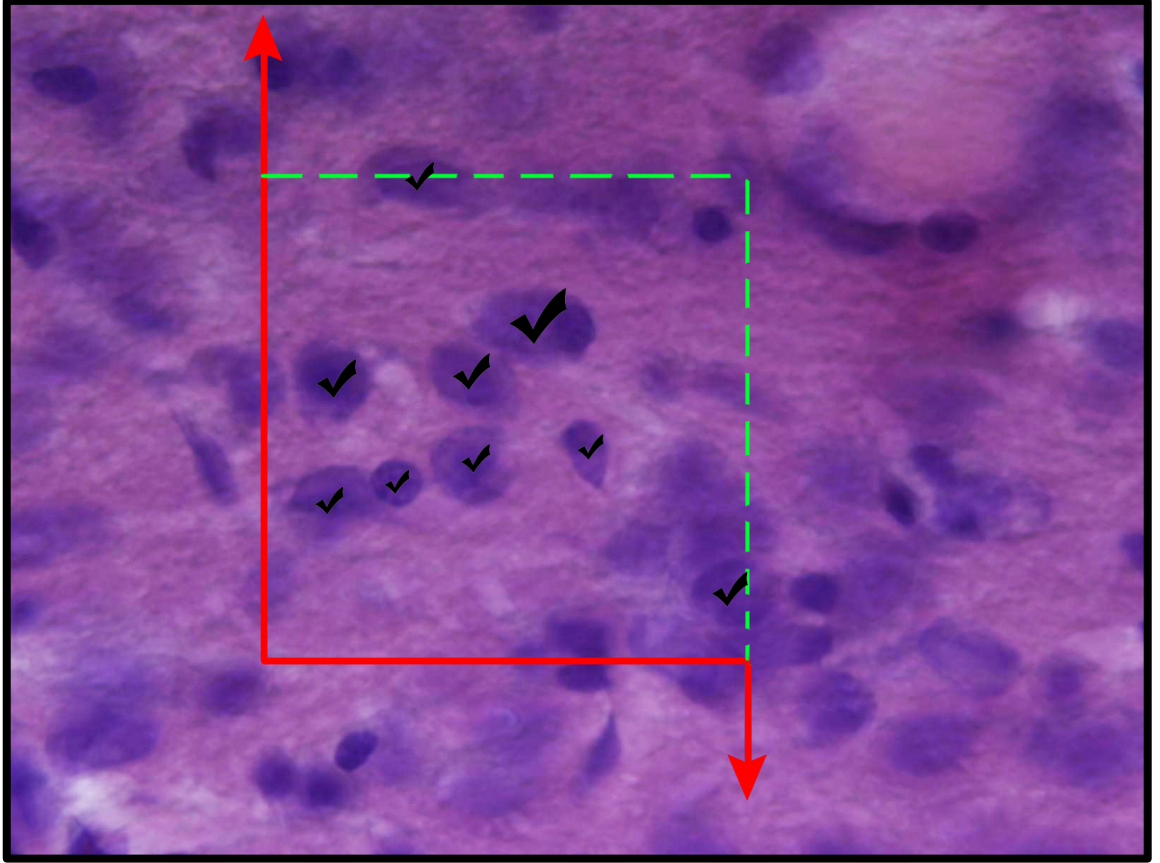
olarak değerlendirilemezler. Dolayısıyla biyolojik örneklerden alınan kesitler, ister ışık, ister elektron mikroskobu için olsun, kalınlıkları da dikkate alınarak değerlendirilmelidirler.

2.7.1. Sistemik Rastgele Örnekleme

Temel özelliği, çalışılacak olan yapıdan örnekler almanın gerekli olduğu durumlarda, yapının her noktasının eşit örnekleme şansına sahip olmasını sağlamasıdır. Sistemik rastgele örnekleme; önceden belirlenmiş sabit bir örnekleme aralığı boyunca, ilk aralık içinden rasgele bir noktadan başlanmak suretiyle, ilgilenilen yapının tamamının örneklemesini içerir. Önceden belirlenen örnekleme aralığı (örneğin, her onuncu kesiti veya parçayı seçmeye karar verildiğinde ilk on kesitlik seri), örneklemin sistemik kısmını, ilk aralık içinde rasgele bir noktadan başlanması (örneğin, ilk on kesit içinden herhangi birinin başlangıç olarak seçilerek, bu kesitten sonra gelen her onuncu kesitin örnek olarak seçilmesi) ise, örneklemin rasgelelik özelliğini sağlar. Tüm stereolojik metotlarda kullanılan yöntemlerin hepsinde temel şart, çalışılan yapının her aşamada (parçaların seçimi, kesitlerin örnekleme, sayım alanlarının ve alan örneklerinin belirlenmesi vb.) sistemik ve rasgele bir tarzda örnekleme olmasıdır.

2.7.2. Tarafsız Sayım Çerçevesi

Tanecik sayımı yapmak için tanecik izdüşümlerinden yararlanılan durumlarda, kesitlerde ortaya çıkan tanecik izdüşümlerinin belli bir alanla sınırlandırılarak sayılmaları gerekmektedir. Bu durumda, izdüşümlerin hangi kurallara göre sınırlandırılması gerektiği konusu ortaya çıkar. Tarafsız sayım çerçevesi, en genel olarak kullanılan şekliyle, bir kalın ve düz, bir de ince ve kesikli iki tip çizgi ile sembolize edilen dörtkenara sahip basit bir dikdörtgen veya karedir. Temel olarak, ince ve kesikli çizgiler “dahil” kenarlar, kalın ve devamlı çizgiler de “hariç” veya “yasak” kenarlardır. Yani kesikli çizgilere rastlayan izdüşümler sayılırken, devamlı çizgilere isabet eden izdüşümler sayım dışı bırakılır (Şekil 7). Tarafsız sayım çerçevesinin en önemli özelliği, yasak kenarların uzantıdır. Bu uzantılar, çerçevenin yerleştirildiği görüntü alanının tamamını kaplayacak şekilde uzatılırlar.



Şekil 7.Bir ekran üzerine yerleştirilmiş bir tarafsız sayım çerçevesi. Kesikli çizgiler serbest ya da dâhil kenarları, devamlı çizgiler ise yasak kenarları göstermektedir.

2.7.3. Disektör Metodu

Bu yöntem, ilk kez 1984 yılında Sterio tarafından tarif edilen ve tanecik sayımında kullanılan sanal 3 boyutlu bir stereolojik sonda olarak tarif edilebilir. Disektörün temel mantığı, taneciklerin kesit alma doğrultusu boyunca ilk ortaya çıktıkları veya son görüldükleri kısımları, yani taneciklerin “uçlarını” bulmaktır. Her taneciğin şekli ve yöneliminden bağımsız olarak, bir yönde bir tek ucu olduğu düşünülürse, bu mantıkla iş gören bir metot, gerçek tanecik sayısına ulaşılmasını sağlar.

2.7.4. Optik Disektör

Esası, kalın bir doku kesiti içerisinde, sanal optik kesitlerle ilerleyerek tanecik sayımı yapmak olan bu yöntemde; doku üzerinde tespit edilen herhangi bir örnekleme alanında öncelikle kesitin üst yüzeyine odaklama yapılarak, ilk net görüntünün elde edildiği düzey, kesitin üst yüzeyi olarak belirlenir. Daha sonra, önceden belirlenmiş

olan bir derinliğe kadar inilerek, kesit yüzeyinde bulunması muhtemel olan artefaktlardan sakınmak için, belli bir “güvenlik mesafesi” kadar ilerlenir. Ardından, ön çalışmada tespit edilmiş olan disektör mesafesi kadar ilerlenilerek, karşılaşılan tanecikler sayılır. Disektör yüksekliği, kesitin alt yüzüne ulaşmadan, bu kez de (alt yüzeydeki artefaktlardan etkilenmemek amacıyla) bir alt güvenlik kuşağı bırakılacak biçimde belirlenmiş olmalıdır. Dolayısıyla, bu şekilde gerçekleştirilen bir sayım, o disektör hacmi içerisinde bulunan tanecik sayısını verecektir. Sonuçta, toplam disektör taneciği sayısı, toplam disektör hacmine bölüldüğünde, birim hacimde bulunan tanecik sayısı (sayısal yoğunluk; NV) elde edilir. Toplam tanecik sayısına ulaşmak için ise, sayısal yoğunluk değeri, yapının toplam hacmi ile çarpılır.

2.7.5. Optik Parçalama

Optik parçalama, bir organda veya belirli bir yapıdaki toplam taneciklerin tarafsız ve etkin bir biçimde hesaplanmasını sağlayan metottur. Optik parçalama, incelenecek bölge hacminin sistematik rastgele örneklemeyle elde edilen belli bir bölümünde, optik disektörle hücre veya hücre topluluklarının oluşturduğu taneciklerin sayımından ibarettir (West ve ark., 1991).

Optik parçalama, histolojik işlemlerin fiksasyon, takip, gömme, kesit alma, boyama gibi herhangi bir aşamasında tanecikler arası mesafeden veya taneciklerde oluşabilen büzüşme ya da genişlemeden etkilenmez. Ayrıca optik parçalamada, organ ya da yapıdaki taneciklerin büyüklüğünden, şeklinden, yöneliminden, kesit alma yönünden etkilenmemesi açısından stereolojinin en çok kullanılan tanecik sayma veya alan, hacim, uzunluk hesaplama yöntemidir (West ve ark., 1991).

Gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda görülme oranı oldukça yüksek olan obezitenin beraberinde başka hastalıklarda yol açtığı anaşılması ile tedavisinde alternatif çözümler getirilmesini zorunlu kılmaktadır. Enerji tüketiminin arttırılması ve besin alınımının azaltılması yönünde tki göstermesi planlanan alternatif çözümlerin en başında diyetle alınan ilaçlar olduğu göze çarpmaktadır. Son dönem anti-epileptik ilaçların kilo kaybettirici yan etkisi obezite tedavisinde kullanılmasına etken olmuştur. Ancak bu ilaçların kilo kaybettirici mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Klinik olarak bir çok çalışması bulunan anti-epileptik ilaçlardan olan topiramatin hayvan modeli ile beyin açlık tokluk merkezi olan hipotalamik çekirdekler

üzerinde araştırılmamış olması sebebi ile bu çalışmada obez sıçanlara uygulanan topiramatin hipotalamustaki obezite ile ilişkili protein ve nöropeptit-y düzeylerine etkileri stereolojik, histolojik ve biyokimyasal teknikler ile araştırılmıştır.



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Kullanılan Deney Hayvanları ve Hayvanların Bakımı

Çalışmamız Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edilen 300-350 gr ağırlığında, 11-12 haftalık 24 adet dişi *Wistar albino* cinsi sıçan kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışma protokolü ve deneysel metod Ondokuz Mayıs Üniversitesi Etik Kurul tarafından onaylandı (HADYEK 2013/41, 24.09.2013). Deneyler süresince Etik Kurul şartlarının sağlanmasına özen gösterildi. Hayvanların bakımı, beslenme süreci Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde, diğer tüm histolojik çalışmalar Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalında gerçekleştirildi.

Sıçanlar deney süresi boyunca Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde oda sıcaklığı 24 ± 20 °C'de, 12 saat gece 12 saat gündüz sirkadyen ritimde, tel kapakları olan plastik kafesler içerisinde, üzeri hava alabilecek şekilde tutuldu. Besleme standart ve yüksek yağ içerikli yem ile yapılırken, su ihtiyaçları çeşme suyundan karşılandı. Tüm hayvanların besin ve suya serbest olarak ulaşabilmeleri sağlandı.

3.2. Grupların Oluşturulması ve Uygulamalar

Çalışmamızdaki 24 sıçan rasgele 4 gruba ayrıldı. İki grup %40 yağ içeren özel bir diyetle, diğer iki grup ise standart ticari yem ile 15 hafta boyunca beslendi. Çalışma grupları şu şekilde oluşturuldu;

1. Grup: Non-obez kontrol grubu (NC), n=6: Deney süresi boyunca hiçbir işlem yapılmadan standart yem ile beslenen hayvanları içeren gruptur.

2. Grup: Obez kontrol grubu (OC), n=6: Deney süresince %40 yağ içeren yüksek yağlı diyet ile beslenen hayvanları içeren gruptur.

3. Grup: Non-Obez-Topiramet grubu (NOT), n=6: Deney süresi boyunca standart diyet ile beslenen ve 6 hafta süreyle günde bir kez olmak üzere 0,02mg/kg intraperitoneal olarak topiramet enjeksiyonu yapılan hayvanları içeren gruptur.

4. Grup: Obez-Topiramet grubu (OT), n=6: Deney süresi boyunca %40 yağ içeren yüksek yağlı diyet ile beslenerek obez olmaları sağlanan ve sonrasında 6 hafta süreyle günde bir kez olmak üzere 0,02mg/kg intraperitoneal olarak topiramet enjeksiyonu yapılan hayvanları içeren gruptur.

Yağ içerkli yem; standart toz haldeki kanatlı yemine ağırlıkça %40 oranda hayvansal yağ ilave edilerek hazırlandı. Hayvansal yağ eritilerek kanatlı yemi ile karıştırıldı ve karışım pellet haline getirildi. Kurutulduktan sonra obezite modeli oluşturulacak gruplara verildi. Deney süresince obez gruplar %40 yağ içeren diyetle, obez olmayan gruplar ise standart diyet ile beslendi. Obez ve nonobez gruplardaki deneklerin kilo alımları haftalık periyotlarla takip edildi.

Toplam 15 hafta boyunca bu şekilde takip edilen deneklerin ilk 9 hafta sonunda vücut kitle indeksi hesaplamaları yapılarak obez olup olmadıkları değerlendirildi. VKİ hesaplamasında; burun ucun ile kuyruk başlangıcı arası mesafe boy olarak kabul edildi. Ölçülen ağırlık ve boy parametreleri VKİ formülü kullanılarak hesaplandı ve VKİ sonuçları 5 kg/m^2 'den büyük olan deneklerin obez olduğu kabul edildi (Altunkaynak ve ark., 2008).

Dokuz hafta sonunda yüksek yağlı diyet ile beslenip obez olduğuna karar verilen OT, ve standart yem ile beslenen NOT gruplarına eş zamanlı olarak 6 hafta boyunca enjeksiyon uygulamaları yapıldı. Bu sürede obez gruplar yüksek yağlı diyet ile beslenmeye devam etti. Aynı şekilde obez olmayan gruplar da standart diyet ile beslendi. Deney ve kontrol grubundaki sıçanların haftalık kilo tartımına devam edildi.

OT ve NOT gruplarına; 0,2 ml serum fizyolojik (SF) içerisinde çözülmüş topiramamat (Topamax® 100mg, Janssen-Cilag Comp.), 0,02mg/kg/gün olmak üzere 6 hafta boyunca intraperitoneal olarak uygulandı (Şekil 8).



Şekil 8. İntraperitoneal enjeksiyon yapılan denek

3.3. Anestezi ve Cerrahi İşlemler

Altı haftalık tedaviden sonra sıçanlara 0,1 ml/300 gr ksilazin ve 0,5 ml/300 gr ketamin karışımı intraperitoneal olarak verildi ve anestezi altında deneklerin beyinleri çıkartılarak histolojik çalışmalar için %10'luk formaldehit içerisine konuldu. Biyokimyasal çalışmalar için deneklerin kalbinden 1 ml kan alınarak EDTA'lı tüp içerisine enjekte edildi.

3. 4. Biyokimyasal analiz

Biyokimyasal analizler için; deneklerden perfüzyon aşamasında kalbin sağ atriumundan insülin enjektörü yardımıyla 1cc kan EDTA'lı tüpe alındı. Tüpe alınan kan örnekleri 2000 rpm' de 15 dk santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında süpernatant olarak görülen serum örnekleri ependorf tüplere konularak -20 °C 'de saklandı.

3. 4. 1. Glutasyon

Glutamik asid (GSH), sistein ve glisinden oluşan, tiyol grubu ve γ -glutamin bağı yapısında bulunan intraselüler konsantrasyonu daha fazla olan bir tripeptittir. Hücre içinde önemli bir antioksidan olan glutasyon hücre içi konsantrasyonu yüksek olduğundan ve yapısında barındırdığı sisteinin tiyol grubu sebebi ile konsantrasyonunun % 99'dan fazlası indirgenmiş formda bulunur (Meister, 1983, 1988,1991). Önemli bir indirgeyici güç olan GSH, hücre içi proteinlerin, sistein, dihidrolipoat ve koenzim A gibi moleküllerin tiyol gruplarının yanısıra askorbat, α -tokoferol gibi antioksidan moleküllerin korunmasında ve ayrıca DNA'nın deoksiribonüklozid öncüllerinin oluşması için ribonükleotidlerin indirgenmesinde kullanılır. Hücrelerin oksidatif hasara, toksik bileşiklere, radyasyona karşı korunmasında, bazı ilaçların inaktivasyonunda, östrojen, prostaglandin ve lökotrienler gibi bazı endojen bileşiklerin metabolik işlemlerinde de önemli rol oynadığı gösterilmiştir (Meister, 1983, 1988,1991).

Deneyin Yapılışı:

Her bir hayvana ait kan örnekleri, perfüzyon için kalbin açıldığı aşamada sağ atriumdan enjektör yardımıyla alınıp EDTA' lı tüplere doldurulmuştur. Sonrasında kan örnekleri 2000 rpm' de 15 dakika (dk) santrifüj edilerek -20°C buzdolabında saklanmıştır.

Glutasyon peroksidaz aktivitesinin ölçülmesi için CAYMAN (703002; USA) kiti kullanıldı. Bunun için deneye başlamadan önce kitin içinde yer alan GSH MES Buffer, GSH Co-Factor Mixture, GSH Enzyme Mixture ve GSH DTNB solüsyonları hazırlandı.

Serum örnekleri -20°C dereceden çıkartılarak su banyosunda çözündürüldü. Standart ve örnekler kite yer alan protokole uygun olarak platelere eklendi. Protokol doğrultusunda Assay Coctail Mix hazırlanarak reaksiyon sürecinin tamamlanabilmesi için 30 dakika inkübe edildi ve platelerin içinde yer alan enzim serumla reaksiyona girdikten sonra 405-414nm’de spektrofotometrik ölçümler yapıldı (Şekil 9).



Şekil 9. Glutasyon analizinin deney aşaması

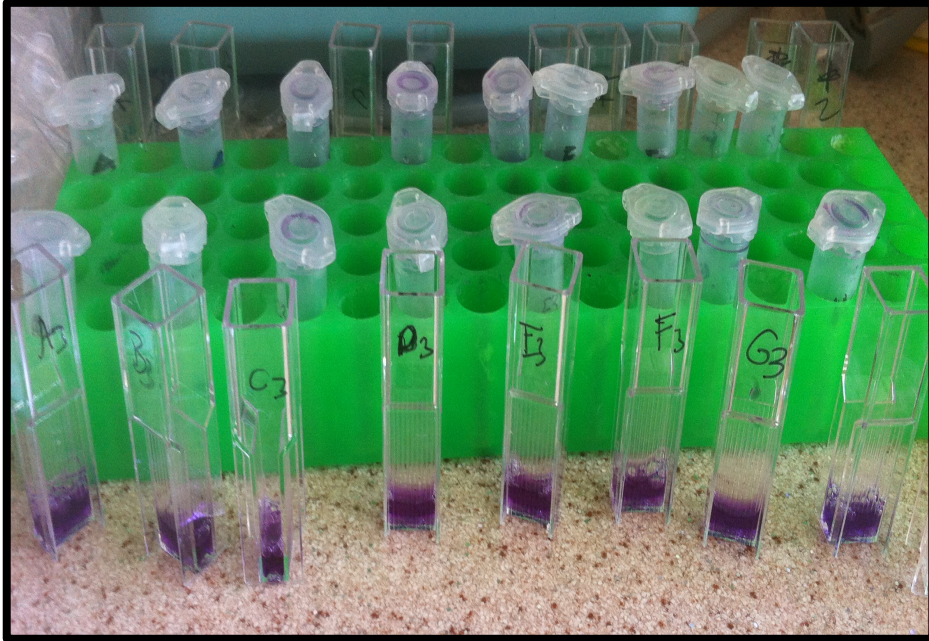
3. 4. 2. Katalaz

Tüm hücrelerde özellikle preksizomlarda bulunan dört hem grubu içeren bir hemoproteindir. Peroksizomlar toksik maddeleri detoksifiye etmek için oksijen kullanan ve sonuçta hidrojen peroksit (H_2O_2) üreten hücre yapılarıdır. Katalaz, hidrojen peroksiti su ve moleküler oksijene parçalayarak biyolojik sistemleri H_2O_2 'nin zararlarına karşı korur. Katalaz, H_2O_2 oluşum hızının düşük olduğu veya elektron vericisinin yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu durumlarda peroksidatik reaksiyonla etkisini

gösterir.Kataliz görevini H₂O₂ in parçalanması olan katalitik reaksiyon ve alifatik alkollerin peroksidasyonu olan peroksidik reaksiyon olmak üzere iki farklı yolla gerçekleştirir (Mavelli ve Rotilio, 1984).

Deneyin Yapılışı:

Katalaz aktivitesinin ölçülmesi için CAYMAN (707002; USA) kiti kullanıldı. Deneye başlamadan Catalase assay buffer, Catalase Sample Buffer, Catalase Formaldehyde Standart ve Catalase kontrol solüsyonlar hazırlandı. Kite yer alan protokole uygun olarak plateler, serum, formaldehit ve pozitif kontrol örnekleri ile dolduruldu. Reaksiyonun başlayabilmesi için 20 µL hidrojen peroksit eklenerek 20 dk oda sıcaklığında inkübe edildi.İşlem sonunda 30 µL potasyum hidroksit eklenerek reaksiyon sonlandırıldı ve her bir plate'e kromojen eklenmesi yapılarak 10 dk oda sıcaklığında inkübe edildi.Daha sonra potasyumperiodat eklenerek 5 dk daha inkübe edildikten sonra 540nm de spektrofotometrik ölçümler yapıldı (Şekil 10).



Şekil 10.Katalaz analizinin deney aşaması

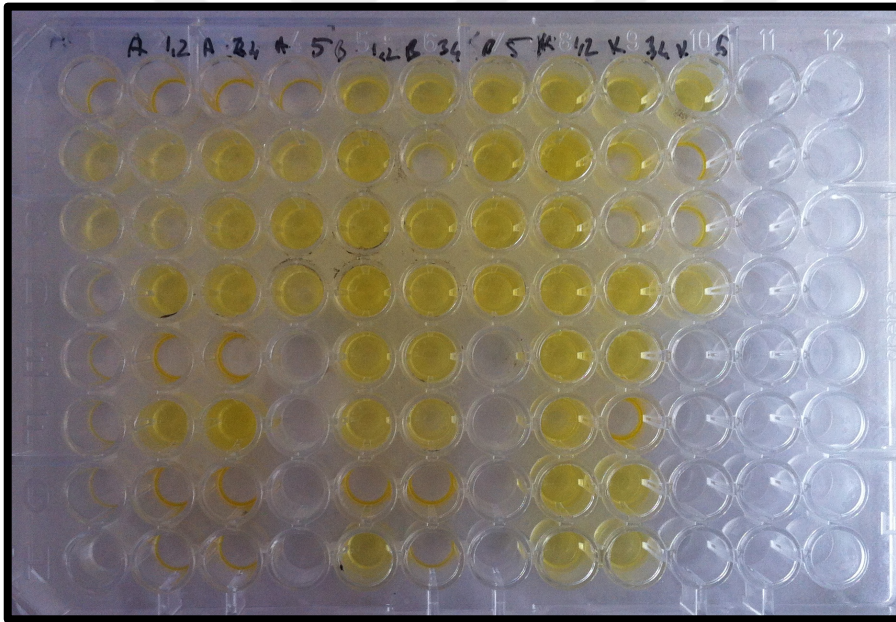
3.4.3. Süperoksit Dismutaz

Süperoksit dismutaz, süperoksit radikalini oksijen ve hidrojen peroksit haline katalize eden enzimdir (Canbolive ark, 1996). Bu nedenle, tüm hücrelerde oksijene maruziyetine karşı önemli bir antioksidan savunma olarak görev alır.İnsanlarda SOD1

mitokondride, sitoplazma içinde SOD2 ve hücre dışı SOD3 olmak üzere üç formu bulunmaktadır. SOD2, mitokondriyal reaktif merkezinde mangan bulunduruken; SOD1 ve SOD3 bakır ve çinko içerir (Heinrich ve ark, 2006; Gardner ve ark, 1995).

Deneyin Yapılışı:

Süperoksit dismutaz aktivitesini ölçmek için CAYMAN (706002, USA) kiti kullanıldı. Deneye başlanmadan kit içinde bulunan assay buffer, sample buffer, radical detector ve SOD standartı uygun dilüsyonlar ile hazırlandı. Kite yer alan protokole uygun olarak plakelere serum, SOD standart örnekleri eklendi. Reaksiyonu başlatmak için kuyucuklara 20 µL Xanthine oksidase eklendi ve plate üzerinde çalkalanarak karışması sağlandı. Örnekler 20 dk oda sıcaklığında bekletildi ve 440-460 nm de spektrofotometrik ölçümleri yapıldı (Şekil 11).



Şekil 11. SOD analiz aşaması

3.5. Histolojik Çalışmalar

3.5.1. Işık Mikroskopik Takip Prosedürü

Histolojik çalışmalar için alınan beyinler hemen %10'luk formaldehit solüsyonu içerisine konularak 1 hafta süreyle tespit edildi. Tespit işleminden sonra rutin ışık mikroskopik takibe başlandı. Dokular, formalinin uzaklaştırılması amacıyla 24 saat

akarsuda yıkandı ve doku takibine geçildi. Doku takibi aşağıda belirtilen prosedüre uygun olarak Thermo Scientific Shadon Citadel 2000 marka doku takip cihazında gerçekleştirildi.

Doku Takip Prosedürü

%70'lik Alkol.....	1 saat
%80'lik Alkol.....	12 saat
%96'lık Alkol.....	1 saat 15 dakika
%96'lık Alkol.....	1 saat 15 dakika
%100'lük Alkol.....	1 saat 15 dakika
%100'lük Alkol.....	1 saat 15 dakika
Artan alkol serilerinden geçirilerek dokulardaki suyun uzaklaştırılması sağlandı.	
Ksilen.....	45 dakika
Ksilen.....	45 dakika
Ksilen.....	20 dakika
Şeffaflaştırma işleminden sonra dokular paraplasta alındı (65 °C).	
Paraplast.....	1,5 saat
Paraplast.....	1,5 saat
Dokular taze paraplast içinde bloklandı.	

Kesitlerin Alınması

Hazırlanan testis bloklarından mikrotom (Shandon Finesse ME Microtome, Thermo Scientific) aracılığıyla histolojik incelemeler için transvers kesitler alındı. Stereolojik analizler için 20 µm kalınlığındaki kesitler seri olarak numaralandırılmış lamlara alındı. İmmünohistolojik boyamalar için 6-7 µm'lik ince kesitler numaralandırılmış bir başka lama alındı. Kesitlerin lam üzerine yapışmasını sağlayan toz jelatin önceden hazırlanmış 30-35 °C'deki su banyosunda iyice eritildi.

Beyin dokusunun bütünlüğünün bozulmaması için su sıcaklığının yüksek olmamasına dikkat edildi. Alınan kesitler jelâtinli sıcak su banyosuna konularak açılmaları sağlandı. Kalın ve ince kesitler olarak iki ayrı sepete alınan lamlar parafinin uzaklaştırılması amacıyla 65°C'lik etüve konularak deparafinizasyon işlemi

gerçekleştirildi. Boyama için hazır hale gelen preparatlarda boyamalar yapıldı (Şekil 12).

Creysl Violet Boyama Protokolü

Ksilen.....45 dk

Ksilen.....45 dk

Ksilen.....45 dk

Ksilen.....45 dk

%100'lük Alkol.....10 dk

%96'lık Alkol.....10 dk

%80'lik Alkol.....10 dk

%70'lik Alkol.....10 dk

Distile Su10 dk

Creysl Violet.....4 dk (Creysl Violet prosesürün başında etüve konulmuştur.)

Distile su.....2 dk

%70'lik Alkol.....4 dk

%80'lik Alkol.....1-2 sn

%96'lık Alkol.....1-2 sn

%96'lık Alkol.....1-2 sn

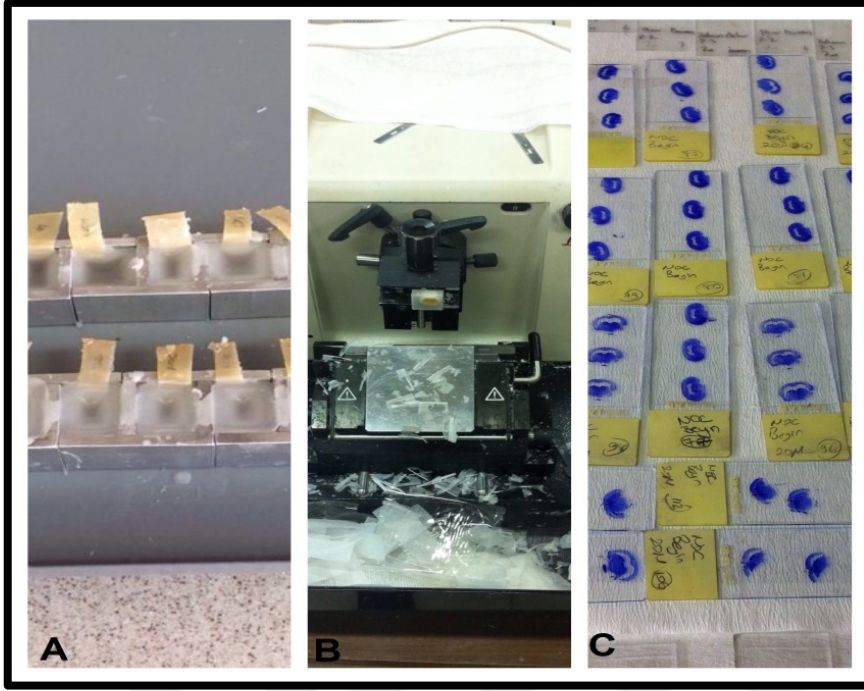
%100'lük Alkol.....1-2 dk

Havada kurutma.....4-5 dk

Ksilen.....10 dk

Ksilen.....1 saat

Entellan damlatılarak lamel ile kapama işlemi yapıldı.



Şekil 12. A. L demirleri yardımı ile parafin bloklara gömülmüş beyin dokuları B. Parafin blokta bulunan beyin dokuların kesit görüntüsü C. Creysl- violet boyası ile boyanmış 20 µm kalınlığında alınan beyin dokusu

İmmünohistokimyasal Boyama

İmmünohistokimyasal boyama, hücrelerde yerleşmiş olan bir moleküle spesifik olarak hazırlanan işaretli antikorlar kullanılarak hücre içinde yerleşik olan molekülün yeri göstermeye yarayan hassas ve özgün bir şekilde sonuç veren, temeli işaretlenmiş antikor ile antijenin birleşmesi reaksiyonuolan bir yöntemdir (Osborn, 1994). Yaptığımız immünohistokimyasal çalışmalarda hipotalamusta bulunan arkuat, ventromedial, periventriküler ve dorsomedial çekirdeklerden salgılanan nöropeptit Y(NPY) ve obezite ile ilişkili protein (FTO) seviyeleri ve salınımlarının gösterilmesi planlanmıştır. Aynı ayrı gerçekleştirilen İmmünohistokimyasal çalışmalarından primer antikor olarak poliklonal bir antikor olan Anti-NPY(Abcam ab30914) antikor ve Anti-FTO antikor (Abcam EPR6894 ab126605) kullanıldı.

Parafin bloklardan alınan 6-7 µm kalınlığındaki kesitlerde immünohistokimyasal boyama DAB ile gerçekleştirildi. Bu boyama metodunda, öncelikle primer antikorun antijene bağlanır ve antijene bağlanan primer antikora bağlanmak üzere işaretlenmiş olan sekonder antikor devreye sokulur. Sekonder antikor, bu kompleksi “antijen” olarak kabul eder ve bağlanır. Biotin ihtiva eden sekonder

antiokorun üzerine peroksidaz enzimiyle işaretli avidin-biyotin kompleksi ilave edilir. Bu ikili antikor yapısının üzerine substrat kromojen solüsyonu eklenerek doku antijeni görünür hale getirilir (Hsu ve ark., 1981).

İmmünohistokimyasal Boyama Protokolü

Anti-Neuropeptid Y Antikoru

1. Deparafinizasyon işlemi için 37 °C etüvde.....1 gece
2. Ksilen.....10 dk
3. Ksilen.....10 dk
4. Ksilen.....10 dk
5. %100'lük Alkol.....10 dk
6. %90'lık Alkol.....10 dk
7. %80'lik Alkol.....10 dk
8. Distile su.....10 dk
9. Hidrojen peroksit (%3 H₂O₂).....10 dk

Endojen Peroksidazları bloke etmek için kesitler %3'lük H₂O₂ 'de muamele edildi.

10. Fosfat tomponu.....2x5 dk
11. Ficin solüsyonu.....15 dk

Endojen Peroksidaz aktivitesini bloke etmek için kesitler 37 °C'de Ficin solüsyonunda (İnvitrogen) inkübe edildi.

12. Fosfat tomponu.....3x5 dk
13. Süper blok.....7 dk

Non-spesifik immünreaktiviteyi ortadan kaldırmak için süper blok (ScyTek Laboratories) uygulandı.

14. Anti Nöropeptid Y antikoru(Abcam ab30914).....2 saat

37 °C'de nemli ortamda primer antikor bağlanması sağlandı.

15. Fosfat tomponu.....3x5 dk
16. Biotinli sekonder antikor (ScyTek Laboratories).....30 dk

17. Fosfat tomponu.....3x5 dk
18. Streptavidin Peroksidaz.....20 dk
- Primer antikora bağılı biotin' in görünür hale gelmesi için streptavidin peroksidaz (ScyTek Laboratories) ile 20 dk muamele edildi.
19. Fosfat tomponu.....4 kez batır-çıkır.
20. DAB kromojen.....10 dk
21. Fosfat tomponu.....2 dk
22. Mayer's hematoksilen.....1 dk
23. Distile su.....5-10 sn
24. Fosfat tomponu.....3x5 dk
25. %80, %90, %100 Alkol.....2-3 sn
26. Havada kurut.....15-20 sn
27. Distile su.....2-3 sn
28. İmmün boya kapatıcısından 1 damla damlatılarak lamel ile kapama yapıldı.

Anti-FTO Antikoru

1. Deparafinizasyon işlemi için 37 °C etüvde.....1 gece
2. Ksilen.....10 dk
3. Ksilen.....10 dk
4. Ksilen.....10 dk
5. %100'lük Alkol.....10 dk
6. %90'lık Alkol.....10 dk
7. %80'lik Alkol.....10 dk
8. Distile su.....10 dk
9. Hidrojen peroksit (%3 H₂O₂).....10 dk

Endojen Peroksidazları bloke etmek için kesitler %3'lük H₂O₂ 'de muamele edildi.

10. Fosfat tomponu.....2x5 dk
11. Ficin solüsyonu.....15 dk

Endojen Peroksidaz aktivitesini bloke etmek için kesitler 37⁰C’de Ficin solüsyonunda (İnvitrogen) inkübe edildi.

12. Fosfat tomponu.....3x5 dk

13. Süper blok.....7 dk

Non-spesifik immünreaktiviteyi ortadan kaldırmak için süper blok (ScyTek Laboratories) uygulandı.

14. Anti FTO antikoru (Abcam EPR6894 ab126605)2 saat

15. 37 0C’de nemli ortamda primer antikor bağlanması sağlandı.

16. Fosfat tomponu.....3x5 dk

17. Biotinli sekonder antikor (ScyTek Laboratories).....30 dk

18. Fosfat tomponu.....3x5 dk

19. Streptavidin Peroksidaz.....20 dk

Primer antikora bağlı biotin’ in görünür hale gelmesi için streptavidin peroksidaz (ScyTek Laboratories) ile 20 dk muamele edildi.

20. Fosfat tomponu.....4 kez batır-çıkır.

21. DAB kromojen.....10 dk

22. Fosfat tomponu.....2 dk

23. Mayer’s hematoksilen.....1 dk

24. Distile su.....5-10 sn

25. Fosfat tomponu.....3x5 dk

26. %80, %90, %100 Alkol.....2-3 sn

27. Havada kurut.....15-20 sn

28. Distile su.....2-3 sn

29. İmmün boya kapatıcısından 1 damla damlatılarak lamel ile kapama yapıldı.

3.6. Stereolojik Yöntemler

Stereolojik sayımlar Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında, Stereo investigator analiz sistemi (Stereoinvestigator® 9.0; Microbrightfield, Williston; USA) kullanılarak yapıldı. (Şekil 13).



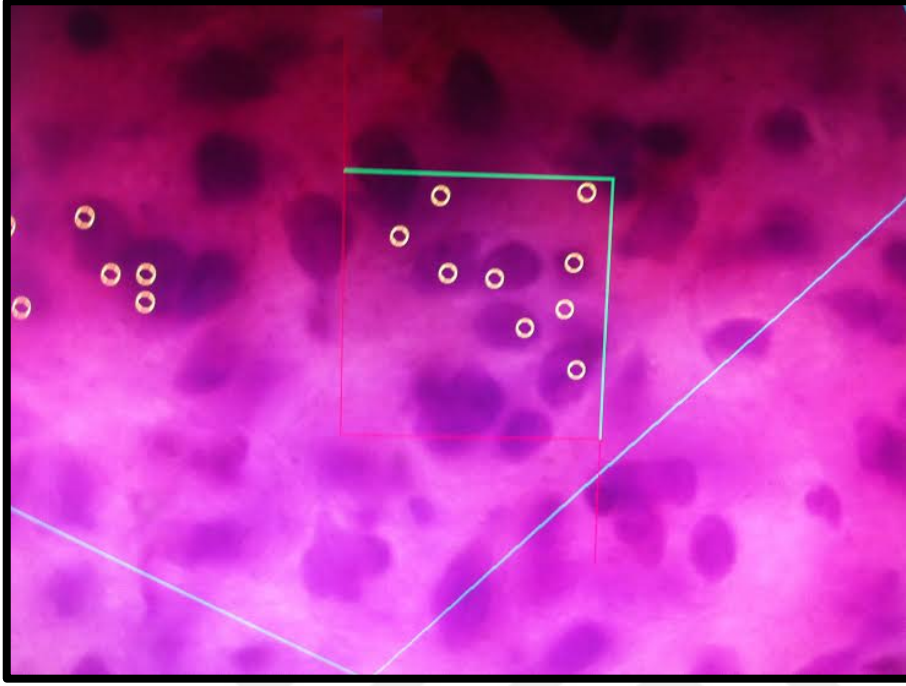
Şekil 13. Stereolojik işlemlerin yapıldığı Stereo investigator analiz sistemini göstermektedir.

Tüm kesitlerin analizlerine başlamadan önce pilot çalışma yapılarak uygun bir strateji belirlendi. Belirlenen uygun stratejinin ardından hipotalamusta bulunan arkuat, ventromedial, periventriküler ve dorsomedial çekirdeklerin nöron yoğunlukları optik parçalama yönetimi kullanılarak belirlendi.

3.6.1. Optik Parçalama ile Hücre Sayımı

Çalışmaya başlamadan önce beyin dokusunda yapılan ön çalışmada optik parçalama için gerekli strateji belirlendi. Buna göre; kesit kalınlığı $20\ \mu\text{m}$ ve kesit örnekleme yapılamadan seri olarak kesit alındı ve her bir hayvandan ortalama 20 kesit elde edildi. Sistemik rastgele örnekleme yaklaşımı ile örneklenen yapının her yerine eşit örnekleme şansı tanıyan bu uygulama ile örneklemenin sistematik olması, alınacak ilk kesitin rastgele bir biçimde belirlenmesi ile de, örneklemenin rastgele olması sağlandı. Her bir tarafsız sayım çerçevesi bir kenarı $30\ \mu\text{m}$ olacak şekilde çerçeve alanı $900\ \mu\text{m}^2$ olarak belirlendi (25×25). Adım aralığı (x,y) $50\ \mu\text{m} \times 50\ \mu\text{m}$, optik disektör yüksekliği (h) $12\ \mu\text{m}$, üst ve alt güvenlik aralığı ise $3\ \mu\text{m}$ olarak belirlendi. Sayımlar $63\times$ 'lik objektif altında yapıldı. Farklı üç adet işaretleyici (arkuat çekirdek, ventromedial çekirdek, dorsomedial çekirdek sayımı için) seçilerek her adımda çerçeve içerisine

düŖen hücreler daha önceden bahsedilen sayım kurallarına uygun olarak sayıldı (Ŗekil 14).



Ŗekil 14.Sayım çerçevesi kuralları gereği farklı renkte iŖaretleyiciler kullanılarak yapılan sayım ekranı

3.7. İstatiksel Analiz

Bu çalıŖmanın istatistiksel analizleri SPSS 15,0 for Windows® programı ile yapıldı. Grupların birbirleri ile karşılaŖtırmalarında One Way ANOVA ve Bonferroni Post Hoc test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık açısından $p < 0,01$ ve $p < 0,001$ değerleri ileri derecede anlamlı, $p < 0,05$ olan değerler ise anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışma obez ve non-obez sıçan hipotalamik çekirdeklerinde topiramate tedavisinin etkilerinin histolojik, biyokimyasal ve stereolojik yöntemlerle araştırılması amacıyla planlandı. Daha sonra, metod bölümünde belirtildiği şekilde gruplar oluşturularak her deneğin hipotalamik çekirdeklerinde ve kan örneklerinde ortalama nöron sayısı, hipotalamik çekirdeklerin histolojik ve immünohistokimyasal özellikleri ve ayrıca kandaki oksidatif stres belirteçleri sırası ile değerlendirildi. Çalışma sonucu elde edilen bulgular aşağıda sunulmuştur:

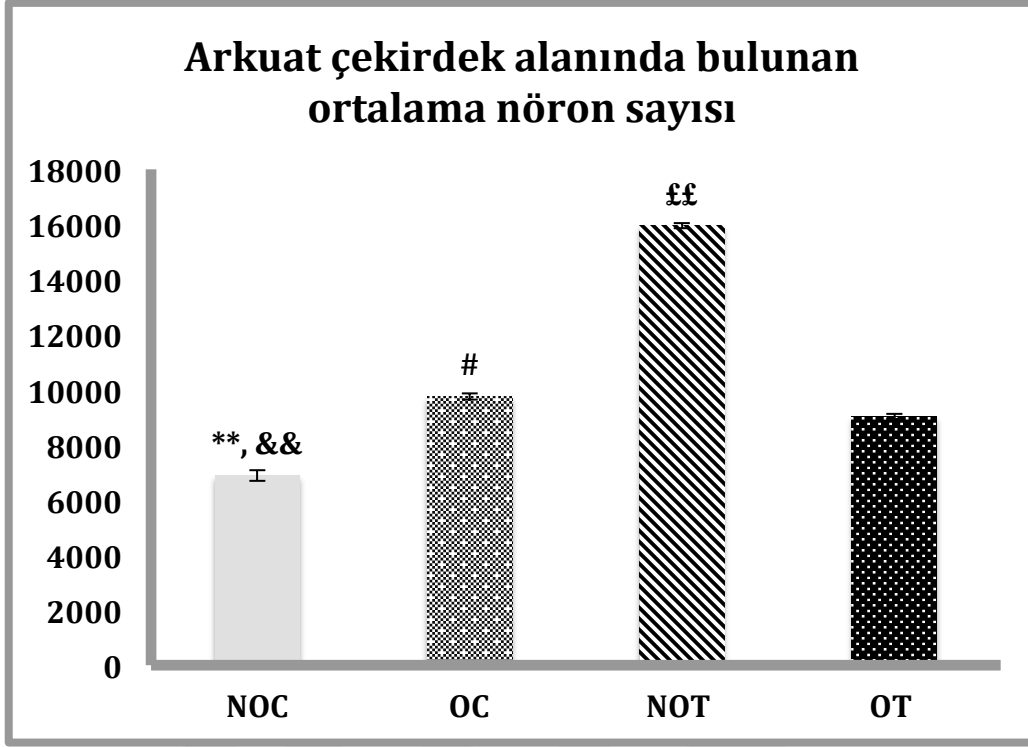
4.1. Stereolojik Bulgular

4.1.1. Arkuat Çekirdek alanında elde edilen bulgular

Arkuat çekirdek alanında ortalama nöron sayısı değerlendirilmesi sonucu elde edilen bulgular aşağıdaki tabloda ve şekilde gösterilmiştir (Tablo 6 ; Şekil 15).

Tablo 6. Arkuat çekirdek alanındaki nöron sayısı değerleri (Non-obez kontrol (NOC), obez kontrol (OC), non-obez topiramate (NOT), obez topiramate (OT) gruplarının denek başına hesaplanan nöron sayıları ve SEM değerleri izlenmektedir.)

Gruplar	NOC	OC	NOT	OT
1	6986.61	9987.98	16195.29	9314.29
2	7161.93	9762.62	15602.79	8923.56
3	7247.47	9698.37	15867.81	8677.99
4	6038.99	10003.67	16204.35	9126.57
5	6992.71	9311.21	15887.65	9083.11
Ortalama	6886	9753	15952	9025
SEM	194.50	112.48	101.20	92.60



Şekil 15.Tüm gruplarda arkuat çekirdekte hesaplanan ortalama nöron sayısı değerleri (\pm SEM) izlenmektedir. **, NOC ve OC grupları arasındaki $p < 0.01$; &&, NOC ve NOT grupları arasındaki $p < 0.01$; #, OC ve OT grupları arasındaki $p < 0.05$; ££, NOT ve OT grupları arasındaki $p < 0.01$ düzeylerindeki anlamlı farkı göstermektedir.

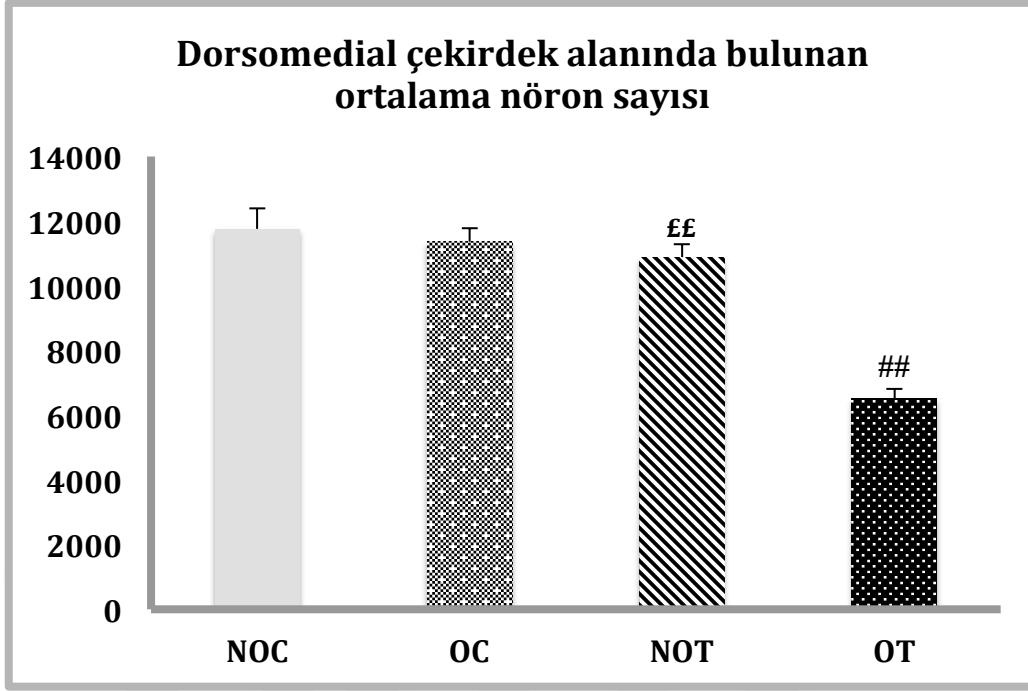
Grupların tamamında arkuat çekirdek alanında yapılan nöron sayımlarına ait istatistiksel değerlendirmede tüm gruplar arasında anlamlı fark gözlemlenmiştir ($p < 0.01$; One-way ANOVA). Bütün çalışma grupları ikişerli olarak incelendiğinde NOT grubunda sayılan nöron sayısının NOC grubu nöron sayılarından anlamlı ölçüde fazla olduğu görülmüştür ($p < 0.01$; One-way ANOVA). Ayrıca, OC grubunun nöron sayısı ile NOC grubu nöron sayıları arasında da ileri derecede anlamlı fark tespit edilmiştir ($p < 0.01$; One-way ANOVA). Ayrıca OC grubu ile OT grubu karşılaştırıldığında aralarında önemli derecede fark bulunduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$; One-way ANOVA). Bunlara ek olarak; NOT grubu ile OT grubu nöron sayıları arasında da ileri derecede fark gözlemlenmiştir ($p < 0.01$; One-way ANOVA).

4.1.3. Dorsomedial çekirdek alanında elde edilen bulgular

Dorsomedial çekirdek alanında ortalama nöron sayısı değerlendirilmesi sonucu elde edilen bulgular aşağıdaki tabloda ve şekilde gösterilmiştir (Tablo 7; Şekil 16).

Tablo 7.Dorsomedial çekirdek alanındaki nöron sayısı değerleri (Non-obez kontrol (NOC), obez kontrol (OC), non-obez topiramet (NOT), obez topiramet (OT) gruplarının denek başına hesaplanan nöron sayısı, ortalama ve SEM değerleri izlenmektedir.)

Gruplar	NOC	OC	NOT	OT
1	11829.55	11499.62	10532.83	6698.70
2	12131.45	12876.82	9894.51	7893.50
3	9011.76	11324.73	11987.65	6013.32
4	12986.63	9847.58	11886.76	5876.57
5	12842.71	11265.92	10148.22	6138.59
Ortalama	11760	11363	10890	6524
SEM	644.13	429.78	393.308	294.40



Şekil 16. Tüm gruplarda dorsomedial çekirdekte hesaplanan ortalama nöron sayısı değerleri (\pm SEM) izlenmektedir. ##, OC ve OT grupları arasındaki $p < 0.01$; ££, NOT ve OT grupları arasındaki $p < 0.01$ düzeylerindeki anlamlı farkı göstermektedir.

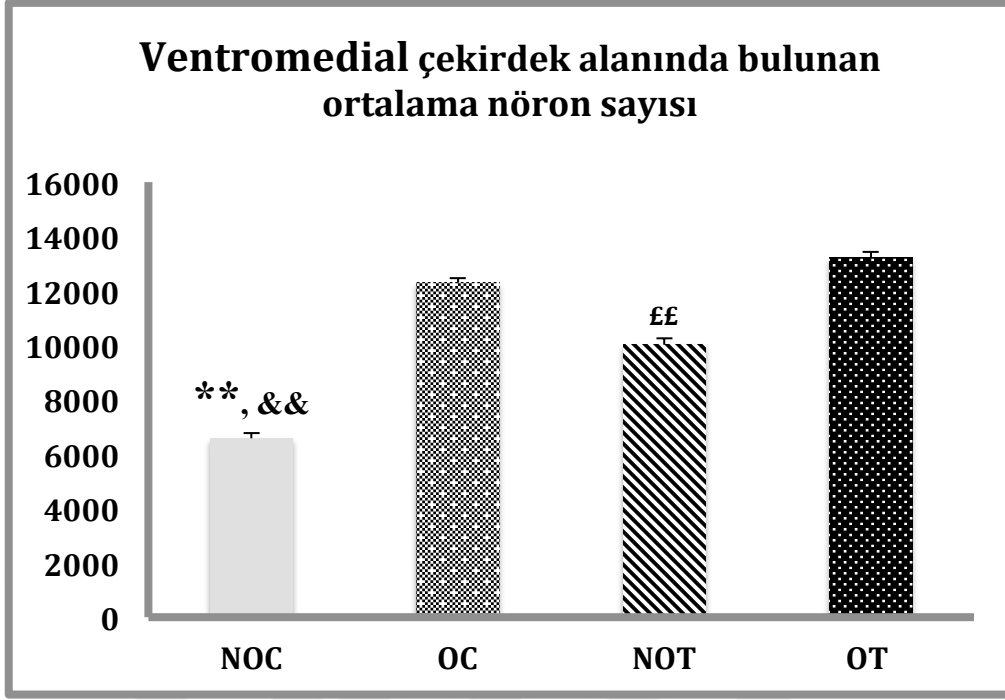
Grupların tamamında dorsomedial çekirdekte yapılan istatistiksel değerlendirmede; OT grubu ile OC grubu arasında ileri derecede fark gözlemlenmiş ($p < 0.01$; One-way ANOVA) ve OT grubu nöron sayılarının OC grubu nöron sayısından ileri derecede az olduğu belirlenmiştir. Buna karşılık NOT ve NOC grubu arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiş ($p > 0.05$; One-way ANOVA); yine NOC ve OC grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$; One-way ANOVA).

4.1.2. Ventromedial Çekirdek alanında elde edilen bulgular

Ventromedial çekirdek alanında ortalama nöron sayısı değerlendirilmesi sonucu elde edilen bulgular tabloda ve şekilde gösterilmiştir (Tablo 8; Şekil 17).

Tablo 8. Ventromedial çekirdek alanındaki nöron sayısı değerleri (Non-obez kontrol (NOC), obez kontrol (OC), non-obez topiramet (NOT), obez topiramet (OT) gruplarının denek başına hesaplanan nöron sayısı, ortalama ve SEM değerleri izlenmektedir.)

Gruplar	NOC	OC	NOT	OT
1	6283.52	12278.63	10707.28	13701.89
2	6321.93	11962.92	9607.69	12893.50
3	7021.45	12997.98	9566.81	13127.79
4	7192.63	11967.88	10204.35	10876.57
5	6042.71	12321.41	10123.65	13383.38
Ortalama	6572	12306	10022	13241
SEM	201.30	168.74	236.12	196.07



Şekil 17. Tüm gruplarda ventromedial çekirdekte hesaplanan ortalama nöron sayısı değerleri (\pm SEM) izlenmektedir. **, NOC ve OC grupları arasındaki $p < 0.01$; &&, NOC ve NOT grupları arasındaki $p < 0.01$, EE, NOT ve OT grupları arasındaki $p < 0.01$; düzeylerindeki anlamlı farkı göstermektedir

Tüm grupların ventromedial çekirdeklerinin istatistik olarak incelenmesinde NOC grubu nöron sayısının tüm gruplara oranla önemli ölçüde az olduğu gözlemlenmiştir ($p < 0.001$; One-way ANOVA). Gruplar ikişerli gruplar olarak incelemeye alındığında NOC grubu ile OC grubu arasında ileri derecede fark gözlemlenmiştir ($p < 0.001$; One-way ANOVA) ve OC grubu nöron sayısı NOC nöron sayısına oranla ileri derecede artmış olarak belirlenmiştir. Yine NOC grubu ile NOT grubu arasında yapılan karşılaştırmada aralarında anlamlı fark bulunduğu ve NOT grubu nöron sayılarının NOC grubu nöron sayısına oranla oldukça fazla olduğu belirlenmiştir ($p < 0.01$; One-way ANOVA). Bunlara ek olarak; OC grubu ile OT grubu arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p > 0.05$; One-way ANOVA).

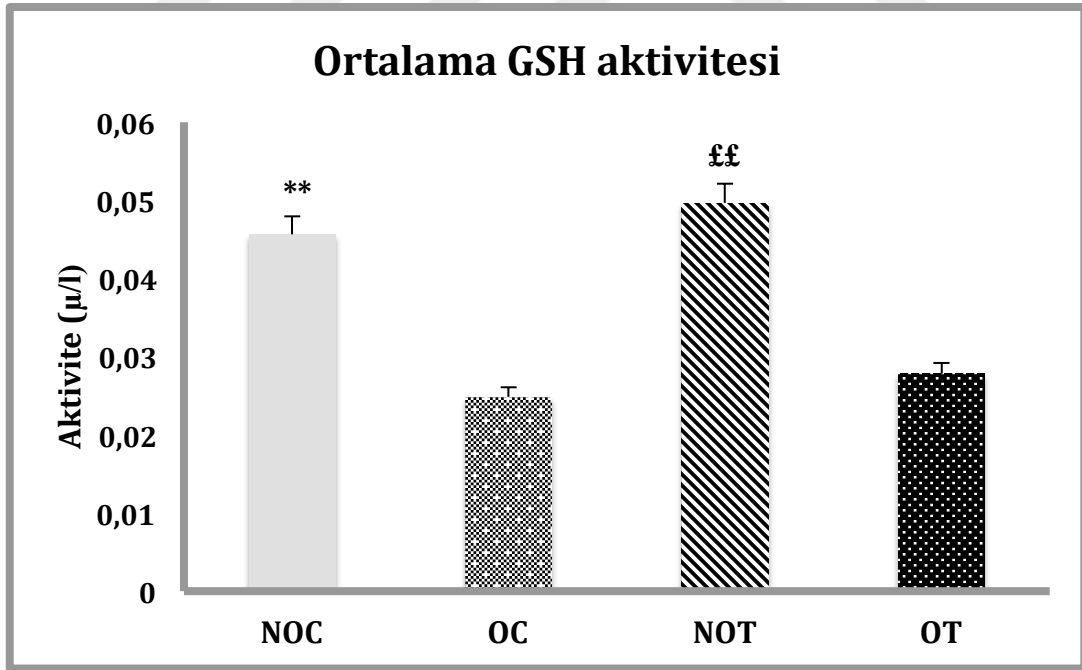
4.2. Biyokimyasal Bulgular

4.2.1. Glutasyon Aktivitesi

Çalışma gruplarına ait deneklerden temin edilen kan örneklerinde glutasyon aktivitesi ölçülmüştür. Elde edilen bulgular aşağıdaki tablo ve grafikte gösterilmiştir (Tablo 9; Şekil 18).

Tablo 9. Tüm gruplardaki deneklerden alınan kan örneklerindeki glutasyon aktivitesi izlenmektedir.

Zaman	0"	6"	12"	18"	24"	30"	Ortalama GSH aktivitesi (μ /l)
NOC	0,006	0,013	0,017	0,038	0,085	0,115	0,046
OC	0,003	0,006	0,012	0,036	0,042	0,05	0,025
NOT	0,008	0,011	0,016	0,032	0,065	0,174	0,050
OT	0,005	0,01	0,019	0,038	0,045	0,05	0,028



Şekil 18. Tüm gruplarda glutasyon aktivitesi ortalama düzeyleri izlenmektedir (\pm SD). **, NOC ve OC grupları arasındaki $p < 0.01$; ££, NOT ve OT grupları arasındaki $p < 0.01$ düzeylerindeki anlamlı farkı göstermektedir.

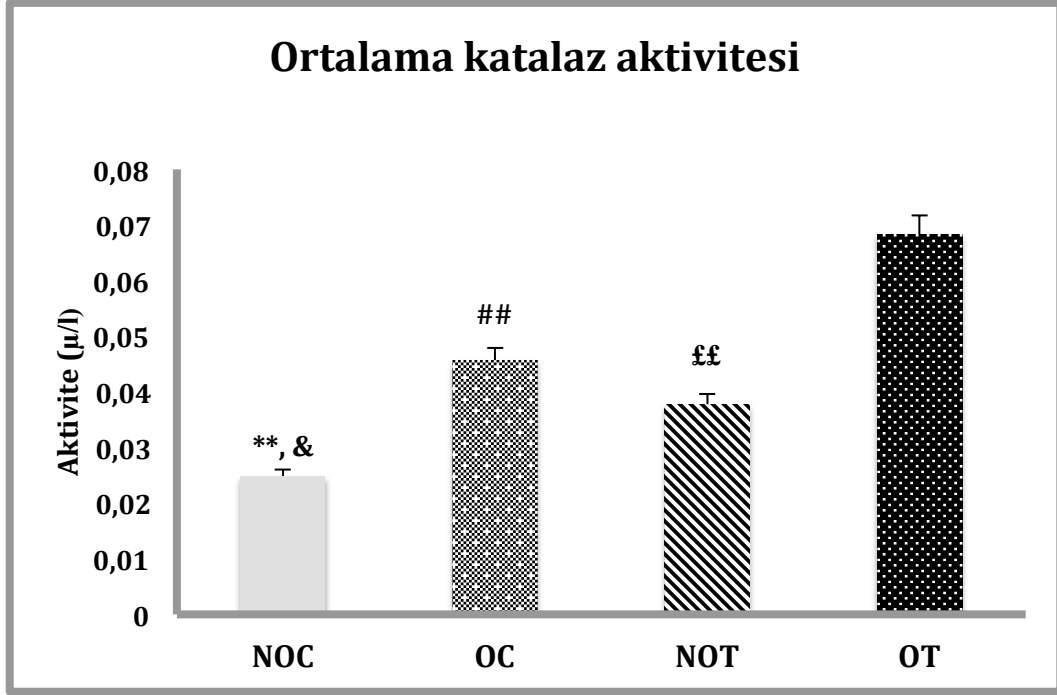
GSH aktivitesine ilişkin biyokimyasal analizlerin sonuçları değerlendirildiğinde OC grubunda NOC grubuna oranla anlamlı düzeyde azalma gözlemlenmiştir ($p < 0.01$; One-way ANOVA). NOT grubundaki GSH aktivitesinin OT grubununkine göre çok anlamlı ölçüde yüksek olduğu gözlemlenmiştir ($p < 0.01$; One-way ANOVA). Bunlara ek olarak OC-OT ve NOC-NOT grupları arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p > 0.05$; One-way ANOVA).

4.2.2. Katalaz Aktivitesi

Çalışma gruplarına ait deneklerden temin edilen kan örneklerinde katalaz aktivitesi ölçülmüştür. Elde edilen bulgular aşağıdaki tablo ve grafikte gösterilmiştir (Tablo 10; Şekil 19).

Tablo 10. Tüm gruplardaki deneklerden alınan kan örneklerindeki glutatyon peroksidaz enziminin aktiviteleri izlenmektedir.

Gruplar	Katalaz aktivitesi (μ/l)
NOC	0,025
OC	0,046
NOT	0,038
OT	0,068



Şekil 19. Tüm gruplarda ölçülen katalaz aktivitesi izlenmektedir (\pm SD). **, NOC ve OC grupları arasındaki $p < 0.01$; &, NOC ve NOT grupları arasındaki $p < 0.05$; ##, OC ve OT grupları arasındaki $p < 0.01$; ff, NOT ve OT grupları arasındaki $p < 0.01$ düzeylerindeki anlamlı farkı göstermektedir.

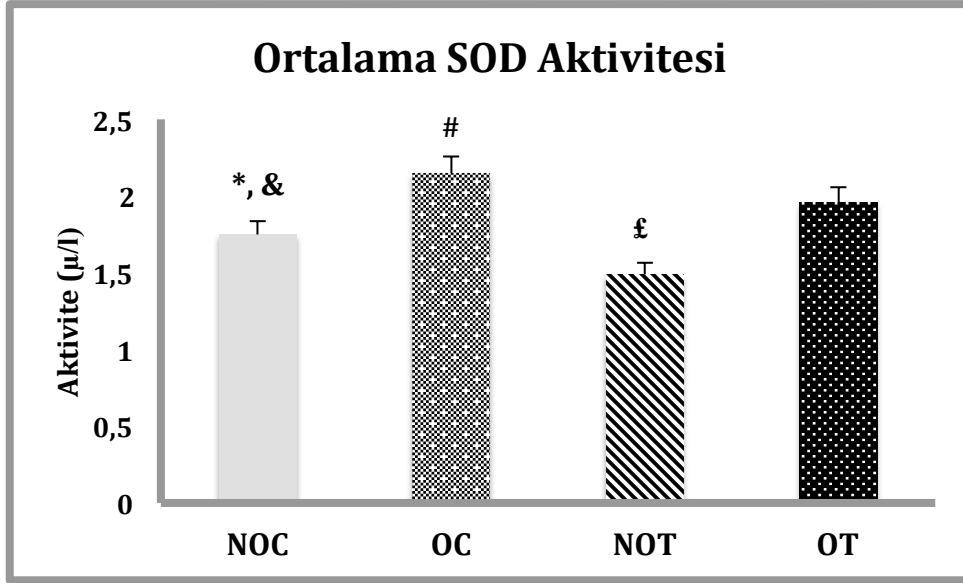
Katalaz aktivitesine ilişkin biyokimyasal analizlerin sonuçları değerlendirildiğinde OC grubundaki aktivitenin NOC grubundakine göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.01$; One-way ANOVA). NOT grubunda katalaz aktivitesi NOC grubundakinden anlamlı derecede yüksek iken ($p < 0.05$; One-way ANOVA); en yüksek ve OC grubuna kıyasla çok anlamlı seviyede farklı katalaz aktivitesi OT grubunda belirlenmiştir ($p < 0.01$; One-way ANOVA). NOT grubunda elde edilen katalaz aktivitesi değerleri OT grubununki ile kıyaslandığında; NOT grubu katalaz aktivitesinin OT grubununkine göre çok anlamlı ölçüde az olduğu gözlemlenmiştir ($p < 0.01$; One-way ANOVA).

4.2.3. Süperoksit Dismutaz Aktivitesi

Çalışma gruplarına ait deneklerden temin edilen kan örneklerinde süperoksit dismutaz aktivitesi ölçülmüştür. Elde edilen bulgular tablo ve grafik olarak gösterilmiştir (Tablo 11; Şekil 20).

Tablo 11. Tüm gruptaki deneklerden alınan kan örneklerindeki glutasyon peroksidaz enziminin aktiviteyi izlenmektedir.

Gruplar	SOD aktivitesi (μ/l)
NOC	1,75
OC	2,15
NOT	1,49
OT	1,96



Şekil 20. Tüm grupta ölçülen katalaz aktivitesi izlenmektedir (\pm SD). *, NOC ve OC grupları arasındaki $p < 0.05$; &, NOC ve NOT grupları arasındaki $p < 0.05$; #, OC ve OT grupları arasındaki $p < 0.05$; £, NOT ve OT grupları arasındaki $p < 0.05$ düzeyindeki anlamlı farkı göstermektedir.

SOD aktivitesine ilişkin biyokimyasal analizlerin sonucunda; NOC grubu SOD aktivitesinin OC grubununkinden; NOT grubundaki SOD aktivitesinin NOC grubununkinden; OT grubu SOD aktivitesinin ise OC grubununkinden anlamlı ölçüde

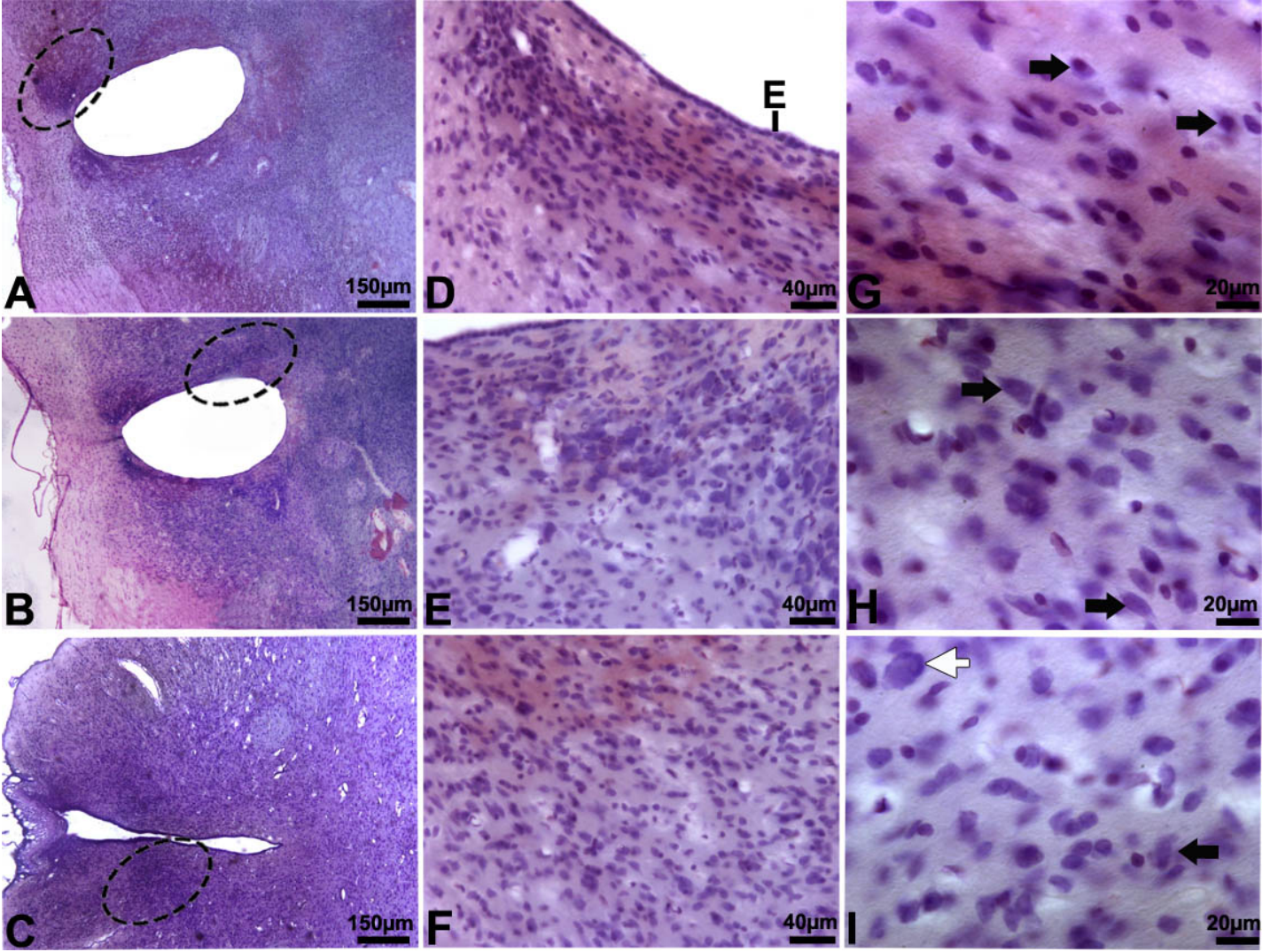
düşük olduğu gözlemlenmiştir ($p < 0.05$; One-way ANOVA). NOT grubunda elde edilen SOD aktivitesi değerleri OT grubununki ile kıyaslandığında; NOT grubu SOD aktivitesinin OT grubununkine göre çok anlamlı ölçüde az olduğu gözlemlenmiştir ($p < 0.01$; One-way ANOVA).

4.3. Histokimyasal Bulgular

Histolojik bulgular kapsamında çalışmaya dâhil edilen deneklerin arkuat, dorsomedial ve ventromedial çekirdeklerinin krezil viyole ve immünohistokimyasal boyama yapılan kesitlerinin ışık mikroskobu ile incelenmesi sonucu elde edilen bulgular aşağıda sunulmuştur:

4.3.1 Non-Obez Kontrol Grubunda Krezil Viyole Boyaması İle Elde Edilen Histolojik Bulgular

Non-obez kontrol grubu deneklerinde besin alınımında sorumlu hipotalamik çekirdeklerden arkuat, ventromedial ve dorsamedial çekirdekler incelendi. Bu grupta bulunan deneklerinin nöronlarının sağlıklı olduğu saptandı. Nöronların perikaryonlarının sınırlarının düzgün olduğu; ökromatik çekirdek ve belirgin bir çekirdekçiğe sahip oldukları gözlemlendi. Ventromedial çekirdek alanındaki nöronlarda ise özellikle bazal kısımda Nissl cisimciklerinin fazlalığı dikkat çekmekteydi (Şekil 21).

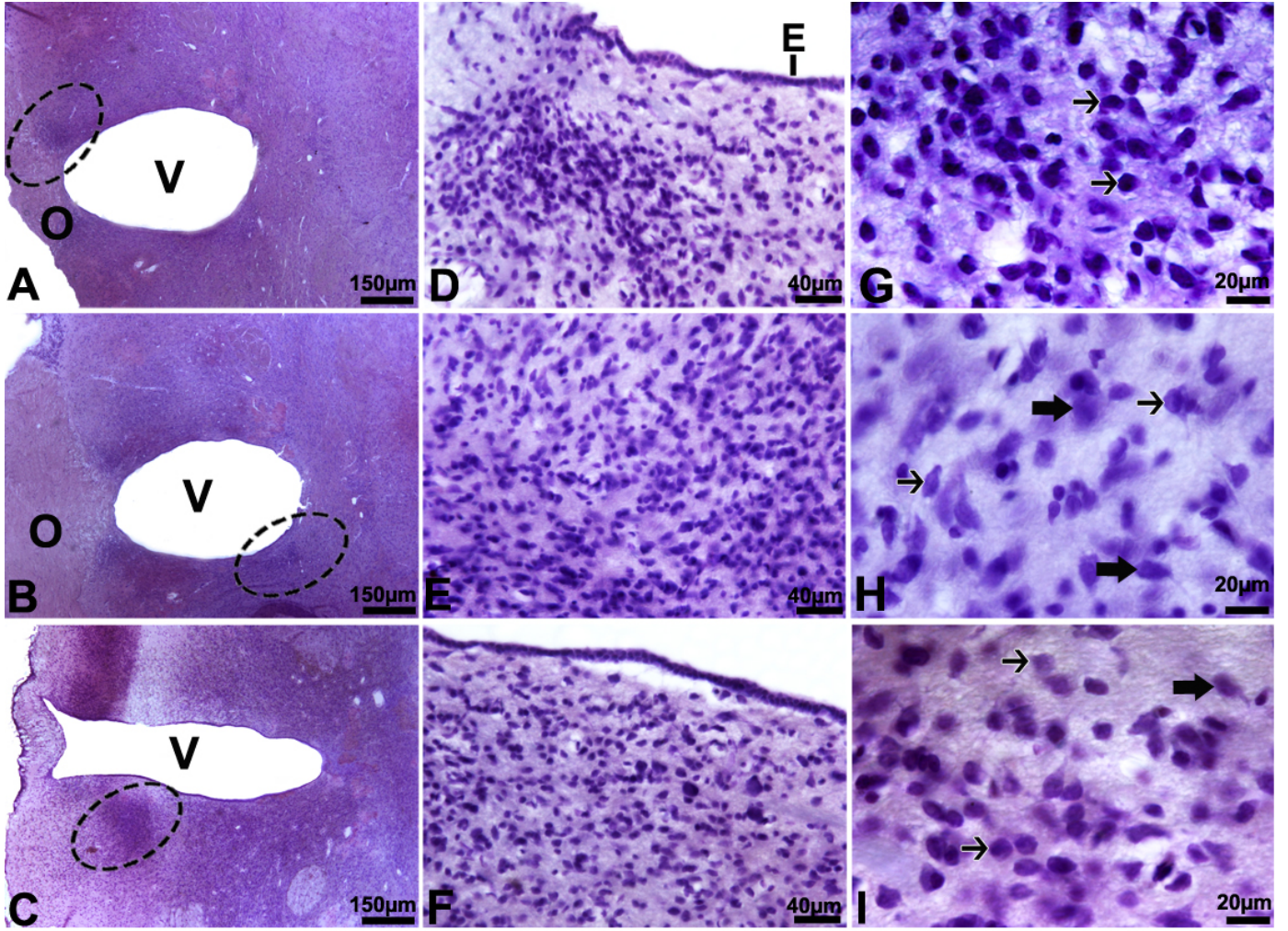


Şekil 21. Non- obez kontrol grubuna ait hipotalamik çekirdeklerin elde edilen ışık mikroskopik görüntüler görülmektedir. **A.** Arkuat çekirdek lokalizasyonu görülmektedir. **B.** Dorsomedial çekirdek lokalizasyonu görülmektedir. **C.** Ventromedial çekirdek lokalizasyonunu görülmektedir. **D.** Arkuat çekirdek alanı görülmektedir. **E.** Dorsomedial çekirdek alanı görülmektedir. **F.** Dorsomedial çekirdek alanını görülmektedir. **G.** Arkuat çekirdeğe ait nöron yapıları görülmektedir. **H.** Dorsomedial çekirdeğe ait nöron yapıları görülmektedir. **I.** Ventromedial çekirdeğe ait nöron yapıları görülmektedir. **Siyah ok;** sağlıklı nöronlar, **beyaz ok;** Nissl cisimcikleri belirgin nöron

4.3.2 Non-obez Topiramate Grubunda Krezil Viyolet Boynaması ile Elde Edilen Histolojik Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen deneklerden alınan kesitlerinde arkuat, dorsomedial ve ventromedial çekirdekler ışık mikroskobu altında görüntülenerek incelendiğinde özellikle arkuat çekirdekte hücre yoğunluğunun arttığı izlenmiş ve bulunan nöronların sağlıklı yapıda oldukları gözlemlenmiştir. Nöronlar piramidal yapıda önkromatik çekirdeğe sahip, perikaryon sınırlarının ayrıca dentrit ve akson uzantıları normal olduğu gözlemlenmiştir. NOT grubunda ayrıca yeni oluşan belirgin çekirdekli çok sayıda küçük boyutlu nöron varlığı tespit edilmiştir (Şekil 22).



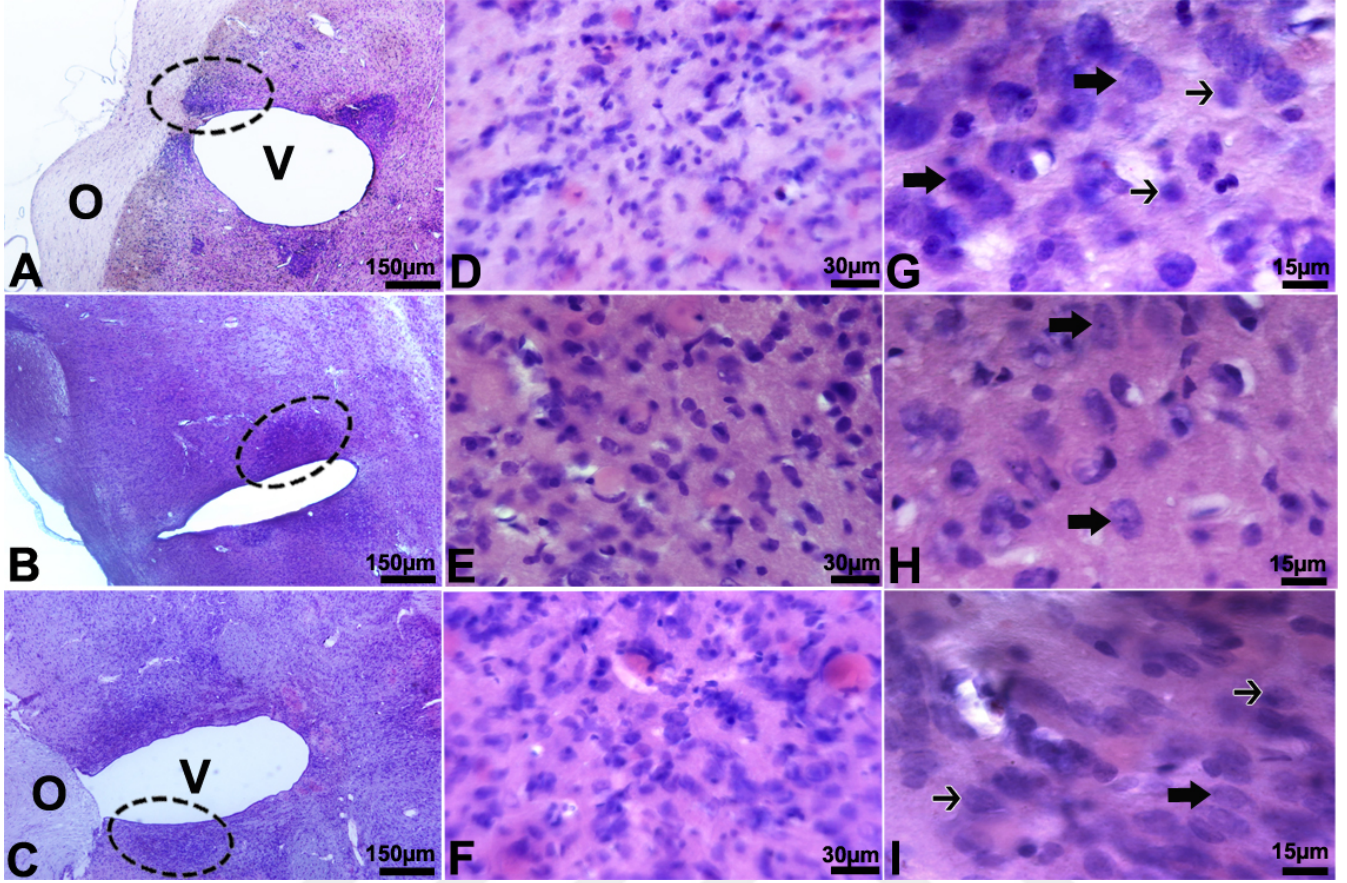


Şekil 22. Non- obez topiramate grubuna ait hipotalamik çekirdeklerin elde edilen ışık mikroskopik görüntüleri görülmektedir. **A.** Arkuat çekirdek lokalizasyonu görülmektedir. **B.** Dorsomedial çekirdek lokalizasyonu görülmektedir. **C.** Ventromedial çekirdek lokalizasyonunu görülmektedir. **D.** Arkuat çekirdek alanı görülmektedir. **E.** Dorsomedial çekirdek alanı görülmektedir. **F.** Dorsomedial çekirdek alanını görülmektedir. **G.** Arkuat çekirdeğe ait nöron yapıları görülmektedir. **H.** Dorsomedial çekirdeğe ait nöron yapıları görülmektedir. **I.** Ventromedial çekirdeğe ait nöron yapıları görülmektedir. **Kalın siyah ok;** sağlıklı nöronlar, **ince siyah ok;** yeni oluştuğu düşünülen nöron

4.3.3 Obez Kontrol Grubunda Krezil Viyolet Boynaması ile Elde Edilen Histolojik Bulgular

OC grubunda hipotalamik çekirdek bölgelerinin genel yapısı incelendiğinde özellikle arkuat ve ventromedial çekirdeklerde nöron sayılarının fazlalığı dikkat çekmiştir. Nöronlar sağlıklı histolojik yapıya sahip perikaryonlarının sınırları düzgün; piramidal şekilli belirgin ökromatik çekirdek ve çekirdekçiğe sahipti. Bu gruptaki nöronların diğer gruptakilere kıyasla daha büyük ve iri çekirdekli oldukları belirlendi. Çok sayıda küçük belirgin çekirdekli yeni oluşmuş nöronlar görülmekteydi. Bu nöronların sitoplazmaları daha yoğun boyalı izlenmekteydi (Şekil 23).

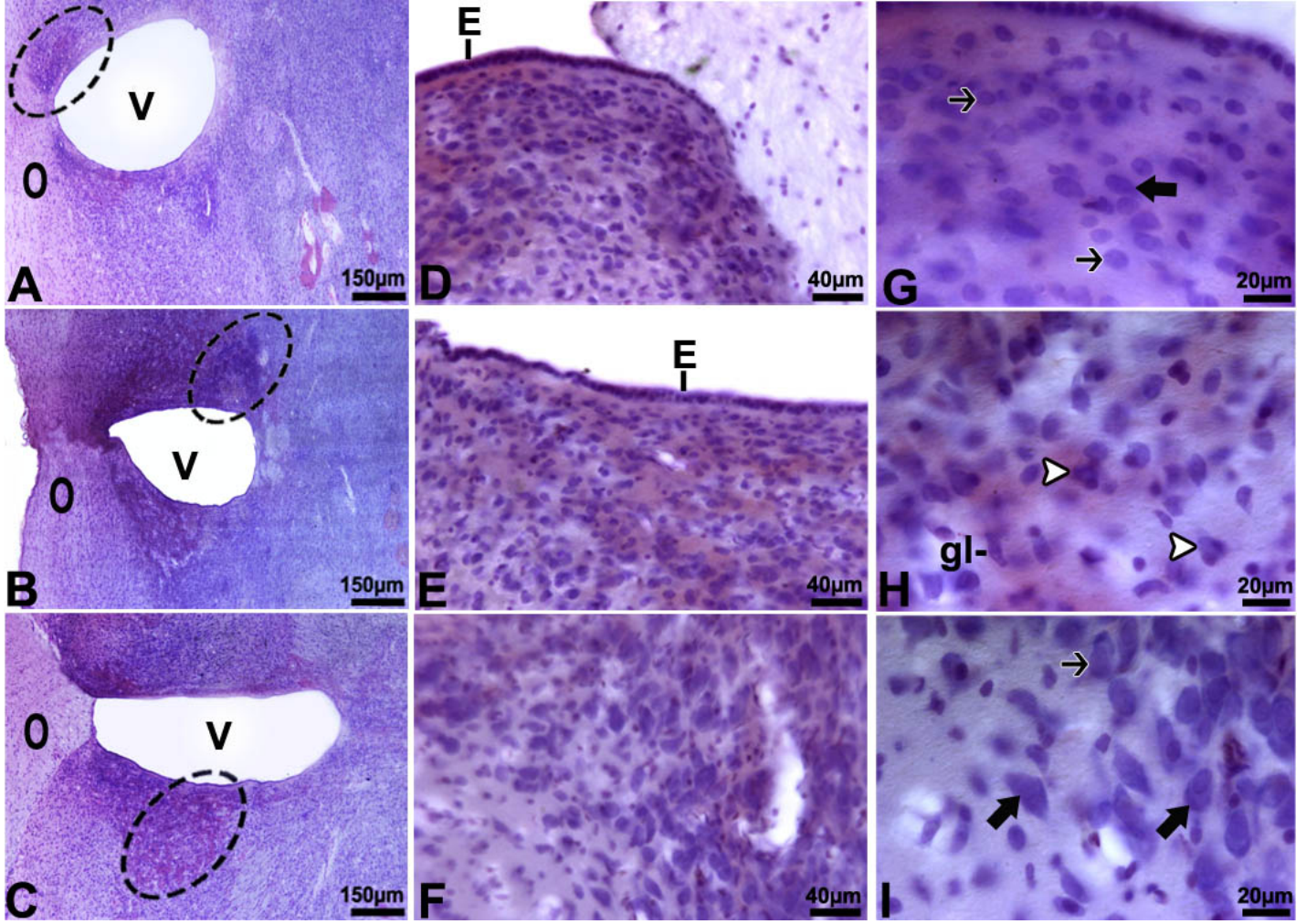




Şekil 23. Obez kontrol grubuna ait hipotalamik çekirdeklerin elde edilen ışık mikroskopik görüntüleri görülmektedir. **A.** Arkuat çekirdek lokalizasyonu görülmektedir. **B.** Dorsomedial çekirdek lokalizasyonu görülmektedir. **C.** Ventromedial çekirdek lokalizasyonunu görülmektedir. **D.** Arkuat çekirdek alanı görülmektedir. **E.** Dorsomedial çekirdek alanı görülmektedir. **F.** Dorsomedial çekirdek alanını görülmektedir. **G.** Arkuat çekirdeğe ait nöron yapıları görülmektedir. **H.** Dorsomedial çekirdeğe ait nöron yapıları görülmektedir. **I.** Ventromedial çekirdeğe ait nöron yapıları görülmektedir. **Kalın siyah ok;** sağlıklı nöronlar, **ince siyah ok;** yeni olduğu düşünülen nöron

4.3.4 Obez Topiramamat Grubunda Krezil Viyolet Boynaması ile Elde Edilen Histolojik Bulgular

Hipotalamik çekirdekler histopatolojik olarak incelendiğinde hücre yoğunluğunun çekirdeklere göre değişiklik gösterdiği gözlemlenmiştir. Bu alanlarda ventromedial ve arkuat alanlarda yoğunluk fazla iken nöronlar sağlıklı histolojik yapıya sahipti. Ayrıca, bu gruptaki nöronların perikaryonlarının sınırları düzgün; piramidal şekilli belirgin ökromatik çekirdek ve çekirdekçik içerdiği tespit edildi. Bu gruba ait deneklerin arkuat ve ventromedial çekirdeklerinde çok sayıda küçük belirgin çekirdekli ve az miktarda sitoplazma içeriği ile yeni oluşmuş olabileceği düşünülen nöronlar görülmekteydi. Ancak dorsomedial çekirdek alanında tam tersi bir durum izlendi. Bu çekirdekte glia hücreleri ve özellikle mikroglialar sıklıkla göze çarpmaktaydı. Hücre yoğunluğu oldukça azdı ve yer yer koyu boyalı sitoplazma ve çekirdekleri ile hasara uğramış nöronlar dikkati çekmekteydi. Bu nöronların bazılarının yakın komşuluğunda glia hücrelerinin olması, söz konusu hücrelerin fagosite edilmek üzere olduklarını düşündürmekteydi (Şekil 24).



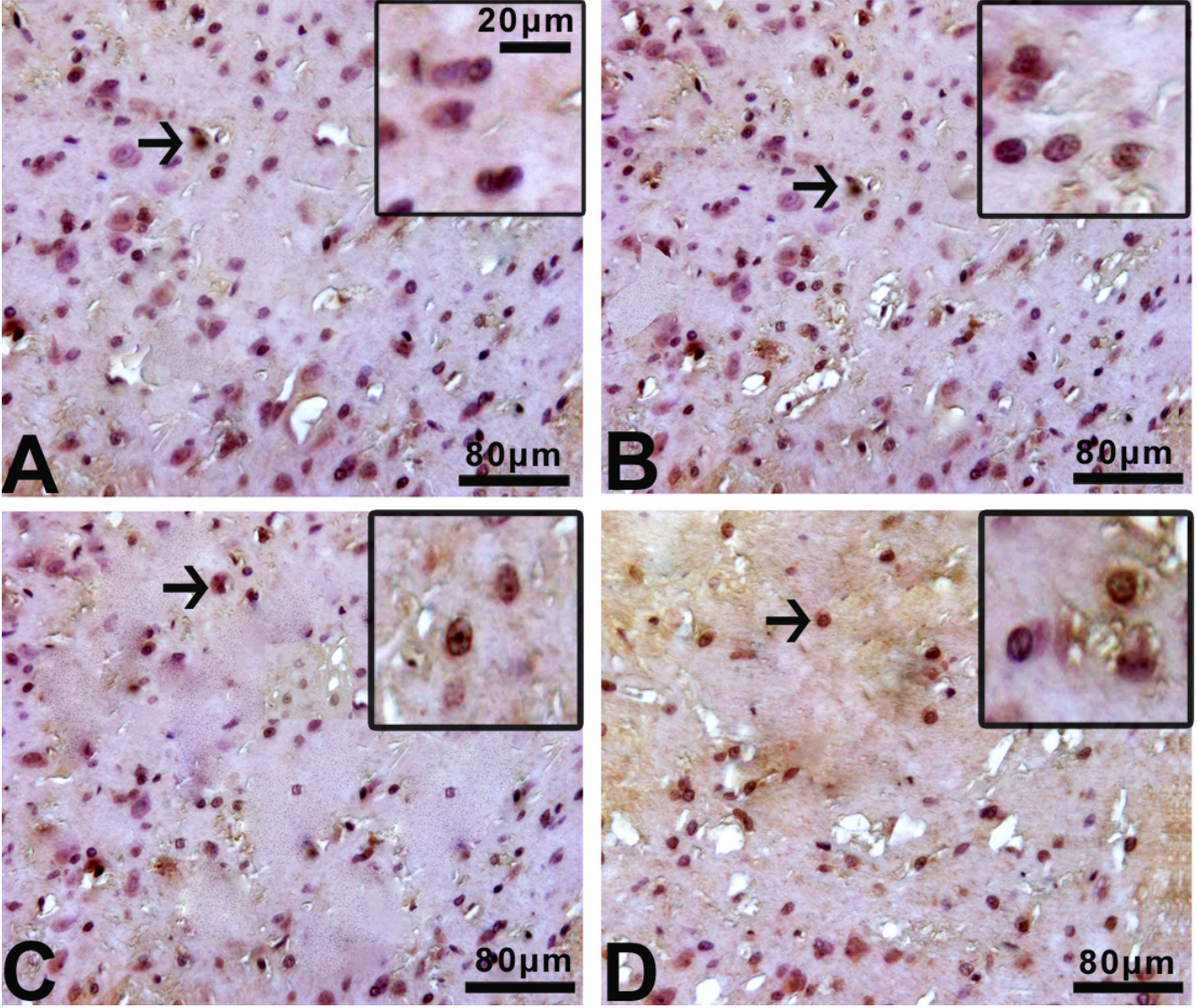
Şekil 24. Obez topiramet grubuna ait hipotalamik çekirdeklerin elde edilen ışık mikroskopik görüntüler görülmektedir. **A.** Arkuat çekirdek lokalizasyonu görülmektedir. **B.** Dorsomedial çekirdek lokalizasyonu görülmektedir. **C.** Ventromedial çekirdek lokalizasyonunu görülmektedir. **D.** Arkuat çekirdek alanı görülmektedir. **E.** Dorsomedial çekirdek alanı görülmektedir. **F.** Dorsomedial çekirdek alanını görülmektedir. **G.** Arkuat çekirdeğe ait nöron yapıları görülmektedir. **H.** Dorsomedial çekirdeğe ait nöron yapıları görülmektedir. **I.** Ventromedial çekirdeğe ait nöron yapıları görülmektedir. **Kalın siyah ok;** sağlıklı nöronlar, **ince siyah ok;** yeni olduğu düşünülen nöron, **beyaz ok başı;** fagosite edildiği düşünülen nöron, **gl-;** glia hücresi

4. 4 İmmünohistokimyasal Boyama ile Elde Edilen Bulgular

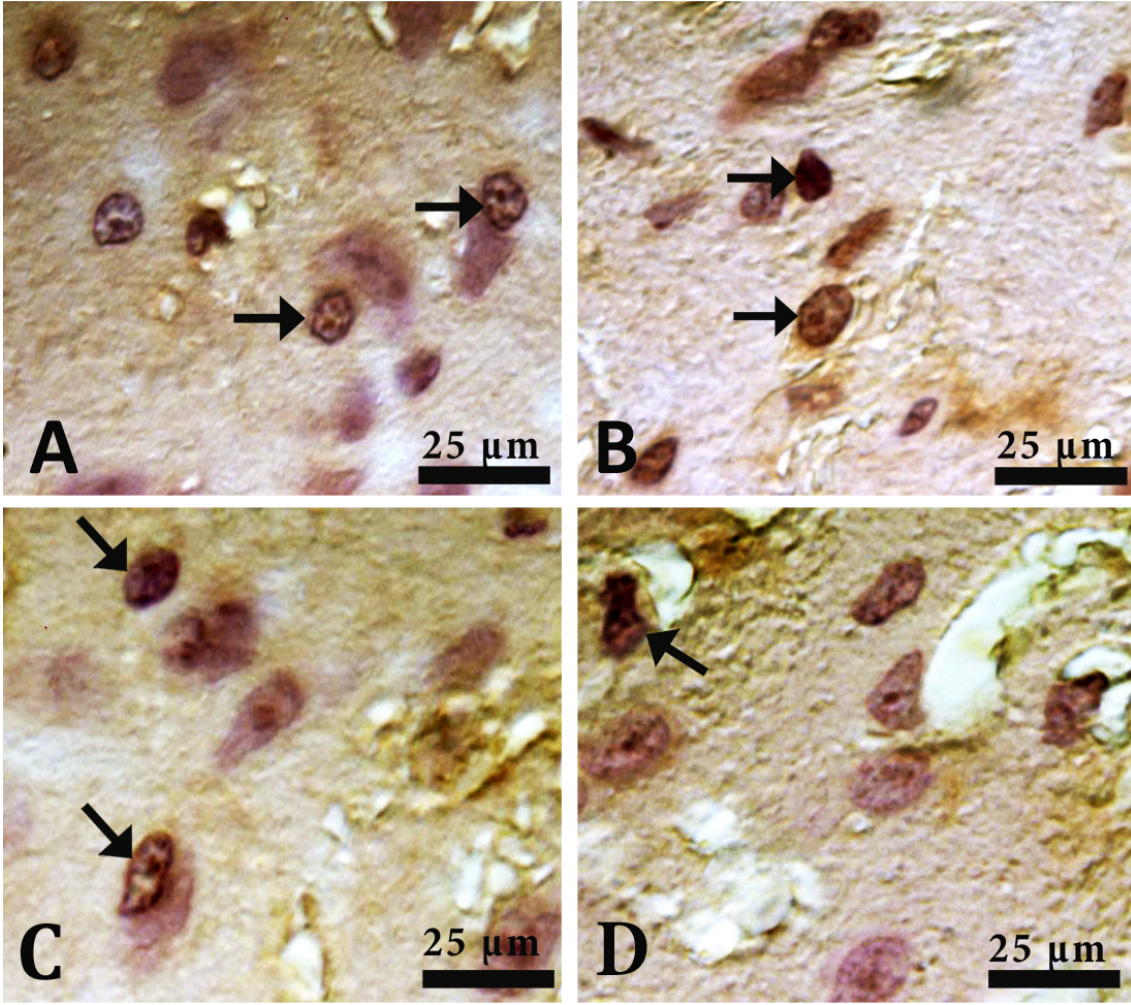
4. 4. 1 Anti-FTO Antikoru ile Elde Edilen Bulgular

Çalışmamızdaki FTO antikoru kullanılarak yapılan immünohistokimyasal boyamada tüm gruplara ait hipotalamik çekirdeklerin incelenmesinde; çekirdek alanlarında hücrelerin sitoplâzmalardaki boyanma yoğunluğu hücreden hücreye değişim göstermekteydi. FTO sentezinin bulunduğu hücreler koyu boyanan alanlar olarak kabul edildi ve pozitif sonuç olarak değerlendirildi. Buna göre gruplar arasında en fazla FTO pozitif hücreye OC grubunda rastlandı. NOC grubunda ise NOT grubuna kıyasla daha sık pozitif hücreye rastlanmaktaydı. En az pozitif hücre NOT grubunda gözlemlendi (Şekil 25; Şekil 26).





Şekil 25.Tüm gruplara ait hipotalamik çekirdeklerin Anti-FTO boyamasına ait genel histolojik görüntüler görülmektedir. **A.**Obez kontrol grubuna ait görüntü görülmektedir. **B.** Obez topiramamat grubuna ait görüntü görülmektedir. **C.** Non-obez kontrol grubuna ait görüntü görülmektedir. **D.** Non-obez topiramamat ait görüntüler görülmektedir. **Siyah ok;** FTO proteini pozitif hücreler

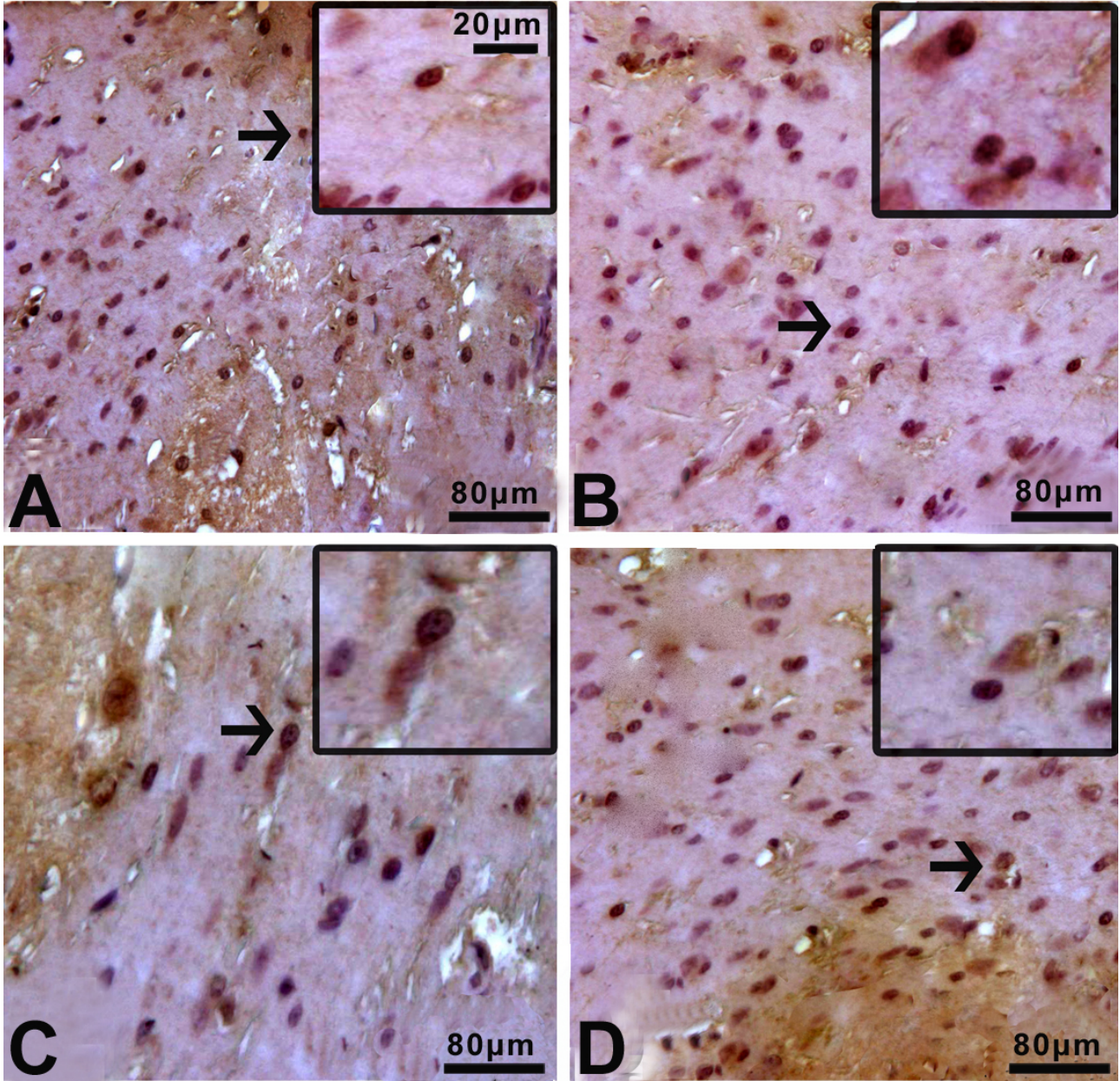


Şekil 26. Tüm gruplara ait hipotalamik çekirdeklere ait nöronların Anti-FTO boyamasına ait histolojik görüntüler görülmektedir. **A.**Obez kontrol grubuna ait görüntü görülmektedir. **B.** Obez topiramamat grubuna ait görüntü görülmektedir. **C.** Non-obez kontrol grubuna ait görüntü görülmektedir. **D.** Non-obez topiramamat ait görüntüler görülmektedir. **Siyah ok;** FTO proteini pozitif hücreler

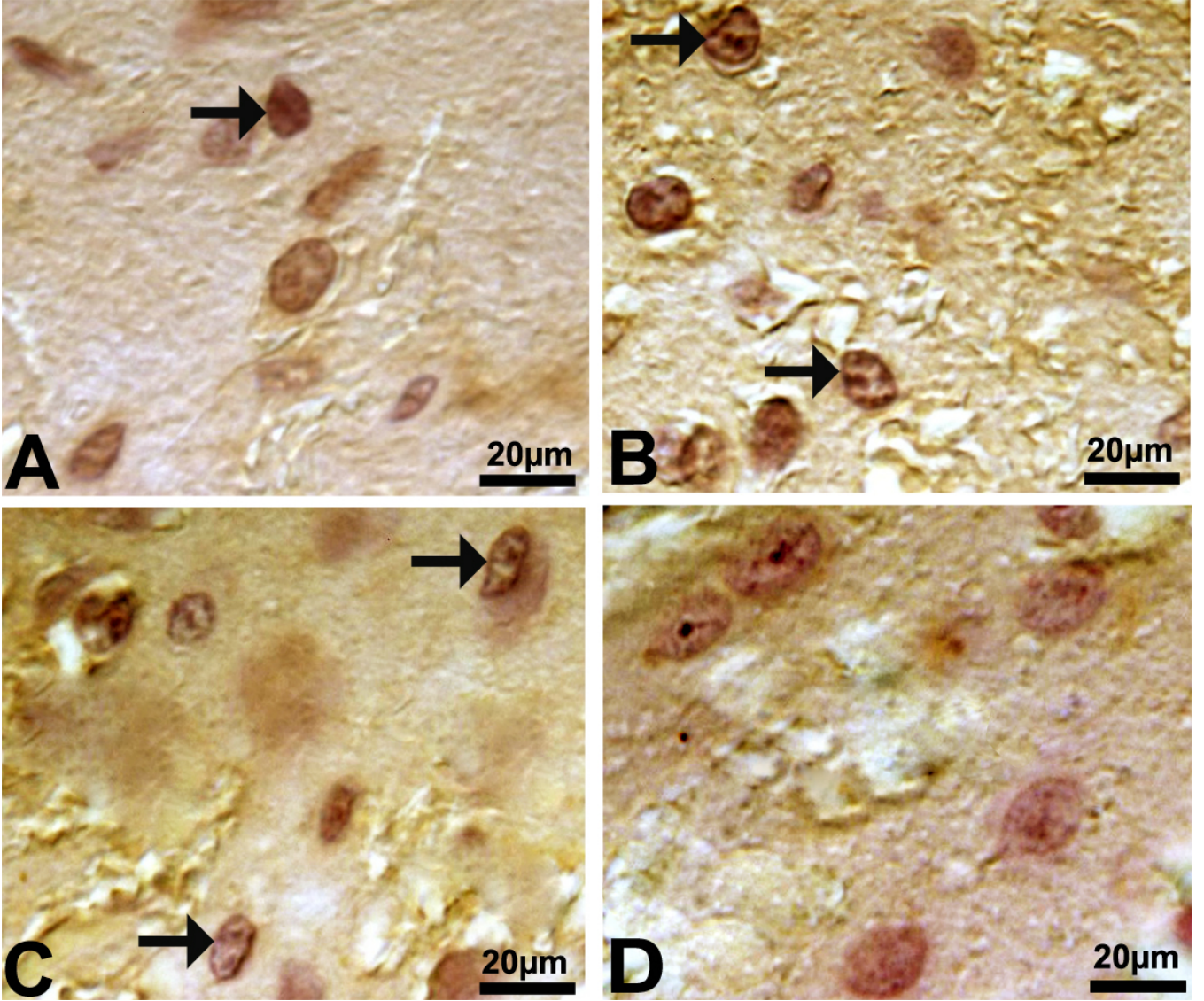
4. 4. 2 Anti-NPY Antikoru ile Elde Edilen Bulgular

Deneklerden alınan kesitler üzerinde NPY antikoru kullanılarak yapılan immünohistokimyasal boyamada tüm gruplara ait hipotalamik çekirdeklerin incelenmesinde; hücrelerin sitoplâzmalarındaki boyanma yoğunluğu göstermekteydi. NPY sentezinin bulunduğu koyu boyanan hücreler pozitif sonuç olarak değerlendirildi. Buna göre gruplar arasında en fazla NPY pozitif hücreye OC grubunda özellikle arkuat ve ventromedial çekirdek alanlarında rastlandı. OT grubunda ise OC grubuna oranla daha az seyrek pozitif hücre gözlemlenmiştir. NOC grubunda ise NOT grubuna kıyasla daha sık pozitif hücreye rastlandı. En az sayıda pozitif hücre ise NOT grubunda gözlemlendi (Şekil 27; Şekil 28).





Şekil 27. Tüm gruplara ait hipotalamik çekirdeklerin Anti-NPY boyamasına ait genel histolojik görüntüler görülmektedir. **A.** Obez kontrol grubuna ait görüntü görülmektedir. **B.** Obez topiramamat grubuna ait görüntü görülmektedir. **C.** Non-obez kontrol grubuna ait görüntü görülmektedir. **D.** Non-obez topiramamat ait görüntüler görülmektedir. **Siyah ok;**NPY proteini pozitif hücreler



Şekil 28. Tüm gruplara ait hipotalamik çekirdeklere ait nöronların Anti-FTO boyamasına ait histolojik görüntüler görülmektedir. **A.**Obez kontrol grubuna ait görüntü görülmektedir. **B.** Obez topiramamat grubuna ait görüntü görülmektedir. **C.** Non-obez kontrol grubuna ait görüntü görülmektedir. **D.** Non-obez topiramamat ait görüntüler görülmektedir. **Siyah ok;** NPY proteini pozitif hücreler

5. TARTIŞMA

Özellikle gelişmiş batı ülkelerinde sıklığı yüksek olan ve günümüzde pandemik bir sorun haline gelmiş obezite modern hayatın olumsuz yönde getirililerinin başında gelmektedir ve sağlık açısından önemli bir risk oluşturmaktadır.

Hipokrat Galen ve İbni Sina tarafından da bildirilmiş birçok olumsuz etkisi bulunan ve vücutta fazla yağ birikimiyle sonuçlanan fizyolojik bir bozukluk olan obezite; kanser, Tip 2 diyabet, safra kesesi hastalıkları, yüksek kolesterol, ateroskleroz, kalp hastalığı, hipertansiyon, felç, depresyon, böbrek taşları, uyku apnesi sendromu ve böbrek yetmezliği gibi birçok kronik hastalıkla birebir ya da dolaylı olarak ilişkilendirilmektedir (Abdel-Halim, 2005; Sozen, 2006; Buschemeyer, 2007; ; Gupta, 2010; Kutlutürk, 2011; Logue ve ark., 2011; Zimmerman ve ark., 2011).Tüm bu etkilerinin yanında obezite depresyon, azalmış yaşam kalitesi, sosyal izolasyon ve ayrımcılık gibi fizyolojik, sosyal ve davranışsal bozukluklara ve duygu durum sorunlarına da yol açmaktadır (Pulgaron, 2013).

Ülkemizde son yıllarda özellikle kadınlarda olmak üzere yüksek oranda artan bir obezite prevalansı bulunmaktadır. 1999 yılında 15.669'u şehirde 9.119'u kırsal kesimde, 24.788 kişinin tarandığı ve genelde %22,3 obezite prevalansı bulunan çalışmada kadınlarda %30, erkeklerde %13 oranında obezite prevalansı gözlemlenmiştir (Satman ve ark., 2002). Aynı şekilde üç yıllık aşkın bir süreç de yapılan çalışmada, çocukluk ve genç erişkinlik dönemindeki 2344 kız ve 1890 erkek olmak üzere toplamda 4234 birey taranmış ve bel çevresi ölçümlerinde hem kızlarda, hem de erkeklerde önemli ölçüde artışlar kaydedilmiştir (Unalan ve ark., 2013).

Yağdan zengin diyet ile beslenmenin farelerde ve sıçanlarda da obeziteye neden olduğu tespit edilmesi; fare ve sıçanların beslenmeye bağlı obezite araştırmaları için uygun bir model olarak değerlendirilmesine sebep olmuştur. (Deuel, 1944; Deuel, 1947; Bourgeois ve ark., 1983; Rothwell ve Stock 1984; Warwick ve Schiffman 1992; Boozer ve ark., 1995; Takahashi ve ark., 1999; Ghibaudi ve ark., 2002; Buettner ve ark., 2007). Çalışmamızda obez grubunda bulunan sıçanlar 15 hafta boyunca %40 yağ içeren özel bir diyetle beslenmiş ve beklenen etki olan vücut kilolarında başlangıç kilolarına göre anlamlı artış, abdominal çevrede yağ artışı gözlenmiştir.

Vücuttaki yağ külesinin artması beslenme regülasyonunun bozulması ile ilişkilendirilebilir. Besin alınımının regülasyonu hipotalamustaki açlık ve tokluk

merkezlerinin bulunduğu çekirdeklerin faaliyetleri doğrultusunda sağlanır (Ergün, 1998). Hipotalamus; hemostazisi sağlayacak vücutsal yanıtları düzenleyen, otonom sinir sistemi, endokrin sistem ve motivasyonla ilişkili nöral sistemle ilgilidir (Taner, 1995; Kohle ve Frotscher., 2013). Özellikle arkuat, paraventriküler, lateral, ventromedial ve dorsa medial çekirdekleri besin alınımı ve enerji dengesinde önemli role sahiptir. Bu bölgelerin enerji dengesi ile ilgili çalışmalar 1940 ve 1950'lerde yapılmış ve kalıtım modelleri incelenmiştir (Hetherington, 1941; Hetherington ve Ranson, 1942; Hetherington, 1944; Brobeck, 1946; Anand ve Brobeck, 1951; Horvath ve ark., 2014) Ayrıca hipotalamus ve beyin kökü arasında gelişmiş bir bağlantıda yer alan tractus solitarius çekirdeği de özellikle açlık hissi oluşturulması açısından büyük öneme sahiptir.

Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda beslenme davranışı ve glukoz metabolizmasında rol oynayan nörotransmitterlerin arkuat çekirdekte lokalize olduğu gösterilmiştir (Goldstone et al., 2002; Alkemade et al., 2012; Saderi et al., 2012). Borgers ve arkadaşlarının 2014' te immünohistokimyasal ve immunofloresan yöntemleri kullanarak yaptıkları çalışmada da davranış ve glukoz metabolizmasında rol oynayan nörotransmitterlerin arkuat çekirdekteki lokalizasyonu gösterilmiştir. Melatonin reseptörlerinin inhibe edildiği bir başka çalışmada sıçanlar obez haline gelmiş ve melatonin sisteminin arkuat çekirdekte lokalize olan leptin reseptörleri üzerinden yürüyebileceği fikri ortaya atılmıştır (Huszar ve ark., 1997). Tüm bu çalışmalar, hipotalamus ve özellikle arkuat, paraventriküler, lateral, ventromedial ve dorsa medial çekirdeklerinin besin alınımı ve enerji dengesindeki önemini vurgulamıştır. Çalışmamızda literatürde bulunan bu bilgiler göz önüne alınarak hipotalamusun bu alanlarındaki değişiklikler incelenmiştir. Hipotalamusun besin alınımı ile ilgili alanlarından arkuat, dorsomedial ve ventromedial çekirdek alanı stereolojik ve histokimyasal yöntemler ile incelenmiş olduğu bu çalışmada özellikle ventromedial ve arkuat çekirdekte bulunan nöron sayılarının nonobez kontrol grubunda hesaplanan nöron sayılarından ileri derecede fazla olduğu ve obez hayvanlarda yeni nöron oluşumunun yoğunluğu dikkat çekmiştir. Bu nöron sayılarındaki artış bu iki çekirdeğin salgılarının besin alınımındaki yerinin oldukça artmış olabileceği ve enerji üretimi gerekliliğinin artması ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca bu alanda bulunan nöronların iştahi artıran NPY/AgRP ve iştahi azaltan POMC/CART yolaklarını oluşturmaları bu

yolakların leptin, insülin, glukokortikoidler, ghrelin gibi periferik sinyallere etki ederek enerji dengesini düzenlenmesinde görev alması, vagus afferent sistemi gastrointestinal sistemden kolesistokinin (CCK), enterostatin ve Pepdid YY3-36 gibi sinyalleri getirmesi durumunda aktivitesinin artırılması yönünde sinyal ürettiği göz önüne alınırsa nöron yoğunluğunun artması olası görünmektedir. Buna karşın dorsomedial çekirdekte non-obez ve obez control grupları arasında nöron yoğunluğu bakımından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Yeni bir antikonvülsan olan topiramate yapısal olarak sülfamat ikameli fruktoz türevidir ve yetişkin ya da pediatrik epileptik bozuklukların tedavisinde kullanılmak üzere ülkede onaylanmıştır (Roy Chengappa ve ark., 2001). Topiramatin; voltaja bağımlı sodyum inhibisyonu, kalsiyum iyon kanalları, gama aminobutirik asit (GABA) inhibisyonunun güçlendirilmesi, α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit / kainat reseptörleri bloke, potasyum akımları ve çeşitli karbonik anhidraz izozimler inhibisyonu dahil olmak üzere çok sayıda eylem mekanizmaları vardır (Shank ve ark., 2000; Czupinski ve ark., 2005; Sommer ve ark., 2013). Topiramate epilepsi tedavisi için onaylanmış olduğu halde migren ağrısı için 2 yaş üstü çocuklar için Lennox-Gastaut sendromunda kullanılmaktadır (Van Passel ve ark., 2006).

Öte yandan topiramatin da içinde bulunduğu anti-glutamaterjik ilaçların, bellek ve öğrenme üzerinde olumsuz etkileri olduğunu gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (Lagae, 2006). Topiramatin avantaj gibi görülen Tip II diabetes mellitus ve obez kişilere faydalı olacağı düşünülen kilo kaybı gibi yan etkileri bulunmaktadır (Cassidy, 1999; Barnes ve Yaffe, 2011). Kilo kaybettirici yan etkisi klinik olarak yapılan birçok çalışmada izlenmiştir.

Bray ve ark. (2003) 18-75 yaş arasında 385 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastalar aynı yaşam programında iken 24 hafta boyunca günlük plasebo, 64 mg ve 384 mg arası dereceli olarak topiramate tedavisi yapmışlardır. 24 haftanın sonunda topiramate tedavisi alan hastaların plasebo hastalara göre %5 ile %10 oranlarında kilo kaybı gözlenmiştir. McElroy ve ark. (2007) yılında yaptıkları çalışmada ise 18-65 yaş arasında 407 hasta kullanılmış ve plasebo ilaç tedavisi ile topiramate tedavisi arasındaki fark karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda 300 mg topiramate tedavisi uygulanan hastalarda önemli kilo kayıpları gözlemlenmiştir. Bir başka çalışmada 701 hasta üzerinde 74 hafta boyunca yapılan çalışmada hastalar 8 hafta düşük kalorili diyet ile

beslenmiş sonrasında belli fazlar uygulanarak topiramate tedavisine başlanmıştır. 74 haftanın sonunda 192 mg topiramate tedavisi uygulanan hastaların başlangıç kilolarından ~ % 14 oranında kilo kaybı gözlemlenmiştir (Astrup ve ark., 2004). Başka bir klinik çalışmada 1282 hasta incelenmiş ve 1 yıl boyunca obez deneklerin topiramate tedavisi klinik olarak anlamlı kilo kaybına yol açtığını ortaya koymuştur (Wilding ve ark., 2004). Çalışmamızın deney aşamasında topiramate uygulanan deneklerde kilo kayıpları kayıt altına alınmış ve gözle görülebilen kilo kayıpları olmuştur, deneklerin tüylerinin sararak dökülmeleri ile motor fonksiyonlarında ki yavaşlama dikkat çekmiştir. Obez denekler oldukça yüksek oranda zayıflamış, non obez denekler ise yine yaklaşık olarak aynı oranda kilo kaybı göstermişlerdir.

Topiramate kullanımının kilo verdirici etkisi birçok çalışmada klinik olarak incelenmiş, topiramate'nin etki mekanizması belli belirteçlerin serum düzeylerinde incelenmesi ile aydınlatılmaya çalışılmıştır. Astrup ve ark. (2004), Ben-Menachem ve ark. (2003), Bray e ark. (2003) topiramate'ye bağlı kilo kaybının vücut ısısındaki artışla ilişkili olduğunu iddia etmişlerdir. Tremblay ve ark. 2007, yılında yaptıkları çalışmada ise topiramate'nin gıda alımını azalttığını ve bu nedenle kilo kaybına yol açtığını iddia etmişlerdir. Kursel'in 2010 yılında yaptığı çalışma ise bu yaklaşımların doğruluğunu sorgularken, kilo kaybının NPY düzeylerinde meydana gelen azalma olabileceğini ortaya koymuştur. Topiramate'nin beyin üzerinde psikomotor fonksiyonlarındaki etkiler incelenmesine rağmen besin alımını ile ilgili kilit noktalar olan hipotalamik çekirdekler düzeyinde hiç bir sıçan model çalışması bulunmamaktadır. Bu yönden oldukça özgün olan bu çalışmamızda arkuat, ventromedial ve dorsomedial çekirdek alanları stereolojik yöntemlerle incelendiğinde topiramate alımının ventromedial alandaki nöron yoğunluğunu arttırmıştır. Nöron yoğunluğunun artmasının sebebi topiramate'nin nöroprotektif etkisinin olabileceği düşünülmektedir. Milladi ve ark. (2011) yaptıkları çalışmada akut hipoksi oluşturulmuş ratlarda uzun süreli topiramate kullanımının hipokampus üzerindeki nöroprotektif etkisinden bahsedilmesi bizim sonuçlarımız ile örtüşmektedir. Yine Gensel ve ark. (2012) yılında yayınladıkları çalışmalarında topiramate'nin omurilik yaralanmaları üzerine nöroprotektif etkisi gösterilmiştir. Kudun ve ark., 2004 yılında yaptıkları çalışmada ise topiramate'nin nöroprotektif etkisinin mitokondri üzerinden olduğu hipotezi savunulmaktadır. Tüm bu literatür ışığında çalışma sonuçlarımız göz önüne alındığında topiramate'nin obezite sonucu meydana gelen

hasara karşı nöroprotektif etkisinden bahsedilebilmektedir. Ancak dorsomedial çekirdekte tam tersi etki gözlemlenmiş, nöron sayısında azalma tespit edilmiştir. Enerji metabolizması ile ilgili olabileceğini düşündüğümüz bu sonuç üzerinde daha detaylı çalışma yapılması gerekliliğini düşündürmektedir.

Hipotalamik çekirdek alanlarında yapılan nöron yoğunluğu incelemeleri dışında bu alanlardan salgılanan belli ajanların miktarlarının incelenmesi yine kilo kaybı konusunda önemli mekanizmaların aydınlatılmasını sağlamaktadır. Özellikle besin alımını ile ilgili NYP ‘nn hipotalamusta belli çekirdek alanlarındaki ilişkisi kilo alımı ile yakından ilgilidir. Yapılan bir çok çalışma serum NYP düzeylerinde meydana gelen azalmanın kilo kaybı ile doğru orantılı olduğu belirtilmektedir. Stephens ve ark. (1995), yaptıkları çalışmada leptin ve NPY arasındaki etkileşimin, vücut ağırlığının düzenlenmesinde en önemli faktör olduğunu, yağ kitlesi arttığında yağ dokudan leptin üretiminin arttığını, leptinin hipotalamusta NPY geninin sentezini baskıladığını, NPY nöronlarını hyperpolarize ederek baskıladığını, sonuç olarak serum NPY seviyesini azaltarak iştahı baskıladığını bulmuşlardır. Gehlert 1999 yılında yayınladığı çalışmasında NPY ‘nin kemirgenlerde beslenme sıklığını değiştirmeden beslenme miktarını artırdığını gözlemiş ve NPY ‘nin bu etkisine bir toleransın gelişmediğine dikkat çekmiştir. Bannon ve ark., (2000) ve Woods ve ark., (1998) yılında yaptıkları çalışmalar besin kısıtlamalarında ve zayıflıkta arkuat çekirdekte NPY salınımını arttırdığı ve paraventricüler çekirdek’e salınarak seviyesini arttırdığını göstermiştir. Bu durumda enerji alım ve tüketiminin satral effektor sisteminin regülasyonunu etkilemektedir. Bunun yanı sıra NPY seviyesinin artması plazma kortikosteron ve insulin seviyesini arttırarak yağ dokusunun artmasına sebep olmaktadır. Çalışmamızda özellikle obezite modellerinde açlık ve tokluk merkezlerinde salgılanan NPY miktarı immünohistokimyasal teknikle incelenmiş ve obez çalışma grubunda kontrol grubuna oranla daha fazla NPY pozitif hücreye rastlanmıştır. NPY pozitif hücreler en fazla arkuat çekirdek alanında izlenmektedir ki NPY salgısının %70 oranında arkuat çekirdekte yapılması göz önüne alındığında bu beklenen bir etkidir.

Bunun yanı sıra çalışmamızda ayrıca topiramet tedavisinin kilo kaybına sebep olmasının NPY düzeyine olan ilişkisi incelenmiştir. Bu yöndeki çalışmaların bir çoğu klinik düzeyde obez hastalarda serum NPY düzeylerinin incelenmesi tabanlıdır. Kursel’in 2010 yılında yaptığı çalışmada olguların 3. ve 6. aylardaki NPY değerlerinin

tedavi öncesi NPY değerlerine göre azaldığı, 3. aydaki NPY değerleri ile 6. aydaki NPY değerleri arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Husum ve ark. (2003) yaptıkları çalışmalarda tek seferlik topiramet kullanımının NPY düzeyinde değişiklik oluşturmadığı ancak tekrarlı kullanımda gözle görülür düzeyde düşüş yaşandığı belirtilmiştir. Buna karşılık Özçelik ve ark. 2014 yılında çocuklarda yaptıkları çalışmalarda serum NPY düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadığını ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda ise topiramet kullanan obez deneklerde NPY pozitif hücre sayısının azaldığı gözlemlenmiştir. Bu sonuç topiramet kullanımının kilo kaybının etkisinin NPY seviyesini azalması ile gerçekleşebileceği hipotezini desteklemektedir.

Obezite ve yağ kütlesi ile ilişkili yeni tanımlanmış bir gen olan FTO'nun obezite etki mekanizması tam olarak belirlenememiş olmasına rağmen kemirgenlerde yapılan çalışmalarda belli varyasyonlarının enerji ve yağ metabolizması düzensizliklerine neden olduğu gösterilmiştir. Nükleer porlarda lokalize olmuş FTO proteininin RNA işleminde rolü olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizmanın obezite ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Zhao et al., 2014). N⁶-metiladenozin (m⁶A) RNA demetilaz kodlayan FTO geninin polimorfizimlerinin obezite ile güçlü bir ilişki kurduğu literatürdeki diğer çalışmalar ile gösterilmiştir. Yayınlanan yeni bir çalışma FTO 'nun etki mekanizmasının adipogenezde RNA düzenlenmesini etkilemesinin obezite ilişkili olduğunu belirtmiştir (Ben-Haim et al., 2014). Church ve ark., 2013 yılında yaptıkları çalışmada FTO ekspresyonunun artmasının obezite ve besin alımını arttırdığını ve glukoz intoleransının geliştiğini göstermektedir. Ancak FTO seviyesinin gelişim sırasında beyin yağ dokusu ve kas hücrelerinde arttığı gösterilmesine rağmen mekanizmalardaki kilit rolü tam olarak açıklanamamıştır (Ben-Haim et al., 2014). Tavuklarda yapılan bir çalışmada ise FTO geninin enerji metabolizması ile ilişkili olduğu belirtilmiş ve ekspresyonunun düşük glukoz, yüksek laktik asit seviyelerine yol açtığı saptanmıştır (Guo et al., 2014). Çalışmamızda tüm gruptaki FTO düzeyleri immünohistokimyasal yöntem ile incelenmiş ve FTO pozitif hücre yoğunluğu obez grupta kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar FTO protein ekspresyonunun obezitede arttığını göstermiştir. Sonuçlar literature bilgileri ile örtüşmektedir. FTO seviyelerine ait topiramet tedavisi ile ilgili bilgi literatürde bulunmamaktadır. Çalışmamız bu alanda bir ilk olmakla birlikte immünohistokimyasal boyamaları ile FTO proteininin seviyesinin topiramet kullanımı ile azaldığı

gözlemlenmiştir. Bu da topiramate tedavisinin FTO ekspresyonunu düşürdüğünü akla getirmektedir. Ancak bu mekanizmanın hangi yolak üzerinden gerçekleştiğinin anlaşılması için kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda yapılan biyokimyasal analizlerde katalaz ve süperoksit dismutaz aktivitesinde obez gruplarda kontrol gruplarına göre yüksek aktivite gözlemlenmiştir. Yine topiramate tedavisi almış grupların katalaz aktiviteleri artış göstermiş ancak SOD aktivitelerinde düşümler gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar Armağan ve ark., 2008 yılında topiramate ve oksidatif stresi araştırdıkları çalışmanın sonuçları ile örtüşmektedir. Bu sonuçlar yine Kubera ve ark. yaptıkları çalışmada belirttikleri topiramatin nöroprotektif etkisini desteklemektedir. Glutasyon aktivitesine bakıldığında ise obez gruplarda non obez gruplara göre daha az aktivite gösterdiği, ancak topiramate gruplarında anlamlı bir fark oluşturmadığı gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar literatür ile karşılaştırıldığında obezitenin oluşturduğu oksidatif hasarın topiramate kullanımı ile azaltılabileceği söylenebilmektedir.

Obez sıçanlara uygulanan topiramatin hipotalamustaki obezite ile ilişkili protein ve nöropeptit-y düzeylerine etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada arkuat, ventromedial ve dorsomedial çekirdeklerde histolojik, stereolojik ve biyokimyasal analizler yapılmıştır. Bu analiz sonuçları göstermiştir ki obezite ve oksidatif stresin yarattığı nöron hasarı topiramatin nöroprotektif etkisi ortadan kaldırılabilir. Ayrıca topiramatin kilo verdirici etkisinin NPY ve FTO düzeylerinin azaltılması yolu üzerinden ilerlediği sonuçlar ile desteklenmiştir. Ancak NPY ve FTO düzeylerinin hangi yolak üzerinden azaltıldığı ile ilgili daha kapsamlı yolak analizleri yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya dâhil edilen ve hiçbir ilaç tedavisine maruz bırakılmamış obez sıçanların arkuat ve ventromedial çekirdeklerindeki nöron sayısının non-obez sıçanların arkuat ve ventromedial çekirdeklerindeki nöron sayısından önemli derecede fazla olduğu gözlenmiştir.
2. Çalışmaya dâhil edilen ve ilaç tedavisine maruz bırakılmış non obez sıçanların arkuat ve ventromedial çekirdeklerindeki nöron sayısının control grubu non-obez sıçanların arkuat ve ventromedial çekirdeklerindeki nöron sayısına oranla fazla olduğu saptanmıştır.
3. Obez topiramet grubunun arkuat çekirdeğinde bulunan nöron sayısının obez kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir ($p < 0,01$).
4. Obez topiramet grubu deneklerinin ventromedial çekirdeklerindeki nöron sayısının obez kontrol grubu deneklerinin nöron sayılarından fazla olduğu bulunmuştur.
5. Çalışmaya katılan deneklerin dorsomedial çekirdek alanlarında bulunan nöron sayılarında sadece obez topiramet grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlendi.
6. Dorsomedial çekirdek alanındaki nöron sayılarında non-obez kontrol, non-obez topiramet ve obez kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenemedi ($p > 0,05$).
7. NPY pozitif hücre sayısı topiramet tedavisi uygulanan tedavi gruplarında kontrol gruplarına oranla daha az olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç topirametin etki mekanizmasının NPY düzeyinin azaltılmasına yönelik olduğu tezini desteklemektedir.
8. NPY pozitif hücre sayısının obez gruplarda kontrol gruplarına göre daha fazla oldu saptanmıştır.
9. NPY pozitif hücre sayısının topiramet tedavi gruplarında azaldığı tespit edilmiştir.
10. FTO pozitif hücre sayısının obez gruplarda daha fazla sayıda olduğu bulunmuştur.
11. FTO pozitif hücre sayısının topiramet tedavi gruplarında azaldığı tespit edilmiştir.

12. Glutasyon aktivitesi NOC grubunda OC grubuna oranla anlamlı derecede artış gösterdiği bulunmuştur.
13. Glutatın aktivitesi NOT grubunda OT grubuna oranla anlamlı derecede bir artış göstermektedir.
14. SOD ve katalaz aktiviteleri obezite gruplarında anlamlı derecede artış gösterdiği izlenmiştir.
15. SOD ve katalaz aktivitelerinin topiramet tedavisi uygulanmış gruplarda kontrol gruplarına oranla daha az olduğu saptanmıştır. Bu sonuç topirametin nöroprotektif etki yaratarak obezite ile oluşan oksidatif stres hasarını azalttığı düşündürmektedir.

Çalışmamızda sıçan modeli ile topirametin açlık/tokluk merkezleri ve obezite üzerindeki rolü aydınlatılmaya çalışılmıştır. Bu amaçla denek olarak sıçan modeli kullanılmıştır. Konunun araştırılması için stereolojik parametre ölçümleri, immünohistokimyasal boyamalar ve biyokimyasal analizler yapılmıştır. Analizlerimiz literatürde eksik olan topiramet-beyin-hipotalamus arasındaki bağlantıyı açıklayıcı bulgular sunmaktadır. Topirametin hipotalamik çekirdekler üzerindeki nöroprotektif ve nörotoksik etkileri izlenmiş, etki mekanizması anlaşılmaya çalışılmıştır. Obezitenin oksidatif stresi arttırdığı, ancak bu stresin topiramet kullanımı ile azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca topirametin kilo kaybettirici etkisinin NPY ve FTO protein seviyelerini azaltıcı etkisi ile gerçekleştiği görülmüştür.

KAYNAKLAR

Abdel-Halim RE, Obesity: 1000 years ago. Lancet. 2005; 16-22: 366:204.

Alkemade A1, Yi CX, Pei L, Harakalova M, Swaab DF, la Fleur SE, Fliers E, Kalsbeek A. AgRP and NPY expression in the human hypothalamic infundibular nucleus correlate with body mass index, whereas changes in α MSH are related to type 2 diabetes. J Clin Endoc. Metab. 2012; 97(6): 925-933.

Altunkaynak BZ, Özbek E. Obezite: Nedenleri ve Tedavi Seçenekleri. Van Tıp Dergisi. 2006; 13 (4): 138-142.

Altunkaynak ME, Özbek E, Altunkaynak BZ, Can İ, Ünal D, Ünal B. The effects of high-fat diet on the renal structure and morphometric parametric of kidneys in rats. J Anat. 2008; 212: 845-852.

Anand BK, Brobeck JR. Hypothalamic control of food intake in rats and cats. Yale J Biol Med. 1951; 24(2):123-40.

Armagan A, Kutluhan S, Yilmaz M, Yilmaz N, Bülbül M, Vural H, Soyupek S, Naziroglu M. Topiramate and Vitamin E Modulate Antioxidant Enzyme Activities, Nitric Oxide and Lipid Peroxidation Levels in Pentylene-tetrazol-Induced Nephrotoxicity in Rats. BasClin Pharma Toxic 2008; 103: 166–170.

Astrup A, Caterson I, Zelissen P, Guy-Grand B, Carruba M, Levy B, Sun X, Fitchet M, OBES-004 Study Group. Topiramate: long-term maintenance of weight loss induced by a low-calorie diet in obese subjects. Obes Res. 2004;12: 1658–1669.

Balagura S, Devenport LD. Feeding patterns of normal and ventromedial hypothalamic lesioned male and female rats. J Comp Physiol Psychol. 1970; 71: 357–364.

- Barnes D, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.* 2011;10: 819–828.
- Becker EE, Kissileff HR. Inhibitory controls of feeding by the ventromedial hypothalamus. *Am J Physiol.* 1974;226: 383–396.
- Bellinger LL1, Bernardis LL. The dorsomedial hypothalamic nucleus and its role in ingestive behavior and body weight regulation: lessons learned from lesioning studies. *Physiol Behav.* 2002;76: 431-42.
- Ben-Haim MS, Moshitch-Moshkovitz S, Rechavi G. FTO-dependent m6A demethylation regulates adipogenesis. *Cell Res.* 2014. doi: 10.1038/cr.2014.162
- Ben-Menachem E, Axelsen M, Johanson EH, Stagge A, Smith U. Predictors of weight loss in adults with topiramate treated epilepsy. *Obes Res.* 2003; 11:556–62.
- Berthoud HR, Jeanrenaud B. Changes in insulinemia, glycemia and feeding behavior induced by VMH-procainization in the rat. *Brain Res.* 1979;174: 184–187.
- Black D, James WPI, Besser GM. *Obesity J R Coll Physiol London.* 1983;17:5-65.
- Boozer CN, Schoenbach G, Atkinson RL. Dietary-fat and adiposity – a dose-response relationship in adult male-rats fed isocalorically. *Am J Physiol Endoc Metab.* 1995; 268:546-550.
- Borgers AJ, Koopman KE, Bisschop PH, Serlie MJ, Swaab DF, Fliers E, Fleur SE, Alkemade A. Decreased serotonin transporter immunoreactivity in the human hypothalamic infundibular nucleus of overweight subjects. *Front Neurosci.* 2014; 8: 106.

- Bouchard C, Perusse L, Rice T. The genetics of human obesity. Handbook of obesity, Newyork, 1998; 157-190.
- Bourgeois F, Alexiu A, Lemonnier D. Dietary-induced obesity: Effect of dietary fats on adipose tissue cellularity in mice. Br J Nutr. 1983; 49:17-26.
- Bray G, Hollander P, Klein S, Kushner R, Levy B, Fitchet M, Perry BH. A 6-month randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. Obes Res. 2003;11: 722–733.
- Bray GA, Popkin BM. Dietary fat intake does affect obesity! Am J Clin Nutr. 1998; 68(6):1157-73.
- Brobeck JR. Mechanism of the development of obesity in animals with hypothalamic lesions. Physiol Rev. 1946; 26(4): 541-59.
- Buettner R, Scholmerich J, Bollheimer LC. Highfat diets: Modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. Obesity. 2007; 15: 798–808.
- Buschemeyer WC, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: epidemiology and clinical implications. Eur Urol. 2007; 52:331-243.
- Canbol O, Kundakçı N, Kavutcu M, Öztürk HS, Yavuz Y, Taşpınar A, Yurtarlanı Z. Soriasisli hastalarda süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktivitelerinin tayini. Ankara Tıp Der. 1996; 49(3):133-136.
- Cassidy F, Ahearn E, Carroll BJ. Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients. Am J Psych 1999;156 : 1417-20.
- Chengappa KNR, Levine J, Rathore D, Parepally H, Atzert R. Long-term effects of topiramate on bipolar mood instability, weight change and glycemic control: A case-series. Eur Psychiatry. 2001;16: 186–190.

- Chou TC, Scammell TE, Gooley JJ, Gaus SE. Critical role of dorsomedial hypothalamic nucleus in a wide range of behavioral circadian rhythms. *The Journal of Neurosci.* (33): 10691–702. PMID 14627654.
- Chung WK, Belfi K, Chua M, Wiley J, Mackintosh R, Nicolson M, Boozer CN, Leibel RL. Heterozygosity for *Lep(ob)* or *Lep(rdb)* affects body composition and leptin homeostasis in adult mice. *Am J Physiol.* 1998; 274:985-90.
- Church C, Moir L, McMurray F, Girard C, Banks GT, Teboul L, Wells S, Brüning JC, Nolan PM, Ashcroft FM, Roger D. Cox Overexpression of *Fto* leads to increased food intake and results in obesity. *Nature Genetics.* 2010;42, 1086–1092 doi:10.1038/ng.713
- Connolly HM, Jack MD, Crary L, Michael MD, McGoon D, Donald MD, Hensrud D, Brooks S, Edwards MD, William D, Edwards MD, Hartzell V, Schaff MD. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med.* 1997; 337:581-8.
- Czapinski P, Blaszczyk B, Czuczwar S. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Curr Top Med Chem.* 2005;5: 3–14.
- Despres JP. Obesity and lipid metabolism. Relevance of body fat distribution, *Curr Opin Lipidol.* 1992;2, 5–15.
- Deuel HM, E. Hallman LF, Mattson F. Studies of the comparative nutritive value of fats. *J Nutr.* 1944; 27:107-121.
- Deuel HM, ER. Straub E, Hendrick C, Scheer BT. The effect of fat level of the diet on general nutrition. *J Nutr.* 1947; 33: 569-582.

Dökmeci İ. Sağlık Yüksek Okulları İçin Farmakoloji Kısaltılmış Temel Bilgiler. Nobel Tıp Fakültesi. İstanbul. 2011.143-146.

Ergün A. Obezite, Besin Alınımı ve Vücut Ağırlığının Kontrolünde Leptin. T. Kılın. Tıp Bilimleri. 1998;18; 220-225.

Farooqi IS, O'Rahilly S. Monogenic human obesity syndromes. Recent Prog Horm Res. 2004;59:409-24.

Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, Perry JR, Elliott KS, Lango H, Rayner NW, Shields B, Harries LW, Barrett JC, Ellard S, Groves CJ, Knight B, Patch AM, Ness AR, Ebrahim S, Lawlor DA, Ring SM, Ben-Shlomo Y, Jarvelin MR, Sovio U, Bennett AJ, Melzer D, Ferrucci L, Loos RJ, Barroso I, Wareham NJ, Karpe F, Owen KR, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Palmer CN, Doney AS, Morris AD, Smith GD, Hattersley AT, McCarthy MI. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. Science . 2007;316(5826):889–894.Bibcode:2007Sci...316..889F.

Fredriksson R, Hägglund M, Olszewski PK, Stephansson O, Jacobsson JA, Olszewska AM, Levine AS, Lindblom J, Schiöth HB. The obesity gene, FTO, is of ancient origin, upregulated during food deprivation and expressed in neurons of feeding-related nuclei of the brain. Endocrinology. 2008;149 (5): 2062–71. doi:10.1210/en.2007-1457. PMID 18218688.

Gardner DF, Kaplan MM, Stanley CA, Utiger RD. Effect of tri-iodothyronine replacement on the metabolic and pituitary responses to starvation. N Engl J Med. 1979;15;300(11):579-84.

Gardner PR, Raineri ben, Epstein LB, Beyaz CW (Haziran 1995). Süperoksit radikal ve demir memeli hücrelerinde akonitaz aktivitesinin modüle edilmesi. J.

Biol.Chem.1995;270(22):13399-405.doi:10.1074/jbc.270.22.13399.Sayfalar
7.768.942 .

Gedik O. Obezite ve çevresel faktörler. Turk J Endoc Met.2003;2;1-4.

Gehlert DR. Role of hypothalamic neuropeptide Y in feeding and obesity.
Neuropeptides. 1999; 33:329-338.

Gensel JC, Tovar AC, Bresnahan JC, Beattie MS., Topiramate treatment is
neuroprotective and reduces oligodendrocyte loss after cervical spinal cord
injury. PLoS One. 2012; 7(3): 33519.

Ghibaudi L, Cook J, Farley C, van Heek M, Hwa JJ. Fat intake affects adiposity,
comorbidity factors, and energy metabolism of Sprague–Dawley rats. *Obes
Res.* 2002; 10: 956–963.

Gibbs JW, Sombati S, DeLorenzo RJ, Coulter DA. Cellular actions of topiramate:
blockade of kainate-evoked inward currents in cultured hippocampal neurons.
Epilepsia. 2000; 41:S10-15.

Gold RM. Hypothalamic Obesity: The myth of the ventromedial nucleus. *Science.*
1973;182: 488–490.

Goldstone AP, Unmehopa UA, Bloom SR, Swaab DF. Hypothalamic NPY and agouti-
related protein are increased in human illness but not in Prader-Willi syndrome
and other obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):927-37.

Gooley, Joshua J; Schomer, Ashley; Saper, Clifford B. The dorsomedial hypothalamic
nucleus is critical for the expression of food-entrainable circadian rhythms.
Nature Neuroscience 2006;9(3): 398–407. doi:10.1038/nn1651. PMID
16491082.

- Greenway FL, Smith SR. The future of obesity research. *Nutrition*. 2000;16(10):976-82.
- Guo F, Zhang Y, Zhang C, Wang S, Ni Y, Zhao R. Fat mass and obesity associated (FTO) gene regulates gluconeogenesis in chicken embryo fibroblast cells. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*.2014;22;179C:149-156. doi: 10.1016/j.cbpa.2014.10.003. [Epub ahead of print]
- Gupta RK, Chandra A, Verm AK, Kumar S. Obstructive sleep apnoea: A clinical review. *J Assoc Physicians India*. 2010;58:438-41.
- Guy-Grand B. Pharmacological approaches to intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21; 1:22-24.
- Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. İstanbul, Nobel Kitap Evi, 2001:797-800.
- Gülsün M, Tamam L, Özçelik F. Nöropeptid Y ve Stres İlişkisi.Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. *Curr. Appro. Psych*. 2012; 4(1): 14-36 doi:10.5455/cap.20120402
- Gültekin H, Şahin S, Budak N. Beslenme davranışı: Farmakolojik hedef moleküler. E.Ü. *J Health Scien*. 2004;13:77-87.
- Hatemi H, Yumuk VD, Turan N, Arık N. Prevalence of overweight and obesity in Turkey. *Metab Syndr Relat Disord*.2003;1, 285–290.
- Hetherington AW, Ranson SW. The relation of various hypothalamic lesions to adiposity in the rat. *J Comp Neurol*. 1942;76(3):475-99.
- Hetherington AW. Non-production of hypothalamicobesity in the rat by lesions rostral or dorsal to the ventro-medial hypothalamic nuclei. *J Comp Neurol*. 1944;80(1):33-45.

- Hetherington AW. The relation of various hypothalamic lesions to adiposity and other phenomena in the rat. *Am J Physiol.* 1941;133:326.
- Horvath TL, Nina S. Stachenfeld, Sabrina Diano. A Temperature Hypothesis of Hypothalamus-Driven Obesity. *Yale J Biol Med.*2014; 87(2): 149–158.
- Hsu SM, Raine L., Fanger H. Use of avidin-biotin peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: A comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem.* 1981;29, 577-80.
- Husum H, Kammen DV, Termeer E, Bolwig TG, Mathé AA. Normalizes hippocampal npy-l1 in flinders sensitive line 'depressed' rats and upregulates npy, galanin, and crh-l1 in the hypothalamus: Implications for mood-stabilizing and weight loss-inducing effects. *Neuropsychopharmacology.*2003;28, 1292–1299.
- Husum H, Van Kammen D, Termeer E, Bolwig G, Mathe A. Topiramate normalizes hippocampal NPY-LI in flinders sensitive line 'depressed' rats and upregulates NPY, galanin, and CRH-LI in the hypothalamus: implications for mood-stabilizing and weight loss-inducing effects. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28: 1292–1299.
- Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Berkemeier LR, Gu W, Kesterson RA, Boston BA, Cone RD, Smith FJ, Campfield LA, Burn P, Lee F. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell.* 1997; 88(1):131-41.
- Jia G, Fu Y, Zhao X, Dai Q, Zheng G, Yang Y, Yi C, Lindahl T, Pan T, Yang YG, He C. N6-Methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO". *Nat. Chem. Biol.*2011;7(12):885–7. doi:10.1038/nchembio.687. PMC 3218240. PMID 22002720.

Kebapçı N. Obezite Genetiği Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005;1(37):9-13

Kohle ve Frotscher., 2013. İstanbul Tıp Kitabevi Ed.Cem Kopuz. İstanbul Tıp Kitabevleri.

Kopelman PG. Investigation of obesity, Clin Endocrinol. 1994;41, 703–708 .

Kopuz C. İnsan Anatomisi Renkli Atlası. Cilt 3. Nöroanatomisi.

Kramer MS, Lane DA. Aminorex, dexfenfluramine, and primary pulmonary hypertension. J Clin Epidemiol. 1998; 51: 361-4.

Kubera M, Budziszewska B, Jaworska-Feil L, Basta-Kaim A, Leskiewicz M, Tetich Met al. Effect of topiramate on the kainateinduced status epilepticus, lipid peroxidation and immunoreactivity of rats. Pol J Pharmacol 2004;56:553–61.

Kurrasch D, Cheung C. The neonatal ventromedial hypothalamus transcriptome reveals novel markers with spatially distinct patterning. Neuroscience. 2007;27(50).

Kutlutürk F, Öztürk B, Yıldırım B, Özüğurlu F, Çetin İ, Etikan İ, Sazlıdere H, Tetikçok R, Akbaş A, Şahin İ. Obezite Prevalansı ve Metabolik Risk Faktörleri ile İlişkisi: Tokat İli Prevalans Çalışması. Obesity Prevalence and Its Association with Metabolic Risk Factors: Tokat Province Prevalence Study. Turk Klin J Med Sci. 2011;31:156-63.

Li S, Loos RJF. Sık görülen obezitenin genetiğindeki ilerlemeler: örneklem büyüklüğü sorunları. Curr Opin Lipidology. 2008, 19:113–121.

Logue J, Murray HM, Welsh P, Shepherd J, Packard C, Macfarlane P, Cobbe S, Ford I, Sattar N. Obesity is associated with fatal coronary heart disease independently of traditional risk factors and deprivation. Heart. 2011;97:564-8.

- Lonnqvist F, Lüders HO, Wyllie E. Symptomatic focal epilepsies. Wyllie E (editor). The Treatment of Epilepsy. Third Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 467-73.
- Maes H. Time course of feeding induced by pentobarbital-injections into the rat's VMH. *Physiol Behav.* 1980;24: 1107–1114.
- Mavelli I, Rotilio G. Enzymatic Protection against Intracellular Oxidative Processes, *Advances on Oxygen Radicals and Radioprotectors*, Edizioni Scientifiche. 1984;65-80.
- McElroy S, Hudson J, Capece J, Beyers K, Fisher A, Rosenthal N. Topiramate for the treatment of binge eating disorder associated with obesity: A placebo-controlled study. *Biol Psychiatry.* 2007;61: 1039–1048.
- Meister A. Glutathione deficiency produced by inhibition of its synthesis, and its reversal; Application in research and therapy. *Pharmacol Ther.* 1991; 51: 155-185.
- Meister A. Glutathione metabolism and its selective modification. *J Biol Chem.* 1988; 263: 17205-17208.
- Meister A. Selective modification of glutathione metabolism. *Science.* 1983; 220: 472-477.
- Mieda M, Williams SC, Richardson JA, Tanaka K, Yanagisawa M. The dorsomedial hypothalamic nucleus as a putative food-entrainable circadian pacemaker". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2006;103 (32): 12150–5. doi:10.1073/pnas.0604189103. PMC 1567710. PMID 16880388.,

- Mikati MA, Daderian R, Zeinieh M, Leonard AS, Azzam D, Kurdi R. Potential neuroprotective effects of continuous topiramate therapy in the developing brain. *Epilepsy Behav.* 2011;20(4):597-601
- Mutch DM, Clement K. Genetics of human obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20(4):647-64.
- Mutch DM. Identifying regulatory hubs in obesity with nutrigenomics. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2006;13(5):431-437.
- Olefsky JM. Obesity. In *Harrison's Principles Internal Medicine 12th Edition*, Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Roach RK (eds.), McGraw-Hill Inc., New York, 1991, pp:411
- Olszewski PK, Fredriksson R, Olszewska AM, Stephansson O, Alsio J, Radomska KJ, Levine AS, Schiöth HB. Hypothalamic FTO is associated with the regulation of energy intake not feeding reward. *BMC Neurosci.* 2009;10: 129.
- Osborn M. Immunofluorescence microscopy of cells. "cell biology: A laboratory handbook" J.E Celis (editor). Academic Press, San Diego. 1994;S: 347-55.
- Ozcelik AA, Serdaroglu A, Bideci A, Arhan E, Soysal Ş, Demir E, Gücüyener K. The effect of topiramate on body weight and ghrelin, leptin, and neuropeptide-Y levels of prepubertal children with epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2014;51(2):220-4. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.05.001.
- Paterson CA. Effects of drugs on the lens. *Int Ophthalmol Clin.* 1971;11(2):63-97.
- Pelletier G, Dube D. Electron microscopic immunohistochemical localization of alpha-msh in the rat brain. *Am J Anat.* 1977;150(1):201-5.
- Peter H, Löffler G, Petrides PE. *Biochemie und Pathobiochemie (Springer-Lehrbuch) (Almanca Edition)*. Berlin:Springer. 2006. s. 123. ISBN 3-540-32680-4 .

- Pulgaron ER. Childhood obesity: A review of increased risk for physical and psychological comorbidities. *Clin Ther.* 2013; 35: 18-32.
- Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, et al. The Human Obesity Gene Map: The 2005 Update. *Obes Res* 2006; 14:529–644.
- Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Perusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(4):529-644.
- Remschmidt H. Schizophrene Erkrankungen im Kindes und Jugendalter. Klinik, Aetiologic, therapic und Rehabilitation . Stuttgart. Schattaver. 2004; 156.
- Richard D, Ferland J, Lalonde J, Samson P, Deshaies Y. Influence of topiramate in the regulation of energy balance. *Nutrition*.2000; 16 :961-966.
- Rothwell NJ, Stock MJ. The development of obesity in animals - the role of dietary factors. *Clin Endocrinol Metab.* 1984; 13: 437-449.
- Roy Chengappa KN, Levine J, Rathore D, Parepally H, Atzert R. Long-term effects of topiramate on bipolar mood instability, weight change and glycemic control: A case-series. *Eur Psychiatry* 2001 ; 16 : 186-90.
- Saderi N, Salgado-Delgado R, Avendaño-Pradel R, Basualdo MDC, Ferri GL, Chávez-Macías L, Juan E, Roblera O, Escobar C, Buijs RM. NPY and VGF Immunoreactivity Increased in the Arcuate Nucleus, but Decreased in the Nucleus of the Tractus Solitarius, of Type-II Diabetic Patients 2012. *PLoSOne* 7:e40070. doi:10.1371/journal.pone.0040070.
- Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tutuncu Y, Sargin M, Dinccag N, Karsidag K, Kalaca S, Ozcan C, King H. Population-

based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002; 25: 1551-1556.

Schrauwen P, Westerterp KR. The role of high-fat diets and physical activity in the regulation of body weight. *Br J Nutr*. 2000; 84: 417-427.

Scuteri A, Sanna S, Chen W-M, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with Obesity-Related Traits. *PLoS Genetics*. 2007; 3:115.

Sengier A. Multifactorial etiology of obesity: nutritional and central aspects. *Rev Med Brux*. 2005;26(4):211-4

Shank R, Gardocki J, Streeter A, Maryanoff B. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia*.2000.41: 3–9.

Sommer BR, Mitchell EL, Wroolie TE. Topiramate: Effects on cognition in patients with epilepsy, migraine headache and obesity. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013;6(4):211–227.

Sözen MA. Obezite ve Obezitenin Genetigi /Obesity and Genetics of Obesity. *Kocatepe Tıp Dergisi*. The Medical Journal of Kocatepe. 2006;7:1/2.

Stephen F, Tristan R. Fats and food intake. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2003; 6(6) :629-634.

Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L, Hale J, Hoffmann J, Hsiung HM, Kriauciunas A, et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995; 377:530-532.

- Susan MA, Noda A, Mitsushima S, Watanabe M. Brønsted acid-base ionic liquids and their use as new materials for anhydrous proton conductors. *Chem Commun (Camb)*. 2003;21(8):938-9.
- Takahashi M, Ikemoto S, Ezaki O. Effect of the fat/carbohydrate ratio in the diet on obesity and oral glucose tolerance in C57BL/6J mice. *J Nutr Sci Vitaminol*. 1999; 45: 583-593.
- Taner D. Fonksiyonel Nöroanatami. METU Press. Ankara. 2005.186-193.
- Tanyeri F, Topbaş M, Dündar C, Dilek M, Pekşen Y. Samsun İl Merkezinde Obezite Prevalansı Ve Obezite Arteriyel Kan Basıncı İlişkisi. *JECM*. 200;17; 69-77.
- Taşan E. Obezitenin Tanımı, Değerlendirme Yöntemleri ve Epidemiyoloji sistemleri ve Epi-demiyolojisi. *Turk Klini J Int Med Sci*. 2005;1(37):1-4
- Taverna S, Sancini G, Mantegazza M, Franceschetti S, Avanzini G. Inhibition of transient and persistent Na⁺ current fractions by the new anticonvulsant topiramate. *J Pharm Exp Ther*. 2000;288:960-967.
- Tremblay A, Chaput JP, Bérubé-Parent S, Prud'homme D, Leblanc C, Alméras N, Després JP. The effect of topiramate on energy balance in obese men: a 6-month double-blind randomized placebocontrolled study with a 6-month open-label extension. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63:123–134.
- Tüfek NH. Sıçanda Yüksek Yağlı Diyetle Oluşturulan Obezite Modelinde İndol-3-Karbinol ve Timokinon'un Testis Üzerindeki Etkilerinin Stereolojik Yöntemlerle Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Samsun.2013.

- Unalan D, Senol V, Bayat M, Mazicioglu MM, Öztürk A, Kurtoglu S, Hatipoglu N, Ustunbas HB. Change in waist circumference over 3 years in Turkish children and adolescents. *Ann Hum Biol.* 2013.
- Van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurement of visceral fat. A practical guide. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1993;17 (4): 187-196 .
- Van Passel L, Arif H, Hirsch L. Topiramate for the treatment of epilepsy and other nervous system disorders. *Expert Rev Neurother.* 2006;6:19–31.
- Wangensteen T, Undlien D, Tonstad S, Retterstol L. Genetic causes of obesity. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2005;125(22):3090-3093.
- Warwick ZS, Schiffman SS. Role of dietary-fat in calorie intake and weight-gain. *Neurosci Biobehav Rev.* 1992; 16: 585-596.
- White HS, Brown SD, Woodhead JH, Skeen GA, Wolf HH. Topiramate enhances GABA-mediated chloride flux and GABA-evoked currents in mouse brain neurons and increases seizure threshold. *Epilepsy Res.* 1997 ; 28:167-174, 105.
- White HS, Skeen GA, Woodhead J, Wolf HH. Topiramate modulates GABAevoked currents in murine cortical neurons by non-benzodiazepine mechanism. *Epilepsia.* 2000; 41:17-24.
- WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic Report of a WHO Consultation. Switzerland.2000
- Wilding J, Van Gaal L, Rissanen A, Vercruysee F, Fitchet M. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects. *Int J Obes (Lond).* 2004;28: 1399–1410.

Zhao X, Yang Y, Sun BF, Zhao YL, Yang YG. FTO and obesity: Mechanisms of association. *Curr Diab Rep.* 2014;14(5):486. doi: 10.1007/s11892-014-0486-0.

Zimmerman M, Hrabosky JI, Francione C, Young D, Chelminski I, Dalrymple K, Galione JN. Impact of obesity on the psychometric properties of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition criteria for major depressive disorder. *Compr Psychiatry.* 2011;52:146-50.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Işinsu AYDIN

Doğum Yeri: Şebinkarahisar

Doğum Tarihi: 18.08.1989

Medeni Hali: Bekar

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl): Haliç Üniversitesi-Fen-Edebiyat Fakültesi-Moleküler
Biyoloji ve Genetik Bölümü 2007-2011

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Enstitüsü Histoloji ve Embryoloji Anabilim Dalı'nda
yüksek lisans yapıyor.

E-posta:isinsuaydin@gmail.com