

1.GİRİŞ

Önemli bir halk sağlığı sorunu olan obezite insülin rezistansı, diyabet ve koroner kalp hastalıkları gibi pek çok komplikasyona yol açarak mortalite ve morbidite artışına sebep olmaktadır. Son yıllarda obezitenin etyolojisinin araştırılması, tedavisi ve komplikasyonlarının önlenmesi hakkında yoğun çalışmalar yapılmaktadır. cAMP, yağların yağ dokusundan mobilizasyonunda önemli bir ikinci haberci olarak görev yapmaktadır. Katekolaminler (epinefrin ve norepinefrin) β -adrenoreseptörlere bağlanarak adipositlerde intraselüler cAMP (siklik adenzin monofosfat) düzeyini artırır ve böylece hormona duyarlı lipaz (HDL) enzimini aktive ederler. Bunun sonucunda, lipoliz ve yağ dokusundan yağ mobilizasyonu hızlanır. Bu yüzden, hücre içi cAMP düzeyini artıran maddeler de katekolaminler gibi etki ederler. Forskolin ve rolipram bu tip maddelerdendirler. Bunlardan forskolin adenilat siklaz enzimini aktive ederek rolipram ise fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek hücre içi cAMP düzeyinin artmasını sağlarlar. Böylece, HDL enzimi aktive edilerek lipoliz hızlandırılır ve yağ dokusunun miktarı azaltılır.

Trigliserit depoları olarak bilinen yağ dokusu; vücudun en büyük enerji kaynağı olup gerektiğinde bu depodan salıverilen yağ asitleri enerji için kullanılır. Yağ asitlerinin yağ dokusu hücrelerinden dolaşıma verilmesi ve bu dokudan salgılanan sitokinlerin dolaşıma geçişleri çeşitli hormonal sinyallerle kontrol edilir. Yağ dokusu bir endokrin organ olarak da görev yapmaktadır. Yağ hücresinden salgılanan sitokinlerin bir örneği olan leptinin keşfiyle, yağ hücresinin merkezi sinir sistemini etkilediği de belirlenmiştir. Besin alımının kontrolü ile ilgili merkez olan hipotalamusta leptin reseptörlerinin en fazla miktarda bulunması bu belirlemenin temelini oluşturmuştur. Leptin, yağ hücresinden salgılanan ve negatif feedback mekanizma ile hipotalamusa etki ederek besin alımını baskılayan ve enerji harcanmasını artıran bir hormondur.

Rezistin yağ hücresinde bol miktarda bulunan ve salgılanan bir hormon olup son yıllarda keşfedilmiştir. Obezite ve Tip 2 diyabet ile bağlantılı, periferik sinyal molekülü olan rezistinin yeni bir polipeptit olduğu sanılmaktadır.

Adiponektin, belki de yağ dokusunun en önemli adipositokini dir. Bunun nedeni sadece yağ dokusunda sentez edilip salınan bir sitokin olmasından ve iyi tanımlanmış antiaterojenik, antiinflamatuvar ve insülin duyarlılığını artırıcı etkilerinden kaynaklanmaktadır. Obez bireylerde, adiponektin düzeylerinin normal bireylere göre anlamlı oranda azaldığı bilinmektedir. Ayrıca serum adiponektin konsantrasyonlarının, insülin direncinin derecesi ile ters bir ilişki gösterdiği saptanmıştır.

Literatürde forskolin ve rolipram ile ilgili olarak çeşitli çalışmalar yapılmış olup, bu çalışmalar çeşitli yönleriyle hala devam etmektedir. Çalışmaların amacı obezite tedavisinde mümkün olan en etkili ve en sağlıklı yolu bulabilmektir. Bugüne kadar yapılan yayınlarda, her iki maddeyi bir arada deneyen herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Ayrıca, bu maddelerin cAMP, cGMP (siklik guanozin monofosfat), SYA (serbest yağ asitleri), karaciğer fonksiyon testleri ve yağ dokusunun önemli markırları olan leptin, rezistin ve adiponektin üzerine olan etkilerini bir arada araştıran herhangi bir çalışma da yapılmamıştır. Dolayısı ile, bu çalışmamızda sıçanları yüksek yağlı diyetle besleyerek diyetle indüklenen obezite modelinde adı geçen maddelerin obezite üzerine olan etkileri ile muhtemel yan etkilerini hem ayrı ayrı hem de birlikte araştırılmasını amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.OBEZİTE (ŞİŞMANLIK)

2.1.1.Obezitenin Tanımı

Obezite, vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin yağsız vücut kitlesine oranla artması ile karakterize kronik bir hastalıktır (1). Beyaz ırkta yağ oranının genç erkeklerde %25, genç kadınlarda %35' in üzerinde, çocuklarda ise boya göre ağırlığı yansıtan cetvellerde ağırlığın 95. persantilin üzerinde bulunması obezite olarak kabul edilmektedir (2).

Obezite, başta kardiovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara ve hatta ölümlere yol açabilen önemli bir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilen obezitenin, yine aynı örgüt tarafından yürütülen son araştırmalarda kanserle yakın ilişkisi olduğu da belirlenmiştir (1).

2.1.2.Obezitenin Sınıflandırılması

Obezite ortaya çıktığı yaşa göre, ikiye ayrılır;

1. Çocukluk yaşlarında başlayan ve yağ hücrelerinin çok olması ile karakterize hiperplazik tip obezite,
2. Erişkin yaşlarda başlayan ve yağ hücrelerinin sayıca çoğalmayıp yalnızca hipertrofisi ile karakterize hipertrofik tip obezite.

Ayrıca, obezite vücutta yağ birikiminin lokalizasyonuna göre de sınıflandırılır. Buna göre; yağ karında ve göğüste birikmiş ise erkek tipi ya da android tip obezite adını alır. Bu tip obezitede bel/ kalça oranı erkekte 0.9'un, kadında 0.8' in üzerindedir. Şayet yağ kalça ve uylukta toplanmış ise gynoid tip obezite adını alır. Android tip obezitede hipertansiyon, diyabetes mellitus, hipertrigliseridemi, arteriosklerotik koroner arter hastalığı ve felce gynoid tip şişmanlığa oranla daha sık olarak rastlanmaktadır (3).

Obezite kiloya ve vücut kitle indeksine göre de derecelere ayrılır;

1. Hafif derecede obezite: Ölçülen kilo, ideal kilonun %20'sini aşmıştır, ama %40'ından fazla değildir. Hafif derece şişmanlıkta vücut kitle indeksi (VKİ) de 27,5'dan fazla ama 30'dan azdır.
2. Orta derecede obezite: Ölçülen kilo, ideal kilonun %40'ından fazla ama %100'ünden azdır. VKİ 30'dan fazla fakat 40'in altındadır.

3. İleri derecede obezite: Buna morbit obezite de denmektedir. Ölçülen kilo idealin % 100'ünün üzerindedir. VKİ'de 40'ın üzerindedir (3). Obezite dereceleri Tablo-1'de gösterilmiştir (3).

Tablo 1: Obezite dereceleri

Obezite dereceleri	RW (Relative weight)	VKİ (kg/m ²)
Hafif obezite	% 20	27,5
Orta obezite	% 40	30
İleri obezite	% 100	40

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

2.1.3. Obezitenin Ölçümü ve Tanısı

Şişmanlık vücuttaki yağ miktarı oranının artışı olduğuna göre, bu miktarın ve tüm vücut ağırlığına göre yağ oranının ne derece arttığını göstermek için çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Doğrudan ölçüm (Direct carcass analyse) ancak kadavrada uygulanabilen bir yöntemdir. Onun için canlılarda dolaylı yöntemler kullanılmaktadır. Vücuttaki yağ oranını ölçen yöntemler arasında klinikte en çok kullanılanlar, boy ve ağırlığa dayanan yöntemler ile deri kıvrım kalınlığıdır (3). Klinikte yağ miktarını belirlemek için uygulanan yöntemler Tablo-2' de verilmiştir.

Tablo 2: Obezite ölçüm teknikleri (3).

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

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

** VKİ= (Vücut kitle indeksi= Body mass indeks)= kg/ m²

2.1.3.1.Vücut yağ oranı (VYO)

Obezite genel inanın aksine fazla kilolu olmak değil vücuttaki yağ oranının normalden fazla olmasıdır. Kilo artışı bu yağ doku artışının fiziksel yapıya yansımadır. Normal vücut yapısında kadınlarda daha fazla olmak üzere belli oranda yağ dokusu bulunmaktadır. Vücut kitlesi, yaş ve cinsiyet değişkenleri üzerine geliştirilen bir formül ile Vücut Yağ Oranı (VYO) yaklaşık olarak belirlenebilir (4).

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

Bu oran kadınlarda ortalama % 20-30, erkeklerde % 12-20 olarak bulunmuştur. Beyaz ırk için yaş gruplarına göre belirlenen normal vücut yağ oranları ve obezite sınırları Tablo-3'de verilmiştir. Pratik olarak obezite vücut yağ oranının ortalama olarak erkekte % 25, kadında ise % 35'in üzerinde olmasıdır (4).

Tablo 3: Kadın ve erkeklerde VYO ve yaş gruplarına göre obezite kriterleri

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

2.1.3.2.Vücut kitle indeksi (VKİ)

Obezitenin yaygın bir halk sağlığı sorunu olduğu göz önünde tutulursa ucuz, kolay uygulanabilir ve doğruluk oranı yüksek bir yöntemin tanı ve takipte kullanılması gerekmektedir. VKİ en çok kullanılan ve VYO ile iyi korele olan bir parametredir. VKİ yağ miktarının genel bir göstergesi olup yağ dağılımı hakkında bilgi vermez. Bu nedenle büyüme çağındaki çocuklarda, hamilelerde, sporcularda, yaşlılarda, ödemle seyreden hastalığı olanlarda VKİ kullanılmamalıdır. Erişkinlerde ve çocuklarda VKİ'ne göre obezitenin sınıflandırılması Tablo 4' de verilmiştir (4).

Tablo 4: Erişkinler ve çocuklar için VKİ'ne göre obezite sınıflaması

Erişkinler için sınıflama	Vücut kitle indeksi*
Zayıf	<18.5
Normal	18.5- 24.9
Kilolu	25.0- 29.9
Sınıf I	30.0- 34.9
Sınıf II	35.0- 39.9
Sınıf III	(aşırı) > 40
Çocuklar için (2 yaş üzeri)	Vücut kitle indeksi
Boy için normal kilo	10- 85 persentil
Kilolu için risk	85-95 persentil
Kilolu	> 95 persentil

2.1.3.3. Bel/ Kalça oranı

Vücut yağ dokusunun miktarı kadar dağılımı da önemlidir. Yağın abdominal bölgede ve iç organlarda toplanması Tip 2 DM, hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı ile de yakın ilişkili olan insülin direncine yol açmaktadır. Yağın ekstremitelerde, gluteofemoral bölgede toplandığı obezitede ise bu hastalıklar için risk daha düşüktür. Bu nedenle obeziteye bağlı riskin değerlendirmesinde Bel/ Kalça oranı önemlidir. Erkeklerde 0.95, kadınlarda 0.8'in üzerindeki değerler abdominal obezite lehinedir. Bel çevresinin tek başına ölçümü de riskin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm üzerindeki bel çevresi ölçümleri metabolik sendrom için yüksek risk göstergesidir (4).

2.1.3.4.Cilt kalınlığı

Deri kıvrım kalınlığının özel bir pergel ile ölçümüdür. Bu ölçüm triseps, biceps, subskapular ve suprailiyak bölgelerde cilt altı yağ dokusu hakkında bilgi verir, ancak aynı ölçümü yapan kişilerin verileri arasında farklılıklar bulunabilmektedir. En çok kullanılan bölgeler olarak triseps bölgesinden yapılan ölçümlerde erkeklerde 19 mm üzeri, kadınlarda 30 mm üzeri değerler, subskapular bölgede erkeklerde 22 mm üstü, kadınlarda 27 mm üstü değerler obezite lehinedir (4).

2.1.3.5. Biyoelektrik İmpedans

Elektrolit içeren vücut sıvılarının akımı ileteceği temeline dayanan bir sistemdir. Dokudan geçirilen düşük voltajlı elektrik akımı ile dokulardaki sıvı kitlesi ters orantılıdır. Yağ dokusunun % 10' u, kas dokusunun ise % 73' ü sudan oluşur. Kişinin hidrasyon durumundan etkilenmekle birlikte tekniğin hata payı % 2' dir. Dört ekstremiteden sadece eller veya sadece ayaklardan ölçüm yapan cihazlar da mevcuttur. Vücut yağ kitlesini ölçmesine rağmen bölgesel yağ birikimi hakkında bilgi vermez (5).

2.1.3.6. Potasyum İzotopu

Vücut hücre kitlesini değerlendiren bir yöntemdir. Potasyumun % 95' ten fazlası intrasellüler olduğundan potasyum izotopu ile alınan ölçümler vücut hücre kitlesi için bir indeks oluşturmaktadır. Pahalı ve güç uygulanabilir bir yöntem olmasının yanında yağ dokusu hakkında dolaylı bilgi verir (5).

2.1.3.7. Hidrodansitometre

Vücut suyunun büyük çoğunluğu yağ dışı kitlede bulunmaktadır. Total vücut suyu bilinirse yağ ve yağ dışı kitle hesaplanabilir. Bu amaçla Deuterium oksid, tritium oksid ve oksijenle işaretlenmiş su kullanılır (5).

2.1.3.8. Dual Energy X-Ray Absorbsiometry(DEXA)

Bu yöntem vücut yağı ve yağsız vücut kitlesinin ölçümü için kullanılır. Farklı dokuların ışınları farklı absorbsiyon veya soğurma güçlerine dayanılarak yapılan ölçümler kemik, kas, yağ kitlesini hesaplamak için kullanılır. Pahalı olması, standardizasyonunun güçlüğü ve 150 kg üzeri olan kişilerde kullanılamaması yöntemin dezavantajlarıdır (5).

2.1.3.9. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

Maliyetleri oldukça yüksek olan bu yöntemler pratikte kullanılmamaktadır. Üç boyutlu ölçüm yaparak vücut yağ kitlesini belirledikleri gibi yağ dağılımı hakkında da bilgi verirler (5).

2.1.4. Obezitenin Epidemiyolojisi

Gelişmiş ülkelerin özellikle orta ve az gelirli kesimlerinde, gelişmekte olan ülkelerin ise orta ve üst gelir düzeyindeki kesimlerinde daha sık görülmekle birlikte, tüm dünyada yaygın olarak ortaya çıkmakta ve sıklığı giderek daha da artmaktadır. Her yaş grubunda

görülmekle birlikte orta yaşlarda doruk seviyeye gelir ve 55 yaşından sonra sıklığı azalmaya başlar. Kadınlarda daha sık görülür ve en önemli nedenleri arasında gebelikler esnasında alınan kiloların verilemeyişi ve östrojenin yağ dokusunu artırıcı etkisi sayılabilir (3). Kadınlarda obezite daha sık görülmekte iken erkeklerde fazla kilolu oranı daha yüksektir. Evlilik sonrası dönemde her iki cinste de prevalansda artış görülmektedir. Yapılan çalışmalarda son 10 yıl içinde tüm ülkelerde obezite sıklığında % 10-40 oranında artış olduğu görülmüş olup, bu sonuçlar bize bir obezite epidemisi ile karşı karşıya olduğumuzu düşündürmektedir (3,5).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, dünyada 400 milyonun üzerinde obez ve 1,6 milyar civarında da hafif şişman birey bulunmaktadır. 2015 yılında bu oranın sırasıyla 700 milyon ve 2,3 milyara ulaşacağı düşünülmektedir. Dünyadaki obezite oranı son 20 yılda genel olarak çok büyük bir tırmanışa geçmiştir. ABD nüfusun %30'unun VKİ'i 30'un, %5'inin ise 40'ın üstündedir . ABD'deki yetişkin kadınların yaklaşık üçte biri obezdir . ABD'de yürütülen National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005–2006 sonuçları, NHANES 1988–1994 sonuçları ile kıyaslandığında, kadınlarda obezite sıklığı %23,4'ten %35,3'e yükselmiştir. Avrupa ülkelerine bakıldığında, Güney Avrupa ülkelerinde obezite oranı Kuzey Avrupa ülkelerinden daha yüksektir. Genel olarak, erkeklerde bu oran %10–20, kadınlarda %10–25 arasında değişirken, son on yılda yaklaşık olarak %10-40'lık bir artış görülmüştür. Özellikle, İngiltere'de 1980'den sonra obezite sıklığındaki artış oldukça dikkat çekicidir (erkeklerde %61, kadınlarda %52) (6).

Son 20 yılda, modern batı ülkelerinde olduğu gibi Türkiye'de de, sosyoekonomik durum ve yiyecek alışkanlıklarının değişmesi ile birlikte obezite oranlarında artış olduğu düşünülmektedir. Türkiye'deki obezite prevalansı gelişmiş batılı ülkelere göre aşağıdardır (6). Satman ve arkadaşlarının (7) çalışmasına göre obezite prevalansı kadınlarda %30, erkeklerde %13, genelde ise %22,3 düzeyindedir. Yaş dağılımı incelendiğinde obezite 30'lu yaşlarda artmakta, 45–65 yaşlar arasında pik yapmaktadır. Obesite prevalansı kentsel alanda %23,8 iken kırsal alanda %19,6'dır . Hatemi ve arkadaşları (8) obeziteyi kadınlarda %36, erkeklerde ise %21,5 oranında, genelde ise %25 olarak bulmuşlardır.

Türkiye'de en son 47 ilde ve 87 noktada 4264 kişi üzerinde yapılan metabolik sendrom araştırması verilerine göre; obezite sıklığı Marmara bölgesinde %37,7, İç Anadolu'da %35,3, Doğu Anadolu'da %35,4, Karadeniz bölgesinde %40,2, Güneydoğu Anadolu'da %31,9, Akdeniz bölgesinde %34,2, Ege bölgesinde %36,6 olarak tespit edilmiş olup genel ortalama %36,2 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada obezite sıklığı kadınlarda %54,8, erkeklerde %17,2'dir (6).

Türkiye'de de yetişkin nüfusu oluşturan kadınların yaklaşık %65'inde; erkeklerin ise %39'unda hafif ve orta derecede obezite sorunu olduğu tahmin edilmektedir. 2003 yılında yapılmış olan Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmasına göre, kadınların %57'sinin VKİ 25,0'in üzerinde; %23'ünün VKİ ise 30 ve üzerinde bulunmuştur (6)

2.1.5. Obezitenin Etiyolojisi

Tüm etiyolojik nedenlerdeki ortak olan nokta, alınan kalorinin gerek duyulan kaloriden fazla olmasıdır. Akılda tutulması gereken önemli bir nokta ise büyüme sürecinde, gebelik ve emzirme döneminde ve bazı hastalıkların seyri esnasında, enerji ihtiyacının artmasıdır. Ayrıca yaşlanmayla birlikte metabolizma yavaşlamakta ve hareketlilik azalmaktadır. Sigara içenlerde nikotin, fazladan bir oksidasyona neden olarak metabolizmayı hızlandırmakta bu da günlük yaklaşık olarak 200 kaloriye karşılık gelmektedir. Bu ve başka nedenlerle de (iştah değişiklikleri gibi) sigara içenlerde obezite daha az görülmekte ve sigarayı bırakanlarda kilo artışı ortaya çıkmaktadır (3).

Obezite gelişiminde çocukluk obezitesinin de önemi vardır. Özellikle kızlarda çocukluk obezitesinin daha büyük ölçüde kalıcı olduğu gözlenmektedir. Çocukluk obezitesinin gelişiminde de infant dönemdeki beslenme etkili olmaktadır. Bu dönemdeki diyetin yağ hücrelerini etkilediği ve gelecekteki obezite olasılığını arttırdığı şeklinde hipotezler vardır ve erken dönemdeki obezitenin solid gıdalara erken geçme veya az emzirmeyle de ilişkisine dikkat çekilmektedir. Puberte dönemindeki kilo alımları ise daha geçici etkiler yapmaktadır. Bunların dışında birçok metabolik ve hormonal bozukluklar sonucu da obezite meydana gelebilmektedir (9). Obezitenin etiyolojik sınıflaması Tablo 5'de gösterilmiştir (3).

Tablo 5: Obezitenin etyolojik sınıflaması

1) Genetik obezite
Doğmalık macrosomia adipositas
Laurence- Moon Biedl Sendromu
Hiperosteosis frontalis interna ile birlikte olan obezite
Von Gierke hastalığı ile birlikte olan obezite
Prader- Willi Sendromu
Ailevi hipoglisemi sendromu (alfa hücresi yokluğu)
Rothmund Sendromu
2) Hipotalamik obezite
Adiposo –genital distrofi (Fröhlich sendromu)
Kleine – Levin Sendromu
3) Endokrin nedenli obezite
İnsülinoma
Cushing Sendromu
Hipotroidi
Stein- Leventhal Sendromu
Erkek Hipogonadizmi
Hipotalamo- hipofizer cücelik
Menapozdan sonra görülen obezite
4) Mutad obezite (genetik ve çevresel faktörler)
Toplumsal ve ailevi gelenek ve görenekler
Psşik faktörler
Hareket azlığı
Besin bolluğu ve eğitim eksikliği
Gebelik ve doğumlar

2.1.6. Obezitenin Komplikasyonları

Obezite, morbidite ve mortalite için başlı başına bir risk faktörüdür. Kardiyovasküler, solunum, endokrin, gastrointestinal, lökomotor sistemlerde komplikasyonlara neden olmanın yanı sıra psikiyatrik bozukluklara yol açabilmektedir. Ayrıca, bazı kanserlerde predispozan faktörlere katkıda bulunmaktadır. Kilo artışı özellikle de santral yağlanmada

artış, ölüm oranlarında artışa neden olur (3). Obeziteye eşlik eden hastalıklar ve obezitenin komplikasyonları Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6: Obeziteye eşlik eden hastalıklar ve obezitenin komplikasyonları (4).

Kardiyovasküler Sistem: Koroner kalp hastalığı Hipertansiyon ve inme Derin ven trombozu
Solunum Sistemi: Primer alveoler hipoventilasyon Obstrüktif uyku apnesi Dispne
Metabolik-Endokrin: Tip 2 diyabetes mellitus Dislipidemi İnsüline direnç Polikistik over sendromu
Gastrointestinal Sistem: Hiatus hernisi ve reflü hastalığı Nonalkolik yağlı karaciğer Safra taşları Kolorektal kanser Hemoroid
Nörolojik: Sinir sıkışmaları Siyatalji
Artropatiler: Osteoartritis Düz tabanlık
Genitoüriner: Stress inkontinansı Fertilite azalması Cinsel ilişkide mekanik güçlük Gebelik komplikasyonları Üriner taşlar
Meme ile ilgili: Meme kanseri Jinekomasti
Psikososyal: Kendinden memnuniyetsizlik Depresyon Anksiyete

2.1.7. Obezitenin Tedavisi

2.1.7.1. Obezite Tedavisinde Genel Prensipler

Obezitenin tedavisindeki güçlük, kilo vermenin sağlanmasından sonra bu azaltılmış vücut ağırlığının uzun bir süre korunamamasıdır. Obezlerin tedavisinde hedef sadece kilo kaybı değil, davranış ve yaşam tarzı değişikliği olmalıdır. Başlangıç için vücut ağırlığının %10'nu kaybetmek obezite ile birlikte olan kan basıncı yüksekliği, diyabet, kan yağları yüksekliği ve eklem ağrılarının düzelmesine yarar sağlayacaktır. Bu hedefe ulaşıldıktan sonra yeni bir hedef belirlenebilir (10,11).

Obezite tedavisinde bu güne kadar açlık, çok düşük kalorili diyetler ve içeriği değişik düşük kalorili diyetler önerilmiştir. Prensip olarak 800 kcal/gün altındaki diyetler obezite tedavisinde tercih edilmemelidir (10,11). Tüm diyetlerin uzun dönem başarıları kişilerin diyeti uygulamamaları ve bırakmaları nedeniyle düşüktür. Diyet planı kişiye özel olmalıdır. Diyet tedavisindeki amaç enerji alımının azaltılması ve tüm besin gruplarını belli oranlarda içermek olmalıdır (11).

Obezite tedavisinde egzersiz ihmal edilmemelidir. Obezler genellikle az hareket etme eğilimindedirler. Düşük kalorili diyetlerle birlikte çok ağır egzersiz programlarının uygulanması doğru değildir. Maksimum kalp hızının %60-70' ne ulaşmayı sağlayan bir egzersiz programının 20-30 dk., haftada 4-5 kez veya 45-60 dk., haftada 2-3 kez uygulanması önerilmektedir. İzotonik egzersiz programları kilo ve yağ dokusu kaybı sağlayabilir. İzometrik egzersiz programları ise kilo kaybı sağlamaktan çok yağ dışı doku kitlesini artırır. Ciddi ve düzenli egzersiz programları yağ oksidasyonunu artırır, insülin direnci, serum lipidleri ve kan basıncını düşürücü etki gösterir (2,10,11).

2.1.7.2. Farmakolojik Tedavi

Obez hastalar kendilerini zorlamadan ve kısa sürede kilo verecekleri düşüncesi ile ilaç tedavisine eğilimlidirler. Bununla birlikte günümüzde kullanılan ilaçların hiç biri "ideal ilaç" değildir. Yan etkileri vardır, etkinlikleri sınırlıdır ve maliyetleri yüksektir. Bu nedenle medikal tedavi uygulanacak hastanın seçimi çok önemlidir. Medikal tedavi endikasyonunu koymak için ABD'de Mayo Kliniğinin oluşturduğu koşul listesi Tablo 7'de verilmiştir (12).

Tablo 7: Obezitede mayo kliniğinin ilaç tedavisi endikasyonları (12).

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

Farmakolojik tedaviye başlamak için yukarıdaki koşulların tümü yerine gelmiş olmalıdır.

Obezite Tedavisinde Halihazırda Kullanılan İlaçlar

Sibutramine: Günümüzde Amerika’da obezitenin uzun dönem tedavisinde kullanılan önemli bir ilaçtır. Sibutramin, santral sinir sisteminde kan basıncı ve nabız atım hızının yükselmesi ile sonuçlanan gıda alımını azaltıcı ve merkezi sempatik aktiviteyi artırıcı rol oynamaktadır (1). Norepinefrin ve serotoninin geri alınımını önleyerek, beyinde bu hormonların artışına yol açar ve doyma hissini artırır. Bu preparatın dopamin geri alımını da bir miktar azalttığı görülmüştür. 10 ve 15 mg’lık tabletleri bulunmaktadır. Sabahları, günde tek doz alınması önerilir. Gebelere, 16 yaşından küçüklere, 65 yaşın üstündekilere, kan basıncı kontrol altına alınmamış kişilere, kalp yetmezliği ve aritmisi bulunan kişilere verilmemesi önerilmektedir. Ağız kuruluğu, uykusuzluk, baş ağrısı, ağızda madeni tat, konstipasyon gibi etkileri görülebilir (10,11,13).

Orlistat: Uzun zincirli trigliseritlerin emilimi için gerekli olan gastrik ve pankreatik lipazlara bağlanarak inhibe eder ve yağ emilimini azaltır. Başlıca etki gastrointestinal kanal olup çok az miktarda dolaşıma geçer. Sistemik etkisi azdır. Yağ emilimini %30 azaltarak yağdan gelen enerjiyi azaltmış olur. Yağlı defekasyon, gaita ve gaz inkontinansı gibi yan etkileri olabilir. Uzun süreli kullanımda yağda çözünen vitaminlerin emiliminde bir azalma olabilir (2). Orlistat, kronik malabsorpsiyon sendromu, kolestaz, laktasyon döneminde ve

bilinen aşırı hassasiyeti olanlarda kontrendikedir. Gebelikte kullanımı tavsiye edilmemektedir. Orlistat, mide ve ince barsaklarda yağ yıkımının olduğu bölgelerde spesifik ve direkt etki gösterir. Orlistat, hafif derecede hipokalorik diete yardımcı olarak VKİ 30 kg/ m² üzerinde veya 28 kg/m² üzerinde olup ilave risk faktörleri bulunanlara günde 3 defa 120 mg dozunda verilmelidir. İlk 4 haftada en az 2.5 kg kaybedenlere verilmesi önerilmektedir. Oniki haftadan sonra en az %5 oranında kilo kaybı sağlanmadıysa, orlistata devam edilmemesi gerekir. Onaylanan maksimum kullanım süresi 2 yıldır. Kısa ve uzun süreli çalışmalarda orlistat, total ve LDL kolesterolü, tek başına kilo kaybından beklenenden daha fazla azaltmaktadır (14).

Obezite Tedavisinde Geliştirilmekte Olan Medikal Tedavi Yöntemleri

Topiramate: Antikonvulsif bir ilaçtır. Kullanım endikasyonları arasında obezite bulunmamaktadır. İştah azaltıcı etkisinden dolayı obezitenin tedavisinde deneme aşamasındadır. Parestezi şeklinde periferik sinirlerle ilgili yan etkiler ve dikkat azalması görülmüştür (2).

Recombinant Leptin (rh-leptin): Leptin yokluğu ob/ob farelerde ve insanlarda obeziteye neden olmaktadır. Bu preparatın mutlak kullanım endikasyonu leptin yokluğudur. Parenteral kullanılması gereken bir preparattır. Obezitede uzun süre kullanımda etkinliği ve yan etkileri iyi belirlenmiş değildir (2).

Rimonabant: Beyinde bulunan endocannabinoid sistem üzerine etkilidir. Cannabinoid CB1 reseptör antagonistidir. Özellikle yağdan zengin yiyeceklerin tüketiminde azalmaya neden olduğu saptanmıştır. Rimonabantın metabolik sendromlu hastalarda ilk seçenek ilaç olabileceği iddia edilmektedir. Bu ilaçla ilgili çalışmalar devam etmektedir (2).

PPAR- δ Agonistleri: PPAR- δ (delta) gen transkripsiyonunun artırıldığı farelerde yüksek kalorili diyetle rağmen kilo artışının kontrollere göre üçte bir oranında olduğu gözlenmiş ve yine metabolik parametrelerde meydana gelen olumlu değişiklikler de göz önünde tutularak bu reseptörleri direkt uyaran ilaç çalışmalarına ağırlık verilmiştir (2,15).

Nöropeptid Y Antagonistleri: Nöropeptid Y gıda alımını uyaran en güçlü peptidlerdendir. NPY5 reseptörleri üzerinden etki göstermektedir. İştahı azaltıcı etkisinden yararlanılmak üzere NPY antagonisti ilaçlar geliştirilmektedir (2,15).

Kolesistokinin: Hayvanlarda ve insanlarda gıda alımını azalttığı gösterilmiştir. Peptid analogları geliştirilmiş ancak klinik kullanıma henüz girmemiştir (2,15).

Glukagon Like Peptide-1: Pankreatik glukagon gıda alımında doza bağımlı azalmaya neden olmaktadır. GLP-1'in de gıda alımını azalttığı gösterilmekle birlikte obezitede henüz klinik kullanımı yoktur (2,15).

2.1.7.3. Obezitede Cerrahi Tedavi

Obezitede cerrahi girişimlerin genel olarak VKİ 40 kg/m² üzerindeki hastalara uygulanması önerilmektedir. Bu yöntemler arasında intestinal bypass, parsiyel biliopankreatik bypass, gastropласти, ayarlanabilir silikon mide bandı takılması, laparoskopik gastrik bant uygulaması ve daha az invaziv olan ve endoskopik olarak uygulanan bir yöntem olarak gastrik balon uygulaması sayılabilir. Bu yöntemler ile midede oluşturulan 30-60 ml kapasitesindeki bir bölüm ile gastrointestinal sistemin devamlılığı sağlanır ve erken doyma hissi nedeniyle gıda alımı kısıtlanır (10,11,15,16). Obezitede cerrahi tedavi endikasyonları Tablo 8' de verilmiştir (2).

Tablo 8: Obezitede cerrahi tedavi endikasyonları

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

2.2. LEPTİN

Obezite gen ürünü olan leptinin keşfi şişmanlık ve enerji dengesinin anlaşılmasında önemli bir gelişmedir. Adipoz dokunun sadece lipidlerin depo edildiği yer olmadığı, aynı zamanda bir faktör salgılayarak vücut ağırlığını kontrol edebileceği fikri ilk kez 1953 yılında ortaya atılmıştır (17). Yağ eriten hormon olarak da isimlendirilen leptin, Yunancada ince anlamına gelen “ leptos ” kökünden türetilmiştir. Bu hormon esas olarak yağ dokusundan salgılanır, beyne enerji depolarının durumu hakkında bilgi ve hipotalamik merkezleri enerji alımının ve kullanımının regülasyonu için aktive eder. Bununla birlikte

birçok nöroendokrin mekanizmayı etkiler ve hipotalamik pituiter aksı düzenler (18). 1950'lerin sonlarında, aşırı yiyen ve az enerji tüketen obez farelerde genetik bir defekt tanımlanmıştır. Gene ob ve mutasyonlu obez farelere ob/ob denmiştir (19). Ob gen defekti olan ob/ob tipi farelerde, leptinin yeterince üretilmemesi nedeniyle yağ depolanması fazladır. Db/db tipi farelerde ise hücre yüzeyinde bulunan leptin reseptörlerinin birindeki defekttten dolayı leptinin etkisine karşı bir direnç geliştiği ve bu nedenle leptin seviyesinin bu farelerde yüksek olmasına rağmen kilo kaybının görülmediği anlaşılmıştır (17).

Leptin, 167 amino asit içeren protein yapısında bir hormondur. Molekül ağırlığı 16 kDa'dur. İlk olarak 1994 yılında tanımlanmıştır. Yapısı IL-6 ve IL-1 ile benzerlik gösterir. Biyolojik aktiviteden N-terminal bölgesi sorumludur (20). Leptin, OB geni tarafından kodlanır. OB geni, sıçanlarda 6 no' lu kromozomda, insanlarda 7. kromozomun uzun kolundadır (7q31 bölgesinde) (21). Leptin düzeyinin ana belirleyicisi vücut yağ kitlesi ve VKİ olsa da, bir çok faktör leptinin regülasyonunda rol almaktadır. İnsülin, glukokortikoidler ve prolaktin, leptin sentezini stimüle ederken; tiroid hormonları, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruz kalma ve katekolaminler leptin üzerinde inhibitör etki gösterirler (22).

2.2.1. Leptinin Sentez ve Salgılanması

Leptin, başlıca adipositlerde sentezlenir. Ayrıca, plasentada ve midenin epitelyum hücrelerinde, iskelet kası, hipofiz ve meme bezinde de sentezlenir. Plazmada serbest ve solubl reseptör proteine bağlı olarak bulunur. Leptinin atılımı başlıca böbrekler yoluyla olur (23). Fizyolojik şartlarda adipositlerde eksprese edilen leptinin miktarı, hücrelerin yağ içeriği ile korelasyon gösterir (17,24). Leptin büyük oranda beyaz yağ dokusundan salgılanan, besin alımını azaltan ve enerji harcanmasını artıran bir hormondur. Leptin salınımı sirkadiyen ritim gösterir ve çeşitli faktörlerle düzenlenir (25). Dolaşımdaki en yüksek düzeylere gece saat 00:00-04:00 da ulaşılır (17). Leptin dolaşımında hem serbest hem de leptin bağlayıcı proteinlere bağlı olarak bulunur. Serbest/total leptin oranı açlık ve tokluk gibi fizyolojik durumlardan bağımsızdır. Fakat bağlayıcı proteinler ve serbest leptin arasında muhtemelen dinamik bir denge vardır ve bu durum metabolik olaylardan etkilenebilir. Zayıf kişilerde leptinin büyük kısmının bağlı, obezlerde ise serbest formda bulunduğu bildirilmiştir (26). Serebrospinal sıvıdaki leptin konsantrasyonu plazma leptin konsantrasyonuna göre VKİ ile uyumludur (27).

2.2.2. Leptinin Etki Mekanizması

Leptin nöropeptid Y (NPY) aracılığıyla etki etmektedir. Leptin ve insülin arkuat Nükleus'tan salgılanan çok kuvvetli bir iştah uyarıcısı olan NPY'yi baskılayarak gıda alımına engel olur. Böylece iştahın azalmasında, sempatik sinir sisteminin aktive olmasında ve enerji harcanmasında artışa neden olur. NPY enjeksiyonu ile oluşan hiperfajik etki leptin kullanımı ile azalmaktadır. (17).

Hipotalamustaki iştahı ve vücut ısısını düzenleyen diğer bir nöromediatör olan melanosit uyarıcı hormon (MSH) iştahı azaltarak etki gösterir. Leptin santral MSH seviyesini artırarak bir başka yoldan da iştahın azalması yönünde etki gösterir. Aynı zamanda paraventricüler nükleus'tan kortikotropin salgılatıcı (CRH) salınımını uyararak yine gıda alımına engel olur (17).

α -MSH, pro-opiomelanokortin (POMC) prekürsöründen oluşan bir moleküldür ve melanokortin reseptör ailesinin birçok üyesi için liganddır. Bu üyelerden en önemlileri primer olarak beyinde sentezlenen melanokortin 3 reseptörü (MC3R) ve melanokortin 4 reseptörü (MC4R) dır. Genetik olarak MC4R defektli farelerin obez olduğu ve bu reseptörün sentetik agonistinin verilmesi ile gıda alımının baskılandığının gösterilmesi, MC4R üzerinden sinyallerin gıda alımını ve yağ dokusundaki artışı sınırlandırdığını gösterilmiştir. MC3R'deki genetik eksiklik vücutta fazla yağ depolanmasına neden olsa da bu etki ılımlı bir etkidir ve artmış gıda alımı söz konusu değildir. POMC nöronları arkuat nükleusta nöropeptid-Y'ye oldukça yakın bulunurlar ve leptin tarafından regüle edilirler. Aynı zamanda paraventricüler nükleustan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınımını uyararak yine gıda alımına engel olur . Arkuat nükleustaki POMC nöronları aynı zamanda "Cocaine-Amphetamine-Regulated Transcript (CART) adında yeni tanımlanmış bir transmitter daha salgırlar. CART hem normal hem de açlıkla indüklenmiş beslenmeyi inhibe eder. CART ayrıca nöropeptid-Y'ye bağlı gelişen gıda alımını kompetitif olarak bloke eder. Tıpkı POMC mRNA'da olduğu gibi CART mRNA'nın da nükleus arkuatus'daki ekspresyonunun, leptin eksikliği veya leptin sinyalinde defekt olan farelerde (obez fareler) belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Enerji homeostazında arkuat nükleustaki nöronların aktiviteleri de farklıdır. Örneğin paraventricüler nükleus (PVN) lezyonları obezite ile sonuçlanırken, lateral hipotalamik alan (LHA) lezyonları düşük vücut kilosunu korumaya yönelik olarak anoreksi ile sonuçlanır. Böylece arkuat nükleustaki nöronlar leptin sinyallerini bu iki nörona ulaştırırken, iki nöron arasında koordinasyon da sağlanmış olmaktadır. Kilo kaybına yanıt olarak LHA nöronları uygun şekilde aktive edilir

ve beraberinde PVN nöronlarından anoreksijenik sinyal iletiminde azalma ile beraber gıda alımı da artırılır ve enerji harcanımı azaltılır. Böylece yağ depoları doldurularak kilo alımı sağlanmaya çalışılır. Tersine PVN nöronlarından artmış sinyal iletimi ile gıda alımı azalır (iştah kaybı), enerji harcanımı artar ve yağ depolarında azalma olur. Sonuçta leptin, beyinde kilo alımına neden olan anabolik sinyal iletimini inhibe, enerji harcanmasını arttıran katabolik sinyal iletimini aktive ederek fazla kilo alımına engel olur. Leptinden başka gastrointestinal sistemden de öğün hacmini ve sıklığını düzenlemek için beyine sinyaller gelir. Bunların bir kısmı direkt olarak gastrointestinal sistemin gerilmesi sonucu mekanik impulslarla gelirken, büyük çoğunluğu vagus sinirinin afferent dalları ile ulaşır. Vagusla ulaşan hormonal doyumluk sinyalinden ilk bulunanı ve en önemlisi kolesistokinindir. Leptin aynı zamanda kolesistokinin ile uyum içinde çalışmaktadır. Leptin kolesistokinine olan duyarlılığı da artırır ve böylece öğün hacmi azaltılmış olur. Nükleus Traktus Solitaryus (NTS), gastrointestinal sistemden gelen vagal afferent lifler ile ventral hipotalamus arasındaki başlıca iletişim ve integrasyon bölgesidir. Buradaki nöronlar aynı zamanda MC4R ve leptin reseptörlerini de eksprese ederler ve POMC nöronları da içerirler. Dolayısı ile NTS leptinin fonksiyonunda önemli bir merkezdir (22).

2.2.3. Leptin ve Termogenez

Leptinin enerji harcanmasında yaptığı en önemli etki termogenezisde artış sağlamasıdır. Bilindiği üzere alınan gıdalardaki enerjinin büyük bir kısmı metabolizma sırasında ısı olarak açığa çıkar ve bu fenomen termogenezis olarak adlandırılır. Tiroid hormonlarının termogenezisi artırarak enerji metabolizmasında düzenleyici rol oynadıkları bilinmektedir. Termogenezisde en önemli faktörler “uncoupling” proteinler (UCP)’dir. UCP’ler mitokondrinin iç membranında bulunurlar ve protonların gradientine engel olarak ATP sentezi yerine ısının açığa çıkmasını sağlarlar. Tiroid hormonları UCP2 ve UCP3 ekspresyonunu güçlü bir şekilde uyarırlar ve böylece daha fazla ısının oluşmasını (daha fazla enerji harcanmasını) sağlarlar. Leptin tiroid hormonlarının seviyesini ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonunu arttırarak daha fazla UCP seviyelerinin oluşmasını sağlar ve termogenezisi arttırır ve böylece obezite gelişiminin önlenmesi için iştahın azaltılması (enerji alımının azaltılması) yanında çok önemli bir etki daha göstererek enerji harcanması da arttırılmış olur (22).

2.2.4. Leptin ve Obezite

Leptin eksikliğinin obezite ile sonuçlandığı, günümüzde artık oldukça iyi bilinen ve kabul edilmiş bir gerçektir. Ob/ob farelerdeki “nonsense” bir mutasyon obezite, artmış gıda alımı (iştah) ve diyabet gelişmesi ile sonuçlanmaktadır ve aynı farelerde adipositlerden leptin sentez ve sekresyonunun bozuk ve yetersiz olduğu da saptanmıştır. Benzer şekilde leptine direnç gösteren db/db fareler de obezdirlir ve tıpkı ob/ob fareleri gibi bunlarda da leptin yeterli fonksiyon gösterememektedir. Obez insanlarda leptin geninde henüz farelerdeki gibi bir mutasyon saptanamasa da, serum leptin konsantrasyonları obezite göstergeleri olan VKİ ve vücut yağ kitlesi oranı ile pozitif bir korelasyon göstermektedir. Ob/ob farelere rekombinant leptin verilmesi ile gıda alımı (iştah), vücut kilosu, insülin ve glukoz konsantrasyonlarının azalması, oysa db/db farelere (leptin rezistansı) leptin verilmesi ile herhangi bir etkinin görülmemesi obezitede asıl sorunun leptin eksikliğinden çok leptin rezistansı olduğunu düşündürmektedir. Obez insanların büyük çoğunluğunda serum leptin konsantrasyonları yüksektir ve kilo verimi ile tekrar azalır. Ayrıca, serum leptin seviyelerinde obezler arasında cinse bağlı fark da vardır. Buna göre leptin ile vücut yağ kitlesi ve VKİ arasındaki pozitif korelasyon kadınlarda erkeklere oranla daha belirgindir ve yapılan ölçümler sonucunda kadınlarda leptin seviyelerinin erkeklere oranla daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca obez insanlardaki plazma leptin konsantrasyonları her ne kadar obez olmayanlara göre 5 kat kadar yüksek olsa da, serebral sıvıdaki leptin konsantrasyonlarının sadece çok az yüksek olması leptin rezistansını kolaylaştıran hız sınırlayıcı faktörün santral sinir sistemine leptin transportundaki defekt olduğunu göstermektedir. Leptin antiobezite etkisini başlıca enerji alımını azaltarak (iştahın azaltılarak daha az gıda alınması) ve enerji harcanımını artırarak (sempatik sinir sistemi aktivasyonu, termogenezis, artmış oksijen tüketimi) göstermektedir. Özetle leptin sadece vücut yağ depoları ile santral sinir sistemi arasında bir koordinatör gibi davranarak obezite gelişimini önleyen bir sigorta değil, yara iyileşmesi, hematopoez, üreme, termogenez, immün sistem, gastrointestinal fonksiyonların ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesi, kemik gelişimi gibi pek çok alanda da rolü olan multifonksiyonel bir hormondur (22).

2.2.5. Leptin ve Metabolizma

Leptinin metabolizma üzerine iyi bilinmeyen ve olasılıkla oldukça kompleks etkileri vardır. Az gıda alımı, hem yağ kitlesi hem yağsız kitlede kayba neden olur. Leptin ile tedavi ise, adipoz dokuda lipolizi arttırır, fakat yağsız dokuya etki belirgin değildir. Leptin, yağ asidi sentezinde hız sınırlayıcı enzim olan asetil Ko-A karboksilaz aktivitesini inhibe

ederek yağ asidi ve TG sentezini azaltıp lipid oksidasyonunu artırır. Yüksek doz leptin, pankreasın β hücrelerinde inhibitör etki göstermektedir (28). İnsanlarda düşük doz leptin verilmesinin, enerji harcanması ve dolaşımdaki tiroid hormonları üzerine ağırlık kaybının etkilerini tersine çevirdiği bildirilmiştir (29).

2.3. REZİSTİN

Rezistin son yıllarda keşfedilen, yağ hücresinden salgılanan bir hormondur. Rezistinin *in vivo* ve *in vitro* uygulanması ile insülin direnci oluşur. Obezite ve Tip 2 diyabet ile bağlantılı, periferik sinyal molekülü olan yeni bir polipeptid olarak tanınmaktadır (30-32). Memeli kan serumunda ölçülebilecek düzeyde bulunmuştur. Diyete bağlı obez farelerde, 8 hafta da rezistin düzeyi belirgin şekilde artmıştır. Obezite ve insülin direnci gelişmiş farelerde ob/ob ve db/db rezistin düzeyi yüksektir. Rezistin negatif feedback ile periferik etki ederek vücut yağ kitlesini düzenliyor olabilir (30).

Genetik ve diyete bağlı obezitede rezistin sekresyonu artmaktadır. Rezistin enjeksiyonları ile glukoz toleransı ve insülinin etkisinin bozulduğu görülür. Yine bu hücrelerde rezistin glukoz alımını ve insüline hassasiyeti azaltmaktadır. Yine ob/ob ve db/db farede TZD tedavisinden sonra rezistin azalması olduğu görülmüştür. Diyete bağlı obez fare modelinde rezistin antikorları verilmesi insülin direncini ve hiperglisemi düzelttiği ve eksojen insüline hassasiyeti artırdığı görülmüştür. Bu bilgiler dolaşımdaki rezistin artışının insüline direnç ve hiperglisemi ile yakın ilişkide olduğunu göstermektedir (30).

Rezistin farede en yüksek miktarda dişi gonadal yağ dokusunda ve erkek epidimal beyaz yağ dokusunda bulunur. Obezitenin derecesi ile yağ hücresi rezistin mRNA miktarı arasında korelasyon saptanmıştır (30).

2.3.1. Obezite ile İlişkisi

Rezistin olgun adipositlerden ziyade preadipositlerden eksprese edilip salgılanır. Adipozit diferansiyasyonunu engelleyici etkisi vardır (33). Serum rezistin düzeyleri obezitede yükselmiştir, ancak beden kitle indeksinden ziyade bel çevresi artışı ve visseral obeziteyle pozitif ilişki içindedir. Kadınlarda rezistin düzeyleri erkeklere göre daha yüksektir (34).

Rezistinin akut olarak uygulanması glukoz toleransını ve insülinin etkisini bozar (30,34). Kronik hiperrezistinemi de glukoz homeostazını bozmakta ve açlık hiperglisemisi,

glukoz intoleransı ve hepatik glukoz çıkışında artışa yol açmaktadır (35). Nitekim çeşitli PPAR γ (Peroksisom proliferatör activated reseptör) aktivatörlerinin hem in vitro deneylerde hem de db/db sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda rezistin ekspresyonunu belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (36,37). İki ayrı çalışmada da TNF- α 'nın rezistin ekspresyonu üzerine güçlü negatif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (36). Rezistin insan makrofajlarında da eksprese edildiğinin gösterilmiş olması nedeniyle inflamatuvar durumlarla ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Rezistin damar duvarında VCAM-1(Vascular cell adhesion molecule-1), ICAM-1 (İntercellular adhesion molecule-1), MCP-1 (Monocyte chemotactic protein-1) ve endotelin-1 gibi adezyon moleküllerinin üretimini arttırdığından dolayı vasküler endotel hücrelerinde direkt proinflamatuvar etkiye sahip olduğu ileri sürülmektedir (38).

Kemirgen çalışmaları, rezistinin hepatik ve iskelet kası hücrelerindeki insülin aktivitesinin bozulmasında fizyolojik rolü olduğunu göstermektedir. İnvivo çalışmalarda, rezistinin transgenik overekspresyonunun, hepatik glukoz üretimini artırarak insülin direnci sağladığını göstermektedir (34). Yüksek yağlı gıdalarla beslenme, hiperrezistinemi ve hepatik insülin rezistansına sebep olmaktadır. İlâveten, bu farelerin bir rezistin oligonükleotidi ile tedavi edilmesi sonucu hepatik insülin rezistansı düzelmektedir (39). Bu çalışma özellikle rezistinin hepatik etkilerinin, periferik etkilerinden daha önemli olduğunu göstermektedir. Juvenil obezitede, insülin direnci markırları olarak rezistin ölçümleri, iki farklı grupta yapılmıştır. Zayıf ve şişman çocuklarda yapılan rezistin ölçümlerinde, iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (40). Fakat, Pagano ve arkadaşları (41), rezistin konsantrasyonlarının, adipozite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Son çalışmalar, adipositlerin ve iskelet kaslarının rezistinin ana hedef hücreleri olduğunu göstermektedir. Her ne kadar, iskelet kaslarından artmış yağ asidi mobilizasyonunun, insülin rezistansı ve lipotoksisite yaptığı bilinse de, rezistinin bu mobilizasyon üzerine etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Palanivel ve arkadaşları (42) tarafından yapılan bir çalışmada rezistinin, iskelet kasında, yağ asidi alımı ve metabolizmasını, cAMP ile aktiflenen protein kinazı hedefleyerek yavaşlattığı görülmektedir. Rezistin, hem doğrudan karaciğer hücresine etki ederek hem de iskelet kası hücresinden serbest yağ asidi oluşumunu artırarak insülin direnci oluşturabilmektedir.

2.4. ADİPONEKTİN

1996 yılında farklı gruplar tarafından bulunan ve bu nedenle de farklı adlandırılan adiponektinin diğer sinonimleri şunlardır: “adipose most abundant gene transcript 1 (apM1)”, “adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30)”, “adipoQ” ve “gelatin binding protein of 28 kDa (GBP28)” (43,44). Adiponektin geni AMP1 (lokalisasyonu 3q27) adipoz dokuda eksprese edilir. Adiponektin glukoz ve lipit metabolizmasında rol oynayan, yağ dokusundan sekrete edilen 244 aminoasitten oluşan protein yapıda bir moleküldür (45). Adiponektin molekülü, heksamer şeklinde (180 kDa’lık düşük molekül ağırlıklı) ve multimer şeklinde (400-600 kDa’lık yüksek molekül ağırlıklı) olmak üzere iki major formdan oluşur (46). Adiponektin plazmada diğer hormonlara ve sitokinlere göre oldukça yüksek konsantrasyonda bulunur. Toplam plazma proteinlerinin %0.01’ini oluşturur (dolaşımdaki konsantrasyonu 0.5 - 30 µg/ml) (45,47).

İki adet adiponektin reseptörü tanımlanmıştır. Adipo R1 globüler yapıdaki adiponektin için olan reseptör formudur ve iskelet kasında eksprese edildiği tespit edilmiştir. Adipo R2 ise tam zincir adiponektin için olan reseptör formudur ve esas olarak karaciğerden eksprese edilmektedir. Adiponektin reseptörlerinin fizyolojik rolleri ve sinyal transdüksiyon yolları henüz tam olarak tanımlanamamıştır (45).

2.4.1. Etki Mekanizması ve Obezite ile İlişkisi

Adiponektin lipid sentezini ve karaciğerden glukoz salınımını azaltır, kan glukoz ve SYA düzeylerinin düşmesine neden olur. Ayrıca kasta TG üretimini azaltırken yağ oksidasyonu ve enerji harcanmasını artırır. Adiponektinin sentez ve sekresyonu aşırı kalori alımında, örneğin leptin yetmezliğinde azalır (45,48). Yapılan çalışmalar adiponektinin insülin duyarlılığını ve glukoz toleransını arttırdığını göstermiştir. Normal adipositler insülin sensitize edici hormon ve sitokinleri sekrete ederler. Yüksek yağ içeren diyetin indüklediği hipetrofiye olmuş adipositler insülin sensitize edici hormonların sekresyonunu azaltırken, insülin direncine neden olan hormon ve sitokinlerin sentezini arttırmırlar (45).

Obezitede diğer adipositokinlerin seviyeleri obeziteyle orantılı olarak artar. Buna karşılık, adiponektin sadece adipoz dokudan sekrete edildiği halde, diğer çoğu adipositokinlerin tersine, paradoksal biçimde obez bireylerde zayıf kontrollerinden daha düşük seviyededir (49). Adiponektin üretimi adipogenezis boyunca aktiflenmiş olmasına rağmen obezite gelişimi boyunca üretimi üzerinde bir feed-back inhibisyon ortaya

çıkılmaktadır. Örneğin, TNF- α 'nın adiponektin sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir (50). Bu nedenle TNF- α ve obez durumlarda üretimleri artmış diğer bazı adipositokinler, adiponektinin azalmış seviyelerinden sorumlu olabilirler. Obezite çoğu zaman insülin direnci ile birlikte ve insülinin serum adiponektin düzeylerini azalttığı ortaya konulmuştur (51). Obezitede kilo kaybı ile gen ekspresyonu ile paralel olmaksızın serum adiponektin düzeyi artar. Metabolik sendromu olan obez hastalarda, metabolik sendromu olmayan obezlere göre serum adiponektin düzeyi düşük bulunmakla beraber, her iki grupta kilo kaybı süresince adiponektin düzeyinde artış görülmüştür (52). Tip 2 diyabetik hastalarda plazma adiponektin düzeyinin düşük bulunması, insülin resistansı ve hiperinsülinemi ile ilişkisini göstermektedir (45).

Adiponektinin obezite, insülin resistansı ve Tip 2 diyabette ekspresyonu azalır, kilo alımı ve visseral obezite ile de plazma konsantrasyonu ters orantılıdır. Arita ve arkadaşlarının (53), yaptığı bir çalışmada obez hastalarda 3,7 $\mu\text{g/ml}$ olan adiponektin seviyesi, obez olmayanlarda 8.9 $\mu\text{g/ml}$ olarak bulunmuştur. Çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada, aynı şekilde visseral yağlanma ile plazma adiponektin düzeyinde azalma tespit edilmiştir (43). Adiponektinin plazma düzeyi bayanlarda erkeklere göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu da kadınlardaki visseral yağ dokusunun erkeklerden daha az olmasından kaynaklanmaktadır. Yapılan son çalışmalara göre plazma adiponektin düzeyini daha çok visseral yağ dokusu belirlemektedir (47). İnsülin direnci, dislipidemi ve ateroskleroz ile daha yakın ilişkili olan visseral obezitede adiponektin seviyesi düşük iken, visseral yağ dokusu artışı izlenmeyen obezitede adiponektin seviyesi normaldir (54).

Adiponektin antiaterojenik, antiinflamatuvar ve antidiyabetik rol oynar, KVH (kardiyovasküler hastalık) ve metabolik sendromda serum düzeyi azalır (43,47). Adiponektin düzeyi kardiyovasküler risk faktörleri, kan basıncı, VKİ, vücut yağ yüzdesi, açlık insülin konsantrasyonu, LDL kolesterol ve TG düzeyi ile ters, HDL kolesterol ile doğru orantılıdır (47,48) . Obezitede, artmış serum CRP düzeylerinin adiponektin seviyesi ile ters orantılı olması, adiponektin ve koroner arter hastalığı arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (55).

Artmış adiposit doku, proinflamatuvar sitokin olan TNF- α 'nın salınımı arttırırken, adiponektin düzeylerinin düşmesine sebep olur. Adiponektin, NF-KB adlı nükleer transkripsiyon faktörünün stimülasyonunda antagonist olarak etki eder. TNF- α aracılıklı NF-KB indüksiyonu sonucu oksidatif stres, özellikle de LDL oksidasyonu ve dislipidemi indüklenir. Adiponektin, NF-KB'nin TNF- α tarafından aktivasyonunu inhibe ederek endotel üzerindeki inflamatuvar etkisini baskılar, böylece koroner arter hastalığında serum

adiponektin düzeyi düşer. Adiponektin proinflamasyondan sorumlu endotelial hücrelerin fonksiyonunu cAMP - PKA ve NF-KB sinyali yoluyla düzenler (45,54).

Adiponektin karaciğere yağ asidi transportunda görev alan, karaciğerde yağ asidi oksidasyonu ve hepatik TG ihtivasında azalmaya yol açan CD36, Açıl KoA oksidaz, 5' AMP aktive protein kinaz, peroksisome proliferator activated receptor gama (PPAR- γ) gibi proteinlerin artmasına yol açmaktadır (45). Globüler adiponektin rat hepatositinde adenozin monofosfat kinaz (AMPK) enzimini aktive ederek karaciğerde ve kasta peroksisome proliferator activated receptor alpha (PPAR-alfa) düzeylerini artırır. PPAR-alfa ise yağ asitleri oksidan enzimlerini artırarak TG içeriğini azaltır (56).

Adiponektin seviyesi ile insülin rezistansı arasındaki bağlantı TZD tedavisinden elde edilen bilgilerle çok daha iyi teyit edilmiştir. Transkripsiyon faktörlerini aktive eden bir ligand olan PPAR- γ 'nın, çeşitli adiposit genlerinin ve adiposit diferansiyasyonunun ileri gelen regülatörü olduğu düşünülür. TZD'lar; PPAR- γ spesifik sentetik aktivatörüdür, Tip 2 diyabetlilerde ve insülin rezistansı olan hayvan modellerinde insülin duyarlılığını artırmaktadır. İnsülin rezistansı olan insanlarda ve Tip 2 diyabetik hastalarda TZD tedavisiyle, plazma adiponektin konsantrasyonu artmıştır (57). Wagner ve arkadaşları (58) yaptıkları çalışmada normal bireylerde yalnızca 14 günlük rosiglitason tedavisi sonrası adiponektin seviyesinde artış olduğunu rapor etmişlerdir. Bir başka çalışmada yalnızca kilosu artmış kişilerde rosiglitason tedavisi sonrası plazma adiponektin seviyesinde artış gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar plazma adiponektin seviyesi ile vücut ağırlığı arasında bildirilen negatif korelasyon ile çelişkili gözükabilir. Fakat, rosiglitason bu artıştan sorumlu olabilir (58).

2.5. FORSKOLİN

Forskolin, Coleus Forscolii (CF) bitkisinin köklerinden elde edilen bir bitki ekstresidir. Diğer çeşitlerinin tespit edilmesinden sonra labdane diterpene olarak tanımlanmıştır. Anavatanı Hindistan olup Burma, Tayland gibi subtropical bölgelerde de yetişmektedir (59). Hindistanda uzun yıllardır alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Forskolinin tedavi edici özellikleri ana kaynağı olan CF'nin modern tıptaki önemini ortaya çıkarmaktadır (60).

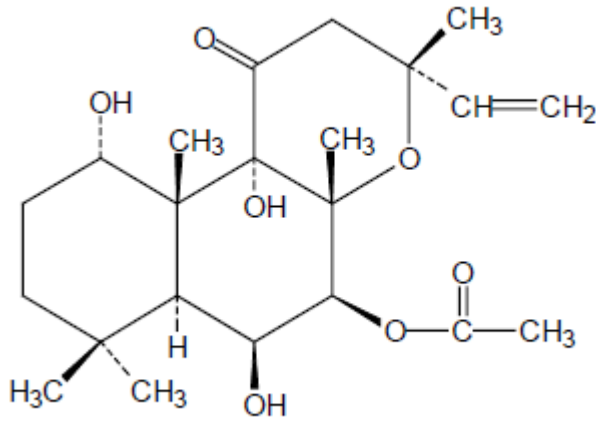


Şekil 1: Forskolin bitkisi (<http://www.sssbiotic.com/product/ColeusForskolii.asp>)

Coleus'un 150 tane alt tipi mevcuttur. Coleus alt tiplerinden olan *C.forscohlii*, *amboinicus*, *blumei*, *malabaricus* ve *scutellaroides* dizanteri ve sindirim sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılmıştır. Geleneksel olarak kalp hastalıkları, barsak spazmı, astım ve bronşit gibi solunum yolları hastalıkları, uykusuzluk, konvülzyon, barsak hastalıkları, yanık, kabızlık, epilepsi ve anjina tedavisinde kullanılmaktadır. Hardal ile birleştirilerek egzema ve cilt enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. CF, esensiyel yağ içeriği ve keskin kokusundan dolayı baharat olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, hem tatlandırıcı hem de antimikrobiyal olduğu için gıda katkı maddesi olarak kullanılmaktadır (60).

2.5.1. Forskolinin Yapısı ve Kimyasal özellikleri

Forskolinin kimyasal yapısı Şekil-1' de verilmiştir.



Şekil 2: Forskolinin kimyasal formülü; 7-beta-acetoxy-8,13-epoxy-1- alpha, 6-beta, 9-alpha-trihydroxylabd-14-en-11-one (61).

Molekül formülü: C₂₂H₃₄O₇

Molekül ağırlığı : 410.5 g/mol

Forskolin memeli membran adenilat siklaz (AC) izoformlarına bağlanarak aktive eder. Adenilat siklaz izoformları 9 tane olup dokulardan farklı şekilde eksprese edilmektedir. Bunlardan ilk 8 tanesi forskolin tarafından aktive edilmektedir. Forskolinin 8 tane analogunun AC 1,2 ve 5 üzerindeki etkisi araştırılmış ve forskolinin AC 1' e yüksek affinite gösterdiği tespit edilmiştir (61). Forskolin C₁'de OH grubu bulunmadığı takdirde AC'ı aktive etmez. Çünkü C₁' deki OH grubu AC'ın C₁ katalitik subünitesindeki H grubu ile birleşir (62).

1980 yılında yapılan çalışmalarda forskolinin sadece Coleus Forscolii bitkisinde bulunduğu ve diğer alt tiplerinde bulunmadığı tespit edilmiştir. 6-deoksi- deasetil-7-metil amino karbon forskolinin (HLI 568) potansiyel bir antiglokoma ajanı , 6-3-dimetil aminopropil forskolin hidrokloridin (NLH- 477) ise potansiyel bir kardiyotonik olduğu tespit edilmiştir. Forskolinin alt tiplerinin tanımlanması için çalışmalar halen devam etmektedir (60).

2.5.2. Etki Mekanizması

Forskolin ilk olarak 1980'li yılların başında vazodilatör etkisinden dolayı kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde denenmiş ve adenilat siklaz aktivitesini artırdığı

görülmüştür. Forskolin, cAMP stimülasyonu ile hormon duyarlı lipaz aktivasyonunu ve böylece TG depolarını mobilize ederek SYA salınımını sağlamaktadır. Forskolinden önce α ve β adrenerjik bazı ajanlar (efedrin gibi) kilo kaybı için kullanılmış olup, forskolinin bu ajanlardan önemli bir farkı adrenerjik reseptörlerle ($\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$) etkileşime girmemesidir. Böylece, forskolinin sempatomimetik ajan olmadığı ve vazodilatör etkisinden dolayı kan basıncını azalttığı görülmüştür. Adrenerjik ajan olmadığı için, adenilat siklaz aktivasyonu ve cAMP birikimi ile lipolitik etki yapar. Dolayısıyla lipolitik etkisinde azalma olmaz ve uzun süre kullanılabilir (59).

GnRH hipotalamusdan salgılanmakta olup, ön hipofizden pulsatil olarak FSH ve LH salınımını sağlar. LH Leyding hücrelerinde testesteron üretimi ve salınımını kontrol ederken, FSH spermatogenezi kontrol eder. LH Leyding hücrelerindeki etkisini cAMP üzerinden yapar. Dolayısı ile, forskolin aracılıklı cAMP artışı sonucu LH etkisi güçlenir ve böylece testesteron salınımı ve yağsız vücut kitlesinde artış sağlanır. Forskolin, adipoz dokudan yağ salınımını artırarak termogenez ve bazal metabolik hızda artış sağlar (59).

Forskolin; egzema, astma, psöriasis, kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon tedavisinde kullanılmıştır. Bu hastalıkların ortaya çıkmasında intraselüler cAMP düzeyinin düşük olmasının önemli bir faktör olduğu bilinmektedir (60).

Forskolin cAMP üzerinden lipolizi sağlarken, aynı zamanda troid hormon üretimini ve salınımını artırarak yağ depolanmasını engellemektedir (63). Forskolin cAMP üzerinden bazofil ve mast hücrelerinin degranülasyonunu ve histamin salınımını engellemektedir. Ayrıca intraoküler basıncı azaltır ve platelet agregasyonunu inhibe eder (60).

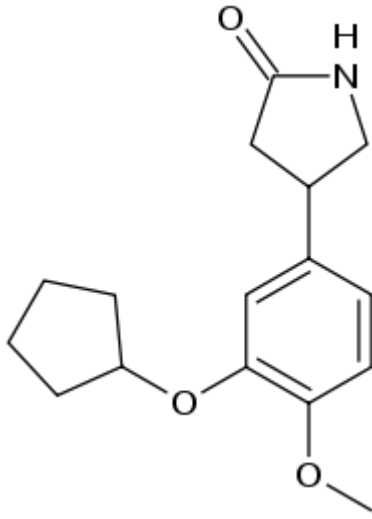
2.5.3. Yan Etkileri

Yapılan çalışmalarda Forskolin ekstresinin oral kullanımı ile önemli bir klinik yan etkiye rastlanmamıştır (64). Mide asit salınımını artırdığı için mide ülseri olan hastaların kullanımını önerilmemektedir (60).

2.6. ROLİPRAM

Rolipram yaygın olarak kullanılan nonselektif PDE Tip 4 inhibitörüdür. Fosfodiesterazlar (PDE) cAMP'nin hidrolizini katalize ederek hücre içi konsantrasyonunu kontrol ederler. Rolipram fosfodiesterazı inhibe ederek bu enzimin cAMP'ı 5'AMP'ye dönüştürmesini engeller. Böylece hücre içi cAMP yüksek kalır ve bunun sonucu HDL aktivasyonu gerçekleşir. PDE4A, PDE4B, PDE4C ve PDE4D olmak üzere dört ayrı PDE

tespit edilmiştir. Rolipram tüm PDE Tip 4 subtiplerini inhibe etmekle beraber, diğer PDE'ler, enzimler ve nörotransmitterler üzerinde etkinliği yoktur. Hepsinin düşük K_m , Ca^{+2} duyarsızlığı ve substrat olarak cAMP özgülüğü vardır. Rolipramın absorbansı ve biyoyararlanımı iyidir, sıçanlara oral veya subkutanöz uygulandığında iyi absorbe edilmekte olup serum yarılanma ömrü 1 saattir. PDE Tip 4 izozimlerinin yaygın olarak bulunması inhibitörlerinin geliştirilmesi için potansiyel bir fırsattır (65). Rolipramın yapısı Şekil-3'de verilmiştir.



Şekil 3: Rolipramın kimyasal formülü; 4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl)pyrrolidin-2-one

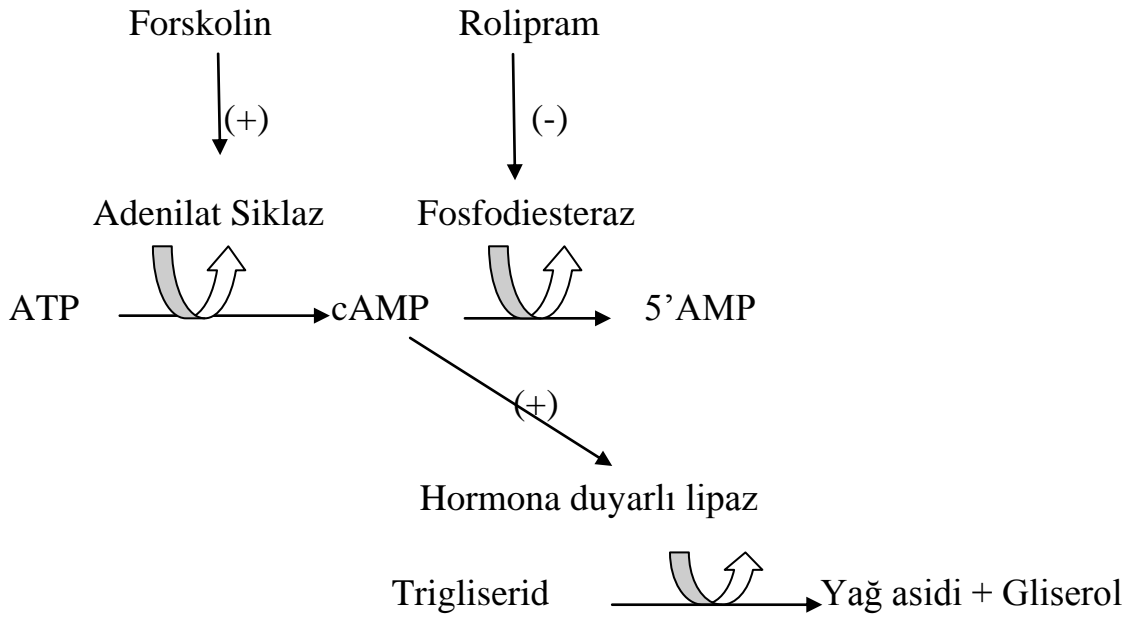
Molekül formülü: $C_{16}H_{21}NO_3$

Molekül ağırlığı : 275.347 g/mol

Rolipram da diğer PDE Tip 4 inhibitörleri gibi antiinflamatuvar etkinliğe sahiptir. 5-lipooksijenaz aktivitesini inhibe etmeden araşidonik asidin aracılık ettiği inflamasyonu baskıladığı ve mast hücrelerinden histamin salınımını engellediği bilinmektedir. Rolipraminin antiinflamatuvar etkinliğinde β -adrenoreseptörlerin indüklediği adenilat siklaz aktivitesi önemlidir. β -blokaj araşidonik asidin indüklediği inflamasyonu inhibe eder (66).

Son yapılan çalışmalar rolipramın antipsikotik etkilerinin olduğunu ve geçerli antidepressanlara alternatif olabileceğini göstermektedir. Alzheimer, Parkinson gibi hastalıkların tedavisinde ve omurilik akson hasarının rejenerasyonunda etkinliği bilinmektedir. İnflamatuvar sitokinlerin ve reaktif oksijen radikallerinin üretimini engellediği kaydedilmiştir (67).

Forskolin ve rolipraminin cAMP aracılığı ile HDL üzerindeki etkileri Şekil-4' de şematize edilmiştir (64,68).



Şekil 4: Forskolin ve rolipramın HDL üzerindeki etkileri

Obezitenin inflamatuvar bir durum olduğunun farkına varılması ile obezitenin tedavisinde inflamasyonu hedef alan farmakolojik stratejilerin geliştirilmesi yönünde yeni bir bakış açısı oluşmuştur. Obezite ile yağ dokusu makrofajlarla infiltre olmakta ve bu da inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına ve insülin resistansının gelişmesine katkıda bulunmaktadır. PDE4 inhibitörleri hem invivo hem de invitro antiinflamatuvar etkinlik göstermekle beraber, bazıları da inflamatuvar sürecin düzenlenmesinde rol oynamaktadırlar (68). Zhang ve ark. (68) yaptıkları çalışmada, normal ve yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde nonselektif PDE4 inhibitörü olan rolipramla lipoliz hızının arttığını bulmuşlardır.

2.7. SİKLİK AMP (cAMP)

Hormonlar, hedef hücrelerde bulunan spesifik reseptörlerine bağlanarak ikinci haberciler üzerinden etki ederler. Hücrelerde bulunan ikinci haberci sistemler şunlardır (69) ;

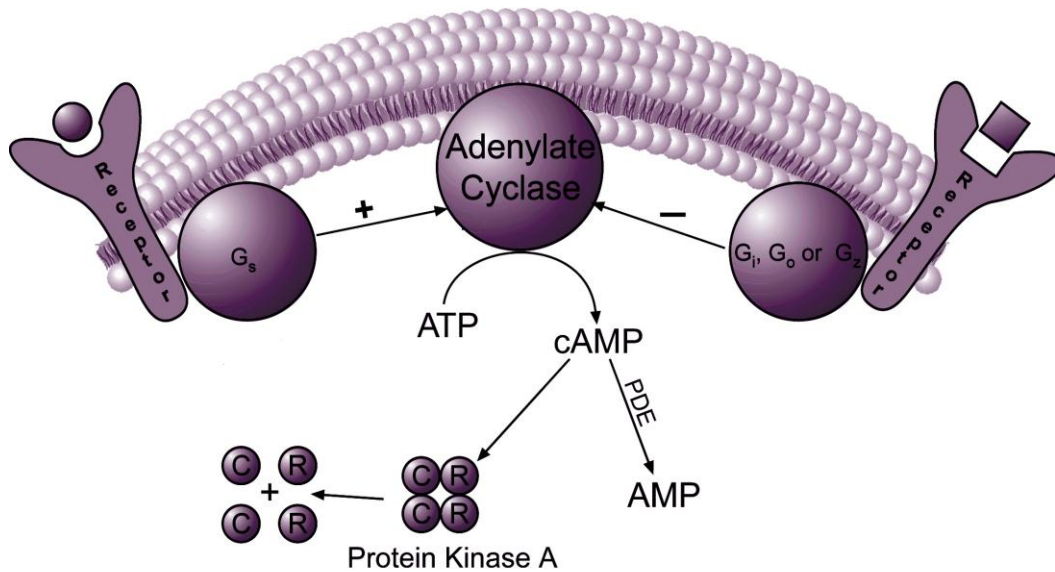
- 1- Siklik AMP (cAMP)
- 2- Siklik GMP (cGMP)
- 3- İnositol trifosfat (IP3)

4- Tirozin kinazlar

5- NO

6- Ca⁺²

Hormonun reseptörüne bağlanması sonucu hücre içi enzim sistemi aktifleşir ve ikinci haberci sistem devreye girer. Böylece, çeşitli fizyolojik cevaplar meydana gelir. Siklik AMP, küçük bir döngüsel monofosfattır ve uyarılan adenilat siklaz enzimi ile ATP'den sentezlenir. Hormonların spesifik reseptörüne bağlanmasıyla reseptör, bir G proteinine bağlanır. G proteinleri membranın integral bileşenleri olmayıp, kovalent bağlı lipidler aracılığı ile membranın sitozolik yüzeyine bağlı bulunmaktadır (69). Eğer G proteini adenil siklaz - cAMP sistemini uyarırsa, buna G_s-proteini denir. G_s-proteini ile uyarılan adenil siklaz Mg⁺² varlığında ATP'den cAMP sentezini sağlar. Oluşan cAMP, cAMP-bağımlı protein kinazı (protein kinaz A, PKA) aktive eder. Protein kinaz A hedef hücreye özgü bazı enzimleri fosfatlamak suretiyle, onları inaktif veya aktif hale getirir (70).



Şekil 5: İkinci haberci olarak adenilat siklaz-cAMP sistemi.

([http:// www.merck-chemicals.com/life-science-research/adenylate-cyclase-inhibitors](http://www.merck-chemicals.com/life-science-research/adenylate-cyclase-inhibitors))

R: Regülatuar alt ünite C: Katalitik alt ünite

Eğer bir hormonun reseptörlerine bağlanması inhibitör bir G proteinini (G_i proteini) aktiveleştirirse o zaman adenilat siklaz inhibe olur ve cAMP sentezi azalır. Böylece, reseptörün stimülatör veya inhibitör G proteinine bağlanmasıyla cAMP düzeyi artırılır ve

azaltılır (70,71). Protein kinaz A molekülleri iki katalitik alt-birim ve iki düzenleyici alt-birimden oluşan tetramerik enzimlerdir. Bu alt birimler birbirine kenetlenmiş durumda iken enzim inaktiftir. Siklik AMP düzenleyici alt birim ile bağlanma özelliğindedir. Böyle bir bağlanma olduğunda düzenleyici alt birimler molekülden koparlar ve enzim (katalitik alt-birim) aktifleşir. Siklik AMP aracılığı ile oluşan uyarının etkisinin farklı hedef hücrelerde değişik olmasında, çeşitli hücrelerde protein kinazların aktive ettiği enzimlerin farklı olması rol oynar. Örneğin; adrenalin etkisi altında oluşan cAMP ve onun aktive ettiği protein kinaz A, karaciğer hücresinde inaktif fosforilazı aktif duruma dönüştürdüğü halde, yağ dokusu hücresinde inaktif lipazı aktif hale dönüştürür . Bazı dokularda çok sayıda hormon cAMP konsantrasyonunu etkilemektedir. Yağ dokusunda epinefrin, glukagon, ACTH, TSH, MSH ve ADH adenilat siklazı aktive ederler. Birbirlerinden bağımsız olarak etki gösteren uyarılardan birine ait reseptörlerin hasar görmesi halinde diğer uyarıların etkileri devam eder (69). Siklik AMP aracılığı ile oluşan biyolojik cevaplarda, membrandaki reseptörün aktivasyonundan, protein kinaz A'nın aktivasyonuna kadar olan basamaklar ortaktır; fakat membrandaki reseptörlerin türü değişiktir (71).

Adenilat siklaz - cAMP sistemi bir negatif feedback mekanizmayla kontrol edilir. Adenilat siklazın hormon tarafından aktiflenmesi, membrandaki Ca^{+2} kanallarının fosforilasyonuna neden olarak Ca^{+2} 'un dışarıdan hücre içine girişini arttırır. Ca^{+2} , kalmodulin ile birleşerek onu aktive eder. Aktiflenmiş kalmodulin sitoplazmada fosfodiesteraz etkinliğini arttırarak cAMP düzeyini düşürür (71). cAMP'nin etkisi iki şekilde sona erer; birincisinde, cAMP fosfodiesteraz tarafından yıkılmakta, ikincisinde PKA enzimleri ile fosforillenen proteinler, fosfoprotein fosfotazlar ile defosforillenmektedir (69,71).

2.8. SIKLIK GMP (cGMP)

Efektör molekül uyarısı sonucu aktifleşen guanilat siklaz, hücre içinde Mg^{+2} iyonları varlığında GTP molekülünden guanozin 3',5' siklik monofosfat (siklik GMP) oluşumunu sağlar. Guanilat siklaz hem hücre membranında hem de sitoplazmada bulunan bir enzimdir (71).

cGMP etkilerinin çoğunu, cGMP bağımlı protein kinaz (protein kinaz G, PKG) aracılığı ile göstermektedir. Tek bir polipeptid zinciri üzerinde katalitik ve düzenleyici bölgeleri taşıyan PKG enzimine bağlanan cGMP, inhibisyon yapan düzenleyici bölgenin substrat bağlama bölgesinden uzaklaşmasını sağlar. Protein kinaz G, protein kinaz A ile benzerlik göstermektedir. Aktif PKG, substratlarında serin ve/veya treonin amino asitlerine ait

hidroksil gruplarını fosforillemektedir. Atriyal natriüretik faktör (ANF), böbrekte guanilat siklazı aktive ederek etki eder (69). ANF'ler böbreği Na^+ ve su atılımını artırması için uyarırlar ve kan damarlarının düz kaslarını gevşetirler. Bu iki etki kan basıncının düşmesini sağlar (72). E.coli endotoksini barsak epitel hücrelerinde reseptör guanilat siklazı aktive ederek su geri emiliminin azalmasına ve diyareye neden olur. Guanilat siklaz, NO (nitrik oksit) tarafından da stimüle olmaktadır. Polar olmayan bir molekül olan NO sentezlendiği damar endotel hücrelerinden kolaylıkla difüze olmakta ve kalp kası ile damar düz kas hücrelerinde sitozolik guanilat siklazın hem yapısına bağlanarak enzimi aktifleştirmekte ve cGMP konsantrasyonunu artırmaktadır (69).

cGMP, Ca^{+2} iyonlarının sitozolden hücre dışına aktif taşıma mekanizmaları ile taşınmasını uyarmaktadır. Protein kinaz G miyozin hafif zinciri gibi bazı proteinlerin fosforillenmelerini sağlayarak düz kasların gevşemesine ve vazodilatasyona neden olur. cGMP, trombosit agregasyonu ve görme olayında da etkili bir ikinci habercidir (69).

2.9. SERBEST YAĞ ASİTLERİ

Yağ asitleri, polar bir karboksil grup bağlanmış ve nonpolar bir hidrokarbon zinciri içeren amfipatik bileşiklerdir. Yağ asitleri doğal membranların çok önemli yapısal elemanları olup membranların büyük parçasını oluştururlar. Doymuş ve doymamış yağ asitlerinin her ikisi de fosfolipit moleküllerinin yapısında bulunurlar. Büyük yağ asitleri fosfolipit veya kolesterol esteri yapımında kullanıldığı halde küçük yağ asitleri (esterleşmemiş serbest) membran yapısında bulunurlar. Membran yapısında %3-10 arasında serbest yağ asiti bulunur (73, 74).

Yağ asitlerindeki çift bağların stereoizomerik konfigürasyonu, pozisyonu ve doymamışlığın derecesi yağ asit oksidasyonunun oranını etkileyebilir. Uzun zincirli yağ asitleri daha yavaş okside olurken doymamış yağ asitleri de doymuş yağ asitlerinden daha hızlı okside olurlar. Doymuş yağ asitlerinin oksidasyonu karbon zinciri uzunluğundaki artışa paralel olarak azalır (75).

Yağ asitlerinin metabolik enerji kaynağı ve hücre homeostazisinde önemli rol aldığı, insan immun sistemini etkilediği ve bazılarının antimikrobiyal (araşidonik asit türevleri) ve antikanser (konjuge linoleik asit) aktive gösterdiği savunulmaktadır (73, 74, 76).

Doğal yağlarda bulunan yağ asitleri genelde düz zincir türevleri olup doymuş (saturated fatty acids) ve doymamış (unsaturated fatty acids) yağ asitleri olmak üzere 2 şekilde sınıflandırılır (77).

Karbon-karbon atomları arasında tek bir kovalent bağdan (-C-C-) oluşan ve oda sıcaklığında genelde katı olan yağ asitleri doymuş yağ asitleri olarak adlandırılırlar. Bu yağ asitlerince zengin olan yağlara da doymuş yağlar denir. Laurik asit (C12:0), miristik asit (C14:0), palmitik asit (C16:0), stearik asit (C18:0), araşidik asit (C20:0) ve behenik asit (C22:0) bitkisel yağlarda bulunan en önemli doymuş yağ asitleridirler. Özellikle palmitik ve stearik asit bitkisel yağlarda bulunan en yaygın doymuş yağ asitleridirler. Doymuş yağ asitleri insan vücudunda sentez edilirler; hiç yağ yenilmese bile bu tip yağ asitleri karbonhidrat metabolizması sonucu oluşan moleküllerden sentezlenebilirler (77). Yapılan çalışmalar doymuş yağ asitlerinin kan lipit düzeyleri üzerine farklı etkileri olduğunu göstermektedir. Doymuş yağ asitleri koroner arter hastalıkları için risk faktörüdürler. Diyetle doymuş yağ asitlerinin fazlalığı ve doymamış yağ asitlerinin azlığı yüksek kan kolesterol düzeyine neden olmaktadır. Özellikle doymuş yağ asitlerinden 12-16 karbon atomlu olanlar LDL ve total kolesterolü artırma eğilimindedirler. Kırmızı etin fazla tüketimi ve günlük doymuş yağ tüketiminin fazla olması doymuş yağ asitlerinin diyetteki ana kaynağıdır. Bütün uzun zincirli yağ asitleri (12C,14C,16C,18C) orta (8C,10C) ve kısa zincirli yağ asitlerine göre total, LDL ve HDL kolesterol konsantrasyonunu daha fazla artırmaktadırlar. Bununla birlikte doymuş yağ asitlerinden stearik asitin diğer doymuş yağ asitlerinin aksine (palmitik, myristic) plazma kolesterol düzeylerini azalttığı ifade edilmektedir (74,78,79).

Karbon zinciri üzerinde çeşitli konumlarda, karbon- karbon arasında bir veya daha fazla kovalent çift bağ içeren yağ asitleri doymamış yağ asitleri olarak isimlendirilirler .Bu yağ asitlerince zengin olan yağlara da doymamış yağlar denir. Yapılarındaki çift bağlar nedeniyle, doymamış yağ asitleri doymuş yağ asitlerine göre daha reaktiftirler. Bu reaktivite yağ asidi zincirindeki çift bağ sayısına göre artmaktadır. Doymamış yağ asitleri oda sıcaklığında sıvı haldedirler ve büyük çoğunluğu bitkisel kaynaklıdır (77). Doymamış yağ asitleri antiaritmik ajan gibi hareket edip, kardiyovasküler hastalık riskini azaltırlar. Diyetle doymuş yağ asitlerinin yerine linoleik asitten zengin bitki yağlarının geçmesi kolesterol düşüklüğüne yol açmaktadır. n-6 poliansature yağ asidinin kardiyovasküler rahatsızlıkları baskıladığı, lipid profilini düzenlediği ve insulin duyarlılığının gelişmesini azalttığı bildirilmektedir. Oleik asitten zengin, zeytin yağı ile beslenen Akdeniz popülasyonunda kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranı oldukça düşüktür (78, 79).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. MATERYAL

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

Deneysel çalışma projesi ile ilgili Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden (06.04.2010 tarih ve 2010-038 sayılı) etik kurul izni alındı. BAP (Bilimsel Araştırma Projeleri, Proje No: 10102026) tarafından maddi desteğin sağlanmasını takiben çalışmaya başlandı. Bu çalışma, 250-300 gram ağırlığında toplam 50 adet Wistar cinsi dişi rat üzerinde gerçekleştirildi. Ratlar, Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edildi. Çalışma süresince ratlar, diüurnal ışık şartlarını (12 saat sürekli aydınlık, 12 saat sürekli karanlık) sağlayan bir ortamda tutuldu. Haftalık olarak ağırlıkları tartılarak kaydedildi. Deneysel periyodun başında ratlar, bir hafta standart pelletle beslendi.

Sonrasında ratlar 5 gruba ayrıldı.

Grup 1 Normal Diyet (Kontrol Grubu)

Grup 2 Yağlı Diyet (Obez Kontrol Grubu)

Grup 3 Yağlı Diyet + Forskolin

Grup 4 Yağlı Diyet + Rolipram

Grup 5 Yağlı Diyet + Forskolin + Rolipram

10 hafta boyunca grup 1 kontrol grubuna standart pellet diyeti, diğer gruplara ise yüksek yağlı diyet verildi. Yüksek yağlı diyetde toplam enerjinin ~% 60'ı yağdan kaynaklanmaktadır. Normal pelletin bileşimi % 24 protein, % 3,62 yağ, % 7 selüloz, % 10 kül ve % 12 su şeklindedir. Deney süresince gruplar ayrı kafeslerde tutularak, gruba uygun diyetleri ve suyla ad libitum şeklinde beslendiler. Çalışmanın son 2 haftalık kısmında orogastrik olarak gavajla son üç gruba ilaç verildi.

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

Grup 4 rolipram (0,1mg/kg/gün)

Grup 5 forskolin (%10'luk CF ekstresinden 5 mg/kg/gün) ve rolipram (0,1 mg/kg/gün)

Son ilaç verilmesinden 24 saat sonra, ketamin anestezisi altında kardiyak ponksiyonla kan alınarak servikal dislokasyonla sakrifikasyon yapıldı. Alınan kan 4 °C'ye ayarlı soğutmalı santrifüjde 1000 x g'de 15 dakika çevrilerek serumu ayrıldıktan sonra, elde edilen serum biyokimyasal analizler için plastik ve kapaklı ependorf tüplere transfer edilerek -80 °C'de derin dondurucuda saklandı. cAMP, cGMP, SYA, leptin, rezistin ve adiponektin ELİZA yöntemi ile, AST, ALT ve GGT ise rutin metodlarla

spektrofotometrik olarak ölçüldü. Ratların deney süresince muhafaza edildiği kafesler ve deney sonunda ketamin anestezisi altında intrakardiyak kan alınması Şekil 6 ve Şekil 7’ den görülmektedir.



Şekil 6: Ratların kafesleri



Şekil 7: Ratlardan intrakardiyak kan alınması

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

- Otomatik ELİZA okuyucusu (ELx 800 marka)
- Otomatik ELİZA yıkayıcısı (ELx 50 marka)
- Ayarlanabilir otomatik pipetler
- Vortex (NÜVE)
- Shaker (BIOSAN orbital shaker)
- Santrifüj (EPPENDORF)

3.1.3. Kullanılan Kimyasallar ve Kitler

- Forskolin (THORNE Research)
- Rolipram (SIGMA: R6520)
- cAMP kit (CUSABİO)
- cGMP kit (CUSABİO)
- SYA kit (CUSABİO)
- Leptin (BioVendor)
- Rezistin (BioVendor)
- Adiponektin (Shibayagi Mouse/Rat HMW)
- AST, ALT ve GGT (Beckman Coulter)

3.2. METOD

3.2.1. Leptin Ölçümü

Leptin, ELİZA yöntemi ile çalışan BioVendor marka kit kullanılarak (kat no: RD291001200R) ölçüldü. Çalışmaya başlamadan önce örnekler 20 kat dilüsyon yapıldı. Testin çalışma şekli ve prensibi kısaca şu şekildedir: Standartlar, kontrol örnekleri ve rat serum numuneleri fare leptin antikoru ile kaplanmış kuyucuklarda inkübe edildi. İnkübasyon ve yıkamanın ardından biotin ile işaretli poliklonal fare leptin antikoru kuyucuklara ilave edildi. İkinci yıkamanın ardından, Streptavidin-HRP konjugatı eklendi. İnkübasyon ve son yıkamanın ardından kalan konjugata, substrat solüsyonu (TMB) eklendi ve reaksiyon asidik solüsyon eklenerek durduruldu. Böylece, meydana gelen sarı rengin absorbansı 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar leptin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Standart leptin konsantrasyonlarına karşılık

gelen absorbans değerleri ile standart eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin leptin konsantrasyonları pg/ml cinsinden hesaplandı.

3.2.2. Rezistin Ölçümü

Rezistin, ELİZA yöntemi ile çalışan BioVendor marka kit kullanılarak (kat no:RD391016200R) ölçüldü. Testin çalışma şekli ve prensibi şu şekildedir: Kalibratör ve numuneler poliklonal rat rezistin antikoru ile kaplanmış kuyucuklarda inkübe edildi. İnkübasyon ve yıkamadan sonra, biotinle işaretli poliklonal rat rezistin antikoru eklenerek inkübasyona bırakıldı. Yıkamanın ardından streptavidin-horseradish peroxidase konjugatı eklendi. İnkübasyon ve son yıkamanın ardından substrat eklendi. Asidik solüsyon eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Oluşan sarı rengin absorbansı 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Absorbanslar rezistin konsantrasyonuyla doğru orantılıdır. Kalibratörlerin, rezistin konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri işaretlenerek standart eğri çizildi ve standart eğri kullanılarak numunelerin bilinmeyen konsantrasyonları ng/ml cinsinden bulundu.

3.2.3. Adiponektin Ölçümü

Adiponektin, ELİZA yöntemi ile çalışan Shibayagi Mouse/Rat HMW marka kit kullanılarak (kat no:AKMAN-011) ölçüldü. Testin çalışma şekli ve prensibi şu şekildedir: Örnek hazırlığı aşamasında numuneler 10 kat dilüe edildi ve çalışmaya başlamadan önce plate yıkama solüsyonu ile yıkandı. Standart ve numuneler monoklonal rat HMW adiponektin antikoru ile kaplanmış kuyucuklarda inkübe edildi. İnkübasyon ve yıkamadan sonra, streptavidin-horseradish peroxidase konjugatı eklendi. İnkübasyon ve son yıkamanın ardından substrat eklendi ve asidik solüsyon eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Oluşan sarı rengin absorbansı 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar adiponektin konsantrasyonuyla doğru orantılıdır. Kalibratörlerin, HMW adiponektin konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri işaretlenerek standart eğri çizildi ve standart eğri kullanılarak numunelerin bilinmeyen konsantrasyonları ug/ml cinsinden bulundu.

3.2.4. cAMP, cGMP ve SYA Ölçümü

ELİZA yöntemi ile çalışan CUSABİO marka kitler kullanılarak cAMP (kat no: CSB-E07298r), cGMP (kat no: CSB-E08333r) ve FFA (kat no: CSB-E08333r) düzeyleri ölçüldü. Bu testlerin çalışma şekli ve prensipleri birbirine benzemekte olup kısaca şu

şekildedir: Standartlar, kontrol örnekleri ve rat serum numuneleri antikorla kaplanmış kuyucuklarda inkübe edildi. İnkübasyonun ardından aspirasyon yapıldı ve biotin ile işaretli antikor kuyucuklara ilave edildi. İnkübasyon ve yıkamanın ardından Streptavidin-HRP konjugatı eklendi. Son yıkamanın ardından substrat solüsyonu (TMB) eklendi ve reaksiyon asidik solüsyon eklenerek durduruldu. Oluşan rengin absorbansı 30 dakika içerisinde 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar aranan madde konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Standart konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin cAMP konsantrasyonları pg/ml, cGMP konsantrasyonları pmol/ml ve SYA konsantrasyonları da ng/ml cinsinden hesaplandı.

3.2.5. Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

AST, ALT ve GGT analizleri, Beckman Coulter DXC marka otoanalizörde orijinal Beckman marka ticari kitleri kullanılarak enzimatik kolorimetrik yöntemlerle ölçüldü.

3.2.6. Verilerin İstatistiksel Analizi

Elde edilen veriler SPSS™ (Statistical Package for the Social Sciences) ver. 16.0 programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Grupların normal dağılım gösterip göstermediğini anlamak için One-Sample Kolmogorov-Smirnov ve Test of Homogeneity of Variences uygulandı. Normal dağılım gösteren testlere parametrik ANOVA-Tukey Test, normal dağılım göstermeyenlere ise non-parametrik testlerden çoklu Kruskal-Wallis Test ve bir ileri aşama olarak grupların kendi aralarında ikili karşılaştırmasında Mann-Whitney-U Test'i uygulandı. Ölçtüğümüz parametrelerden cAMP, SYA, cGMP rezistin, adiponektin, AST, ALT, GGT, ratların başlangıç ve son ağırlık ile ağırlık artışı bulgularımız parametrik; leptin bulgularımız ise non parametrik dağılım göstermekteydi. p değerinin 0,05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

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

Grupların leptin, rezistin, adiponektin, cAMP, SYA ve cGMP parametrelerine ait bulguların ortalama \pm standart sapma değerleri Tablo 9 'da verilmiştir. Gruplar şu şekildedir; 1. Grup (Normal diyet), 2. Grup (Yağlı diyet), 3. Grup (Yağlı diyet+forskolin), 4. Grup (Yağlı diyet+rolipram) ve 5.Grup (Yağlı diyet + forskolin + rolipram)

Tablo 9: Gruplara ait leptin, rezistin, adiponektin, cAMP, SYA ve cGMP parametrelerinin ortalama \pm standart sapma değerleri

Parametreler	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10
Leptin (pg/ml)	557,14 \pm 222,96	1722,85 \pm 1608,16	1045,71 \pm 364,45	780 \pm 376,51	1171,42 \pm 696,70
Rezistin (ng/ml)	4,10 \pm 0,43	4,57 \pm 0,85	4,72 \pm 0,51	4,68 \pm 0,39	4,52 \pm 0,53
Adiponektin (ug/ml)	8,71 \pm 1,83	6,31 \pm 0,52	6,68 \pm 0,73	7,26 \pm 1,48	7,16 \pm 0,63
cAMP (pg/ml)	828,75 \pm 322,68	983,87 \pm 355,1	1559,37 \pm 493,54	1503,02 \pm 455,4	1607,08 \pm 318,16
SYA(ng/ml)	656,27 \pm 265,26	715,72 \pm 150,40	1137,20 \pm 119,24	974,95 \pm 190,14	1159,67 \pm 137,39
cGMP(pmol/ml)	0,946 \pm 0,228	1,299 \pm 1,058	1,00 \pm 0,103	0,967 \pm 0,172	1,0371 \pm 0,177

Grupların rezistin, adiponektin, cAMP, SYA ve cGMP parametrelerine ait bulguların karşılaştırması ve p değerleri Tablo 10 'da verilmiştir.

Tablo 10: Grupların rezistin, adiponektin, cAMP, SYA ve cGMP parametrelerinin istatistiksel karşılaştırılması (ANOVA-Tukey Test Sonuçları)
(P<0,05 istatistiksel anlamlı)

Gruplar	Rezistin (ng/ml)	Adiponektin (ug/ml)	cAMP (pg/ml)	SYA (ng/ml)	cGMP (pmol/ml)
1-2-3-4-5	P= 0,133	P= 0,001	P= 0,001	P= 0,001	P= 0,515
1-2	ÖD	P= 0,001	P= 0,904	P= 0,087	ÖD
1-3	ÖD	P= 0,003	P= 0,001	P= 0,001	ÖD
1-4	ÖD	ÖD	P= 0,004	P= 0,002	ÖD
1-5	ÖD	P= 0,036	P= 0,001	P= 0,001	ÖD
2-3	ÖD	ÖD	P= 0,018	P= 0,001	ÖD
2-4	ÖD	ÖD	P= 0,04	P= 0,019	ÖD
2-5	ÖD	ÖD	P= 0,08	P= 0,001	ÖD
3-4	ÖD	ÖD	ÖD	ÖD	ÖD
3-5	ÖD	ÖD	ÖD	ÖD	ÖD
4-5	ÖD	ÖD	ÖD	ÖD	ÖD

ÖD:Önemli değil.

Tablo 10' dan görüldüğü gibi sadece yağlı diyetle beslenen gruba ait (grup 2) cAMP ve SYA düzeyleri kontrol grubuna (grup 1) göre istatistiki açıdan önemli düzeyde artmazken, forskolin (grup 3) ve rolipram (grup 4) ile forskolin+rolipram (grup 5) verilen grupların cAMP ve SYA düzeyleri kontrol grubuna (grup 1) ve yağlı diyet verilen gruba (grup 2) göre istatistiki açıdan önemli derecede artmıştır.

Tablo 10' dan görüldüğü gibi rolipram verilen gruba ait adiponektin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiki açıdan önemli düzeyde azalmazken, sadece yağlı diyet (grup 2), forskolin (grup 3) ve forskolin+rolipram (grup 5) verilen grupların adiponektin düzeyleri kontrol grubuna (grup 1) göre istatistiki açıdan önemli derecede azalmıştır .

Öte yandan bütün gruplara ait cGMP ve rezistin düzeyleri arasında istatistiki açıdan önemli bir fark bulunamamıştır.

Gruplara ait leptin bulgularının karşılaştırması ve p değeri sonuçları Tablo 11' de verilmiştir.

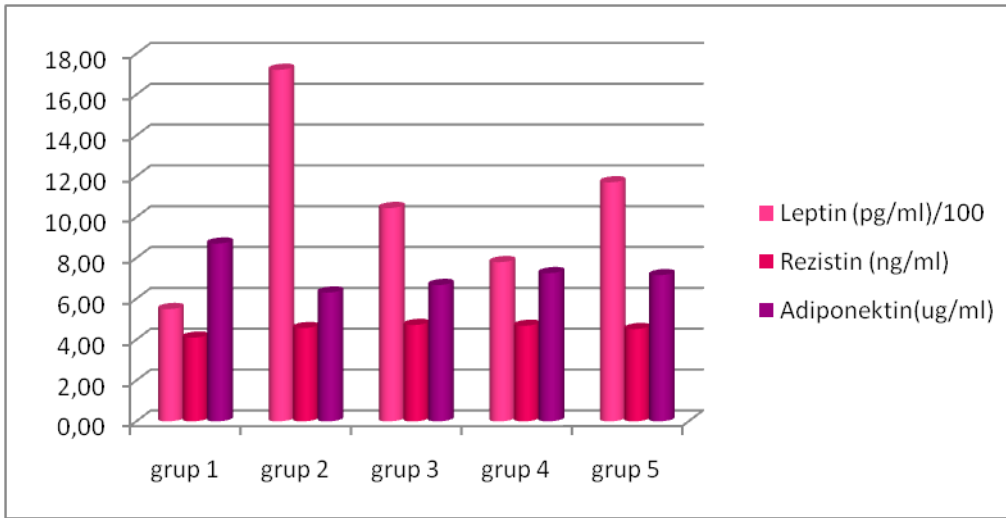
Tablo 11: Gruplara ait leptin bulgularının istatistiksel karşılaştırılması (Kruskal-Wallis Test ve Mann-Whitney İstatistik Test Sonuçları)
(P<0,05 istatistiksel anlamlı)

Gruplar	Leptin (pg/ml)
1-2-3-4-5	P= 0,007
1-2	P= 0,003
1-3	P= 0,003
1-4	ÖD
1-5	P= 0,011
2-3	ÖD
2-4	P= 0,043
2-5	ÖD
3-4	ÖD
3-5	ÖD
4-5	ÖD

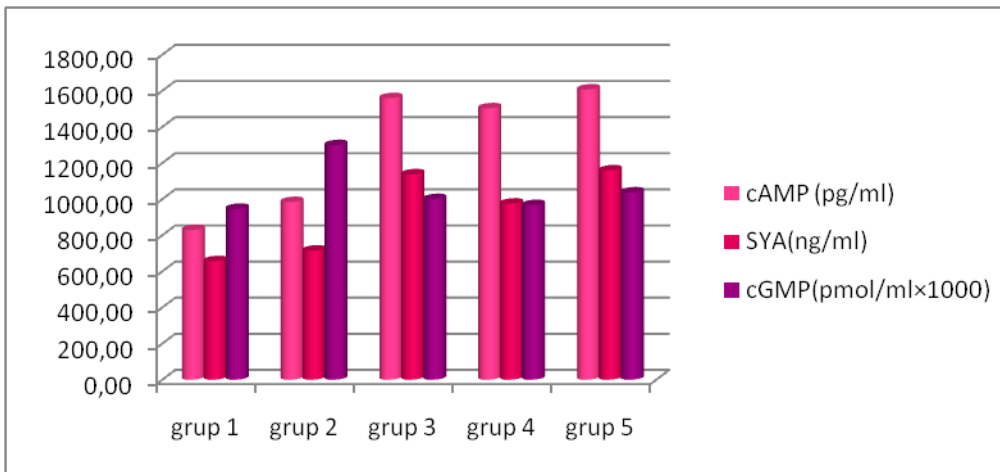
ÖD:Önemli değil.

Tablo 11' den görüldüğü gibi rolipram verilen gruba ait leptin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiki açıdan önemli düzeyde artmazken, sadece yağlı diyet (grup 2), forskolin (grup 3) ve forskolin+rolipram (grup 5) verilen grupların leptin düzeyleri kontrol grubuna (grup 1) göre istatistiki açıdan önemli derecede artmıştır. Ayrıca, grupların kendi içinde karşılaştırıldığında rolipram verilen gruba (grup 4) ait leptin düzeyleri sadece yüksek yağlı diyet (grup 2) verilen gruba göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Gruplara ait leptin, rezistin ve adiponektin medyan değerlerinin histogramı Şekil 8’ de, cAMP, SYA ve cGMP medyan değerlerinin histogramı ise Şekil 9’da verilmiştir.



Şekil 8: Gruplara ait leptin, rezistin ve adiponektin medyan değerlerinin histogramı (Leptin medyan değeri 0,01 ile çarpılmıştır.)



Şekil 9: Gruplara ait cAMP, SYA ve cGMP medyan değerlerinin histogramı (cGMP medyan değeri 1000 ile çarpılmıştır)

Grupların AST, ALT ve GGT parametrelerine ait bulguların ortalama \pm standart sapma değerleri Tablo 12’ de, istatistiki karşılaştırması Tablo 13’ de verilmiştir.

Tablo 12: Gruplara ait, AST, ALT ve GGT parametrelerinin ortalama \pm standart sapma değerleri

Parametreler	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10
AST (U/L)	219,5 \pm 93,12	180,1 \pm 30,04	155,4 \pm 33,63	156,4 \pm 29,26	135,3 \pm 37,79
ALT (U/L)	157,9 \pm 103,6	100,4 \pm 66,06	86,1 \pm 20,58	72,7 \pm 21,08	75 \pm 32,42
GGT(U/L)	2,9 \pm 0,99	2,4 \pm 0,84	2,8 \pm 0,91	2,7 \pm 0,67	2,9 \pm 0,99

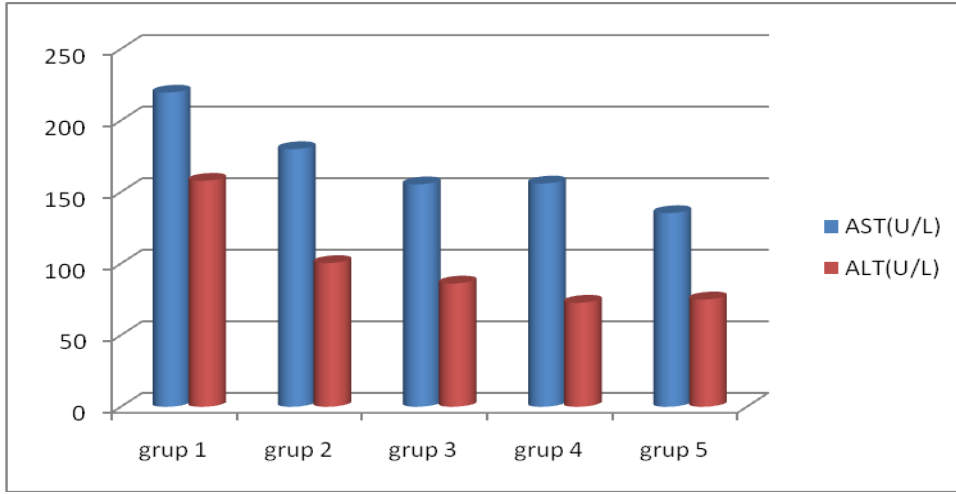
Tablo 13: Grupların ait, AST, ALT ve GGT parametrelerinin istatistiksel karşılaştırılması (ANOVA-Tukey Test Sonuçları) (P<0,05 istatistiksel anlamlı)

Gruplar	AST (U/L)	ALT (U/L)	GGT(U/L)
1-2-3-4-5	P= 0,007	P= 0,012	P= 0,708
1-2	ÖD	ÖD	ÖD
1-3	ÖD	ÖD	ÖD
1-4	ÖD	P= 0,017	ÖD
1-5	P= 0,005	P= 0,021	ÖD
2-3	ÖD	ÖD	ÖD
2-4	ÖD	ÖD	ÖD
2-5	ÖD	ÖD	ÖD
3-4	ÖD	ÖD	ÖD
3-5	ÖD	ÖD	ÖD
4-5	ÖD	ÖD	ÖD

ÖD:Önemli değil.

Tablo 13'den görüldüğü gibi rolipram (grup 4) ve forskolin + rolipram verilen gruba (grup 5) ait ALT düzeylerinin kontrol grubuna (grup 1) göre anlamlı derecede düşük bulunduğu görülmektedir. Aynı tabloda forskolin+rolipram verilen gruba (grup 5) ait AST düzeyleri kontrol grubuna (grup 1) göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Öte yandan bütün gruplara ait GGT düzeyleri arasında istatistiki açıdan önemli bir fark bulunamamıştır.

Gruplara ait AST ve ALT medyan değerlerinin histogramı Şekil 10’da verilmiştir.



Şekil 10: Gruplara ait AST ve ALT medyan değerlerinin histogramı

Çalışmanın başlangıcında ve 10 haftalık yüksek yağlı diyet sonrasında ratların ortalama ağırlık değerleri, ağırlık artışı ve bu artışın % değerleri Tablo 14’ de verilmiştir.

Tablo 14: Grupların ağırlıklarının ve ağırlık artışlarının ortalama \pm standart sapma değerleri

Parametreler	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10
Başlangıç Ağırlık (g)	270,1 \pm 14,37	272 \pm 18,28	274,9 \pm 33,6	268,6 \pm 35,28	272,8 \pm 29,87
Son Ağırlık (g)	290,1 \pm 14,18	339,1 \pm 22,55	319,5 \pm 36,63	315,8 \pm 35,8	295,1 \pm 30,97
Ağırlık Artışı (g)	20 \pm 1,26	67,1 \pm 15,47	44,6 \pm 9,11	47,2 \pm 16,95	22,3 \pm 18,09
Ağırlık Artışı (%’si)	6,89	19,78	13,95	14,94	7,55

Gruplara ait başlangıç ve son ağırlık ile ağırlık artışı bulgularının karşılaştırması ve p değeri sonuçları Tablo 15’ de verilmiştir.

Tablo 15: Gruplara ait başlangıç ağırlık, son ağırlık ve ağırlık artışı bulgularının istatistiksel karşılaştırılması (ANOVA-Tukey İstatistik Test Sonuçları)
(P<0,05 istatistiksel anlamlı)

Gruplar	Başlangıç ağırlık (g)	Son ağırlık (g)	Ağırlık artışı
1-2-3-4-5	P= 0,989	P= 0,003	P=0,001
1-2	ÖD	P= 0,005	P=0,001
1-3	ÖD	ÖD	P=0,002
1-4	ÖD	ÖD	P=0,001
1-5	ÖD	ÖD	P=0,996
2-3	ÖD	ÖD	P=0,006
2-4	ÖD	ÖD	P=0,019
2-5	ÖD	P= 0,013	P=0,001
3-4	ÖD	ÖD	P=0,993
3-5	ÖD	ÖD	P=0,007
4-5	ÖD	ÖD	P=0,002

ÖD:Önemli değil.

Tablo 15’den görüldüğü gibi sadece yağlı diyet verilen grubun (grup 2) son ağırlık değerleri kontrol grubuna (grup 1) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Forskolin+rolipram verilen gruba (grup 5) ait son ağırlık değeri ise yağlı diyet grubuna (grup 2) göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Öte yandan grupların başlangıç ağırlıkları arasında istatistiki açıdan farklılık bulunmamıştır.

Yine tablodan görüldüğü gibi sadece yağlı diyet (grup 2), forskolin (grup 3) ve rolipram (grup 4) verilen gruplara ait ağırlık artışı düzeyleri kontrol grubuna (grup 1) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca forskolin (grup 3), rolipram (grup 4) ve forskolin+rolipram (grup 5) verilen gruba ait ağırlık artışı yağlı diyet verilen gruba (grup 2) göre anlamlı derecede düşük, forskolin+rolipram (grup 5) verilen gruba ait ağırlık artışı forskolin (grup 3) ile rolipram (grup 4) verilen gruplara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

5.1. cAMP ve SYA Bulgularının Tartışılması

Yağ dokusu diğer dokulara enerji sağlayan çok önemli bir enerji rezervi gibi işlev görür. Bu enerji, trigliseridlerin hidrolizinden sağlanmaktadır. Açlık döneminde trigliseridlerin hidroliziyle açığa çıkan serbest yağ asitleri karaciğer, iskelet kası, böbrek ve miyokard gibi dokular tarafından oksidatif yakıt olarak kullanılırlar. Hormonlar, diyet, fiziksel egzersiz ve yaşlanma gibi fizyolojik faktörler adipositlerden gliserol ve serbest yağ asitlerinin salınmasını düzenleyen mekanizmalardır (80).

HDL, hücre içi açılgliserollerin hidrolizini sağlayan enzimdir. Yağ dokusundaki TG'lerin mobilizasyonundaki sinyal yolağında cAMP önemli bir ikincil mesajcı olarak fonksiyon görür. Katekolaminler (epinefrin ve norepinefrin) β -adrenoreseptörlere bağlanarak adipositlerde guanin nükleotid binding protein (Gs) aracılığıyla adenilat siklazı aktive eder ve böylece intraselüler cAMP artışı ve cAMP bağımlı protein kinaz (PKA) aktivasyonu gerçekleşir. Bu da HDL'yi aktive ederek lipolizi hızlandırır. Başlangıçta, cAMP aracılıklı lipolizin sadece PKA bağımlı fosforilasyon ve HDL aktivasyonu ile gerçekleştiği düşünülüyordu. Ancak, fareler üzerinde yapılan çalışmalarda HDL dışında kalan bazı lipazların da bu hücrelerde lipolizde rol oynadığını göstermektedir (81).

Adenilat siklaz aktivatörü olan forskolin, cAMP sentezi ile HDL enzimini aktive eder. Böylece, TG depolarının mobilizasyonu ile lipolizi hızlandırarak gliserol ve SYA salınımını artırır (59). Rolipram ise PDE Tip 4 enzimini inhibe ederek cAMP'nin parçalanmasını engeller. Böylece, hücre içi cAMP düzeyinin yüksek kalmasını ve lipolizin hızlanmasını sağlar (67).

Çalışmamızda, forskolin (grup 3), rolipram (grup 4) ve forskolin+rolipram (grup 5) verdiğimiz gruplara ait serum cAMP düzeyleri ile SYA düzeyleri kontrol grubuna (grup 1) ve sadece yağlı diyet verilen gruba (grup 2) göre anlamlı düzeyde artmıştır. Kontrol grubu (grup 1) ile sadece yağlı diyetle beslenen gruba (grup 2) ait cAMP düzeyleri ile SYA düzeyleri arasında ise önemli bir fark bulunamamıştır.

cAMP düzeyinin artmış olması forskolinin gerçekten adenilat siklazı aktive ettiği, rolipramın ise PDE Tip 4'ü inhibe ettiğini göstermektedir. SYA düzeylerinin artması da lipolizin arttığının bir göstergesidir. Dolayısıyla, bulgularımız forskolin ve rolipramın cAMP düzeyinin artırarak lipolizi hızlandığını ispatlamaktadır.

Yine bulgularımızdan forskolin + rolipram verilen gruba (grup 5) ait cAMP ve SYA düzeylerinin ilaç verilen diğer gruplara göre istatistiki açıdan önemli olmamakla beraber

biraz daha fazla arttığı görülmektedir. Bu bulgu, bu her iki maddenin obezite tedavisinde birlikte kullanılması durumunda daha etkili olabileceklerini göstermektedir.

Çalışmamızda yağlı diyetle beslenen grubun (grup 2) kilosu kontrol grubuna (grup 1) göre istatistiki açıdan önemli oranda artmıştır. İlaç verilen grupların kiloları da kontrol grubuna göre biraz artmakla beraber bu artış ilaç verilmeyen yağlı grubun kilo artışına göre daha azdır. Kontrol grubu dışındaki bütün gruplarımızı yağlı diyetle beslediğimiz için kontrol grubuna göre daha fazla kilo artışı olmuştur. Fakat, ilaç verilen bu gruplarda bu artış ilaç verilmeyen gruba göre daha azdır. Bu da gerçekten kullandığımız ilaçların kilo kontrolünde etkili olduğunu göstermektedir ki bu bulgumuz literatür bulguları ile de uyumludur (59,64,82).

Çalışmamızda, forskolin + rolipramın birlikte verildiği grubun (grup 5) cAMP ve SYA düzeyleri yağlı diyet verilen gruba (grup 2) göre istatistiki açıdan önemli oranda artmıştır.

Bu bulgumuz bu iki maddenin birlikte verilmesinin kilo kaybı açısından bu maddelerin ayrı ayrı verilmelerine göre daha avantajlı olduğunu göstermektedir ki bu da araştırmamızda ortaya koymaya çalıştığımız önemli hedeflerden birini oluşturmaktadır. Literatürde bu şekilde yapılmış başka herhangi bir çalışmaya da rastlayamadık.

Sadece forskolin (grup 3) veya sadece rolipram (grup 4) verilen gruplardaki cAMP düzeyi kontrol grubuna göre (grup 1) önemli derecede arttığı halde kilo artışının daha az ve önemsiz bulunması, cAMP düzeyinde 2 hafta süre içinde sağlanan artışın kilo kontrolünde önemli bir azalma sağlaması açısından yeterli olmadığını göstermektedir. Dolayısı ile, gerek forskolin gerekse rolipramın kilo kontrolü amacı ile ayrı ayrı kullanılması durumunda bu sürenin en az 2 haftadan daha uzun olması gerektiğini söyleyebiliriz.

Ayrıca, farelere verdiğimiz ilaç dozu da yeterli gelmemiş olabilir. Dolayısı ile bu konunun yani ilaç dozu ile tedavi süresinin daha ileriki çalışmalarda araştırılması gerektiği kanaatindeyiz.

Literatürde forskolinin obezite üzerine olan etkilerini araştıran çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Ancak, forskolin ile rolipramın obezite kontrolü için birlikte kullanıldığı herhangi bir çalışmaya rastlayamadık.

Godard ve ark. (59), fazla kilolu ve obez (VKİ 26 ve üzeri olan) 30 erkek hastaya, 12 hafta süreyle günde iki defa 250 mg % 10'luk forskolin ekstresinden vermişler. Vücut yağ yüzdesi ve yağ kütlesi DEXA ile değerlendirilmiş ve obezlerde kontrol grubuna göre vücut kompozisyonunda anlamlı farklılık saptanmıştır. Forskolinin vücut yağ yüzdesinde önemli oranda azalma ile beraber aynı zamanda kemik kitlesinde ve yağsız vücut kitlesinde önemli oranda artış yaptığı bulunmuştur. Aynı çalışmada, serum serbest testesteron düzeyinde

anlamli artiş tespit edilmiştir. Godard ve ark. (59) bu bulgulardan hareketle obezitenin önlenmesinde ve tedavisinde forskolinin önemli bir yeri olduğu sonucuna varmışlardır.

Henderson ve ark. (64), forskolinin obezite üzerindeki etkinliğini ve güvenilirliğini saptamak amacıyla fazla kilolu kişilerin diyetine 12 hafta süreyle günde iki defa 250 mg olacak şekilde % 10'luk forskolin ekstresinden eklemişlerdir. 0, 4, 8 ve 12. haftalarda DEXA ile vücut kompozisyonuna bakılmış aynı zamanda kilo takibi ve çeşitli psikometrik parametreler açısından değerlendirmeler yapılmıştır. Sonuçta, kişilerin vücut yağ kompozisyonunda önemli bir farklılık bulunmadığı dolayısı ile, forskolin ekstresinin kilo kaybından ziyade kilo alımını engellediği ve daha az açlığa sebep olduğu sonucuna varılmıştır.

Lieberman ve ark. (82), başka herhangi bir sağlık problemi bulunmayan fazla kilolu 8 bayan olguya günde iki defa 250 mg olacak şekilde % 10'luk forskolin ekstresinden vermişler ve 0. 4. ve 8. haftalarda biyoelektrik impedans ile vücut kompozisyonunu değerlendirmişlerdir. Sonuçta, forskolinin kilo ve vücut yağ miktarında önemli oranda azalma ile beraber yağsız vücut kitlesinde de önemli oranda artış yaptığını bulmuşlardır. Aynı araştırmacılar, hastalara forskolinin dozunu azaltarak (% 10'luk ekstresinden günde iki defa 125 mg) 12 hafta süreyle vermişler ve yine anlamlı oranda kilo kaybı yaptığını bulmuşlardır.

Alen ve ark. (83), yaptıkları çalışmada, invitro olarak yağ dokusunu isoproterenol ve forskolin ile stimüle ederek cAMP artışını ve lipolizi araştırmışlar ve konsantrasyona bağlı olarak cAMP artışı ile birlikte lipoliz hızında artış olduğunu bulmuşlardır. İsooterenol ile 6 kat cAMP artışı sağlanırken forskolin ile 20 kat artış sağlanmıştır.

Görüldüğü gibi, yukarıda kaydedilen literatürlerin bulguları genelde bizim bulgularımızı destekler mahiyettedir.

Bulgularımız, rolipramın da forskolin gibi farelerde cAMP ve SYA düzeyini artırdığını ve böylece obezite kontrolünde faydalı olduğunu göstermektedir. Rolipram PDE Tip 4 inhibitörüdür. Bu enzimin inhibisyonu hücre içi cAMP düzeyinin yüksek kalmasına dolayısı ile lipolize sebep olmaktadır.

Obezitenin inflamatuvar bir durum olduğunun anlaşılması ile obezitenin tedavisinde ve metabolik komplikasyonlarının önlenmesinde inflamasyonu hedef alan farmakolojik stratejiler geliştirilmeye başlanmıştır. PDE Tip 4 inhibitörlerinin antiinflamatuvar etki gösterdikleri bilinmekte fakat bunu hangi mekanizmayla yaptıkları bilinmemektedir (68). Zhang ve ark. (68), PDE Tip 4B eksikliği oluşturulan farelerin kontrollere göre daha zayıf, yağ dokusunun daha az, adipositlerin daha küçük, cAMP düzeyinin daha yüksek, serum

leptin düzeyinin daha düşük ve adiponektin düzeyinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Dolayısı ile bu araştırmacılar PDE Tip 4B inhibitörlerinin obezite kontrolünde faydalı olacağını belirtmişlerdir.

Nakamura ve ark. (84), ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada rolipramın sitoplazmik PDE inhibisyonu ile lipolizi artırdığını bulmuşlardır.

Yukarıdaki araştırmacıların bulguları bizim bulgularımızı desteklemektedir.

Sempatik sinir sistemi aktivitesindeki değişikliklerin obezitenin gelişmesi, persistansı ve fazla besin tüketimi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Buradan yola çıkarak Greene ve ark. (85), yüksek yağlı diyetle beslenen obez ve obeziteye dirençli farelere 2-8 hafta süreyle PDE Tip 4 inhibitörü olan rolipram vermişlerdir. Sonuç olarak obez hayvanlarda beyin kalp ve kas dokusu gibi PDE tip 4 düzeyi yüksek olan dokularda, rolipram tedavisi sonucu noradrenalin düzeyinde artış olduğunu görmüşlerdir.

Gronning ve ark. (86), farelerde beyaz yağ dokusundan FOXC2 (forkhead transcription factor) geninin fazla ekspresyonunu sağlayarak, diyetle indüklenen obeziteye dirençli fenotip oluşturmuşlardır. Bu durumun farelerde katekolaminlerle indüklenen cAMP-PKA sinyal yolağında güçlenmesinden kaynaklandığını bulmuşlardır. FOXC2 genetiği değiştirilmiş farelerde yağ dokusunun rolipramla tedavisi sonucu PDE Tip 4 aktivitesinde %75, PDE Tip 4 A5 aktivitesinde ise %30-50 oranında azalma bulunmuştur. Bu durum rolipram tedavisinin PDE Tip 4 aktivitesinin azaltmakla kalmayıp, aynı zamanda β -adrenoreseptörlerin indüklediği cAMP artışına aracılık ettiğini göstermektedir.

5.2. cGMP Bulgularının Tartışılması

cGMP ve PKG'nin de adipositlerde lipolizi aktive ettiği bilinmektedir (80). Obez ratlarda cAMP ve cGMP ile ilgili daha önce yapılmış bir çalışma olmamakla beraber, forskolin ve rolipramın cGMP üzerinde bir etkinliğinin olup olmadığı da bilinmemektedir. Çalışmamızda gerek forskolin ve rolipramın gerekse kilo alımının cGMP üzerinde bir etkisinin olmadığı bulunmuştur. Literatürde bu konuda yapılmış başka herhangi bir çalışmaya da rastlayamadık. Bu yüzden, forskolin ve rolipramının cGMP üzerine etkisini araştıran daha ileri çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

5.3. Leptin, Rezistin ve Adiponektin Bulgularının Tartışılması

Çalışmamızda yüksek yağlı diyetle beslediğimiz rolipram grubu (grup 4) dışındaki bütün gruplarda leptin düzeyinin kontrol grubuna (grup 1) göre anlamlı derecede yüksek,

adiponektin düzeyinin ise anlamlı derecede düşük olduğu bulundu. Gruplara ait rezistin düzeyinde ise herhangi bir farklılık bulunmadı.

Obezitede leptin düzeyinin kontrollere göre daha yüksek, adiponektin düzeyinin ise düşük olduğu bilinmektedir. Dolayısı ile, yüksek yağlı diyetle beslediğimiz gruplarda elde ettiğimiz bulgular beklenen bulgulardır. Fakat, bulgularımızdan forskolinin bu değişikliklere karşı herhangi bir etkisinin olmadığı görülmektedir.

Çalışmamızda rolipramın tek başına verildiği grupta (grup 4) leptin, adiponektin ve rezistin düzeylerinde kontrol grubuna (grup 1) göre herhangi bir değişiklik bulunmamıştır. Bu da rolipramın obezitede görülen leptin düzeyindeki artışı ve adiponektin düzeyindeki azalmayı önlediğini göstermektedir. Fakat, bu etkinin mekanizması bilinmemekte ve araştırılması gerekmektedir. Ancak, rolipramın antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Dolayısı ile, rolipramın antiinflamatuvar etki sonucu bu sitokinlerin düzeylerindeki değişimleri önlediğini söyleyebiliriz. Öte yandan, forskolin+rolipram verdiğimiz grubun (grup 5) leptin düzeyinin sadece rolipram verilen gruba (grup 4) göre daha yüksek bulunmasını izah edemedik.

Zhang ve ark. (68), PDE Tip 4B eksikliği oluşturdukları fareleri 10 hafta süreyle normal ve yüksek yağlı diyetle beslemişler ve grupların leptin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Aynı çalışmada yağlı diyet ile beslenen farelerde adiponektin düzeyi beklenildiği gibi azalmış, fakat PDE Tip 4B eksikliği oluşturulan farelerde anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Zhang ve ark.'nın (68) bu bulguları, bizim bulgularımızı desteklemektedir. Çünkü, bizim çalışmamızda PDE Tip 4 inhibitörü olan rolipramın kullanıldığı ratlarda yüksek yağlı diyetle rağmen leptin ve adiponektin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır.

Rezistin obezite ve diyabet ile ilişkili yağ dokusundan salgılanan bir hormondur. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmekle beraber dolaşımdaki fizyolojik rolü halen bilinmemektedir (87). Çalışmamızda, normal ve yüksek yağlı diyetle beslediğimiz ve ilaç verilen veya verilmeyen bütün grupların rezistin değerlerinde anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Dolayısı ile, bu bulgumuz rezistin yüksek yağlı diyetle değişmediğini ve forskolin ve rolipramın rezistin üzerinde herhangi bir etkilerinin olmadığını göstermektedir.

Literatürde forskolin ve rolipramın adipokinler üzerine olan etkilerini araştıran herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Dolayısı ile, bu iki maddenin obezite kontrolünde adipokinler üzerine olan etkileri ilk defa bu çalışmada araştırılmıştır. Fakat, literatürde obezitenin yukarıdaki adipokinler üzerine olan etkileri hakkında çok sayıda çalışma yapılmış ve bu

çalışmaların hemen hepsinde obezitede leptinin arttığı, adiponektinin azaldığı, rezistinin ise değişmediği bulunmuştur. Bu çalışmaların sonuçları bizim sonuçlarımızı dolaylı olarak desteklemektedir.

Wolfe ve ark. (87), kalori kısıtlamasının anoreksiya nervosa ve bulimiya nervosa gibi yeme bozukluklarında serum adipokin düzeyini nasıl etkilediğini araştırdıkları çalışmalarında sağlıklı bireylere 4 hafta süreyle kalori kısıtlaması uygulayarak adipokin düzeylerini ölçmüşlerdir. Sonuçta, leptin ve adiponektin düzeyinde önemli oranda azalma ve leptin reseptöründe anlamlı artış bulmalarına rağmen rezistin düzeyinde anlamlı bir farklılık bulamamışlardır

Lee ve ark. (88), 123 orta yaşlı kadın ve 120 sağlıklı genç olgu üzerinde yaptıkları çalışmalarında serum rezistin düzeyinin adipoz doku, VKİ, bel kalça oranı ve yağ kitlesi gibi yağlanma belirteçleriyle herhangi bir korelasyon göstermediğini bulmuşlardır. Yine, rezistin düzeyi ile insülin resistansı, lipit profili ve serum leptin düzeyi gibi çeşitli parametreler arasında korelasyon olmadığını bulmuşlardır. Böylece, bu araştırmacılar, rezistinin insanlarda obezite, insülin direnci ve enerji homeostazı üzerinde önemli bir rolünün olmadığı sonucuna varmışlardır.

Ballantyre ve ark. (89), obez kişilerde gastrik bantlama cerrahisi sonrası kilo kaybı ile birlikte leptin düzeyinde anlamlı azalma, adiponektin düzeyinde ise anlamlı artma olduğu halde rezistin düzeyinde herhangi bir değişiklik olmadığını bulmuşlardır.

Silha ve ark. (90), 17 normal kilolu (VKİ=23) ve 34 (VKİ=33) diyabeti olmayan obez olguda leptin, rezistin ve adiponektin düzeyini ölçmüşlerdir. Grupların rezistin düzeyleri arasında önemli bir farklılık bulunmazken, adiponektin düzeyi obezlerde kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük, leptin düzeyi ise obezlerde anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Anderlova ve ark. (91), 40 obez bayan olguya 3 hafta süreyle çok düşük kalorili diyet uygulamışlar ve diyet öncesi ve sonrasında adipokin düzeylerine bakmışlardır. Sonuçta, kalori kısıtlamasından önce serum leptin düzeyi kontrol grubuna göre obezlerde anlamlı derecede yüksek, adiponektin düzeyi düşük, rezistin düzeyi ise farklı bulunmamıştır. Kalori kısıtlamasından sonra ise rezistin ve adiponektin düzeyinde fark bulunmazken, leptin düzeyinin azaldığı bulunmuştur.

Adiponektin yağ dokusu kaynaklı bir protein olup antiaterojenik, antiinflamatuvar, vazodilatör, lipid oksidasyonunu ve insülin duyarlılığını artırıcı etkileri vardır. Kilo kaybı ile plazma adiponektin konsantrasyonunun arttığı bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada VKİ' de % 21 azalma ile birlikte plazma adiponektin düzeyinde % 46 artış olduğu bulunmuştur (50).

Gil-Campos ve ark. (92), plazma adiponektin düzeyinin çocuklarda ve yetişkinlerde obezite ile azaldığını ve plazma insülin seviyesi ile negatif, trigliserid düzeyi ile de pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Böylece, adiponektinin obezite ve metabolik bozukluklarının tedavisinde umut verici olduğunu bildirmişlerdir.

Ryo ve ark. (48), plazma adiponektin düzeyinin bel çevresi, visseral yağ dokusu, serum TG konsantrasyonu, açlık plazma glukozu, insülin düzeyi ve sistolik ve diastolik kan basıncı ile negatif, HDL kolesterol düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır.

Martin ve ark. (93), adölesanlarda plazma adiponektin düzeyinin insülin ve plazma trigliserid düzeyi ile negatif, HDL kolesterol ile de pozitif korele olduğunu bulmuşlardır

Bullen ve ark. (94), diyetle indüklenen obeziteye eğilimli ve dirençli fareleri yüksek yağlı diyetle beslediklerinde serum adiponektin düzeyinin azaldığını bulmuşlardır.

Reinehr ve ark. (95), adiponektinin çocuklarda vücut yağ yüzdesi ile negatif korelasyon gösterdiğini kilo kaybı sağlandığında adiponektin düzeyinde önemli derecede artış olduğunu tespit etmişlerdir ($p<0,05$).

Milan ve ark. (96), obez ratların yağ dokusunda adiponektin ve rezistin gen ekspresyonunun kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır

Faraj ve ark. (97), gastrik by-pass cerrahisi uygulamışlar ve cerrahi sonrası leptin düzeyinin önemli derecede azaldığını ($p<0,001$), adiponektin düzeyinin ise arttığını bulmuşlardır ($p<0,001$).

5.4. KC Fonksiyon Testleri Bulgularının Tartışılması

Çalışmamızda, ilaç verilen grupların karaciğer fonksiyon testleri olan AST ve ALT düzeylerinin, kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bulduk. Bu bulgu çalışmamız açısından sürpriz bir bulgu olmuştur. Çünkü, bizim bu testleri ölçmekteki amacımız kullandığımız ilaçların karaciğer üzerine herhangi bir toksik etkilerinin olup olmadığının araştırılmasıydı. Bulgularımız bu beklentilerimizin aksine bu her iki ilacın karaciğer üzerine zararlı değil faydalı etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu bulgumuz literatür bulgularına da uygundur (64,98,99).

Rolipram (grup 4) ile forskolin+ rolipram (grup 5) verdiğimiz gruplarda ALT düzeyi kontrol grubuna (grup 1) göre anlamlı düzeyde düşük , AST düzeyi ise forskolin + rolipram (grup 5) verdiğimiz grupta kontrol grubuna (grup 1) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Dolayısı ile, her iki karaciğer fonksiyon testi forskolin + rolipram verdiğimiz grupta (grup 5) kontrol grubuna (grup 1) göre anlamlı

derecede düşük bulunmuştur. Bu da, her iki ilacın birlikte verildikleri zaman etkilerinin daha güçlü olduğunu göstermektedir.

Rolipramın artan dozlarda hem transaminazları hem de karaciğerdeki inflamasyonu baskılayarak akut karaciğer hasarından koruyucu etkinliğinin olduğu kaydedilmiştir (98). Taguchi ve ark. (98) ve Matsushashi ve ark.'nın (99) rolipramla ilgili, Henderson ve ark.'nın (64) ise forskolinle ilgili yaptıkları çalışmalar bizim bulgularımızı destekler mahiyettedir.

Taguchi ve ark. (98), farelerde *Propionibacterium acnes* ve lipopolisakkaridin indüklediği hepatitte rolipram ve dcAMP (Dibutyrylcyclic AMP)'nin etkisini araştırmışlardır. Rolipramın transaminazları anlamlı düzeyde baskıladığını, dcAMP'nin ise %44-67 oranında baskıladığını bulmuşlardır. Bu etkilerin artan dozlarda daha da belirginleştiği bulunmuştur. Bu sonuç rolipramın potansiyel bir TNF- α inhibitörü olmanın yanı sıra, transaminazları baskılayarak hepatitten koruyucu etkisinin olduğunu göstermektedir.

Matsushashi ve ark. (99), tiyoasetamid tarafından indüklenen akut karaciğer hasarında rolipraminin etkisini araştırdıkları çalışmalarında rolipramın doz bağımlı olarak karaciğer hasarını baskıladığını ve histolojik olarak da iyileşme sağladığını bulmuşlardır. Rolipramın proinflamatuvar sitokinlerin de (TNF-alfa, interlekin-1beta ve (GRO/CINC-1) düzeyini azalttığını göstermişlerdir.

Sonuç olarak; bu çalışmada forskolin ve rolipramın önemli bir sağlık sorunu olan obezite üzerine olan etkileri araştırılmış ve şu sonuçlar elde edilmiştir.

- a) Her iki ilaç cAMP düzeyini artırarak lipolizi hızlandırmaktadır.
- b) Her iki maddenin cGMP üzerine herhangi bir etkileri yoktur.
- c) Forskolinin obezite ile ilişkili leptin, rezistin ve adiponektin üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Forskolin verdiğimiz grupta leptin düzeyi artmış, adiponektin düzeyi azalmış, rezistin düzeyi ise değişmemiştir.
- d) Rolipram verdiğimiz grupta leptin, rezistin ve adiponektin düzeylerinde kontrol grubuna (grup 1) göre herhangi bir değişiklik görülmemiştir. Bu bulgumuzun mekanizması bilinmemektedir, fakat rolipramın bu sitokinler üzerinden de obezitede faydalı etki yaptığını söyleyebiliriz.
- e) Forskolin ve rolipram kullanımının karaciğer fonksiyonları açısından faydalı etki yaptıkları görülmüştür.

6. ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı sıçanlarda diyetle indüklenen obezitede forskolin ve rolipramın obezite üzerine olan etkilerinin cAMP, cGMP, SYA, leptin, rezistin, adiponektin ve karaciğer fonksiyon testlerinin ölçülerek ortaya konmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma 50 adet Wistar cinsi dişi rat üzerinde gerçekleştirildi. Ratlar 5 gruba ayrıldı. Gruplar; normal diyet grubu (grup 1), yağlı diyet grubu (grup 2), yağlı diyet+forskolin grubu (grup 3), yağlı diyet+rolipram grubu (grup 4) ve yağlı diyet + forskolin + rolipram grubu (grup 5) şeklinde ayrıldı. Gruplar 10 hafta süre ile beslendi. Son iki hafta grup 3'e forskolin (%10'luk forskolin ekstresinden 5 mg/kg/gün), grup 4'e (rolipram 0.1 mg/kg/gün) ve grup 5'e forskolin ve rolipram (forskolin 5 mg/kg/gün ve rolipram 0.1 mg/kg/gün) verildi. Bu süre sonunda ratlardan ketamin anestezisi altında kardiyak pompasyonla kan örnekleri alındı. Alınan kanların serum örneklerinde cAMP, cGMP, SYA, leptin, rezistin ve adiponektin düzeyleri ELİZA tekniği ile çalışan ticari kitlerle ve karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, GGT) ise rutin metodlarla ölçüldü.

Bulgular: Sadece yağlı diyetle beslenen gruba (grup 2) ait cAMP ve SYA düzeyleri kontrol grubuna (grup 1) göre istatistiki açıdan önemli düzeyde artmazken, forskolin (grup 3), rolipram (grup 4) ve forskolin+rolipram (grup 5) verdiğimiz gruplara ait serum cAMP düzeyleri ile SYA düzeyleri kontrol grubuna (grup 1) ve sadece yağlı diyet verilen gruba (grup 2) göre önemli düzeyde yüksek bulundu. Gruplara ait cGMP düzeyleri arasında ise önemli bir fark bulunamadı.

Çalışmamızda leptin düzeyi, yüksek yağlı diyetle beslediğimiz gruplarda (grup 2-3-4-5) kontrol grubuna (grup 1) göre önemli düzeyde yüksek, adiponektin düzeyi ise önemli düzeyde düşük olduğu bulundu, fakat rolipram verdiğimiz grupta (grup 4) her iki hormon düzeyinde fark bulunamadı. Gruplara ait rezistin düzeyleri arasında ise önemli bir fark bulunamadı.

ALT rolipram (grup 4) ve forskolin+rolipram (grup 5) verdiğimiz grupta, AST ise forskolin +rolipram (grup 5) verdiğimiz grupta kontrol grubuna (grup 1) göre istatistiki olarak anlamlı derecede düşük bulundu.

Sonuç: Sonuçta bulgularımız forskolin ve rolipramın cAMP düzeyini artırarak lipolizi hızlandırdığını, forskolin verilen grupta yağ dokusundan salgılanan leptin düzeyinin arttığını adiponektin düzeyinin azaldığını, rolipram verilen grupta ise leptin ve adiponektin düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmadığını, her iki grupta rezistin düzeyinin değişmediğini ve son olarak her iki maddenin karaciğer fonksiyonları üzerine faydalı etki yaptıklarını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: obezite, forskolin, rolipram, cAMP, SYA

7. ABSTRACT

Aim: The aim of the study was to investigate effects of forskolin and rolipram on cAMP, cGMP, FFA, leptin, resistin, adiponectin levels and liver function tests in diet induced obesity in rats.

Materials and Methods: This study was performed on 50 Wistar female rats. The rats were separated into five groups. The groups were formed as follows: normal diet group (group 1), high fat diet group (group 2), high fat diet +forskolin group (group 3), high fat diet +rolipram group (group 4) and high fat diet + forskolin + rolipram group (group 5). Forskolin group (group 3) received 5 mg/kg/day of 10 % forskolin extract, rolipram group (group 4) received 0.1 mg/kg/day rolipram, forskolin plus rolipram group (group 5) received 5 mg/kg/day forskolin and 0.1 mg/kg/ day rolipram in their chow. The groups were fed 10 weeks and forskolin and rolipram were added to the chow for last two weeks via gastric gavage. After that period, the rats were killed under ketamine anesthesia and blood samples were obtained via cardiac puncture. cAMP, cGMP, FFA, leptin, resistin and adiponektin levels were determined by commercially available kits based on ELISA technique and liver function tests (AST, ALT, GGT) were measured by routine methods in serum samples of the rats.

Findings: Serum cAMP and FFA levels were significantly higher in the group 3, group 4 and group 5 than in the control group (group 1) and in the high fat diet group (group 2). There was no significant difference between serum cAMP and FFA levels of control group (group 1) and high fat diet group (group 2). There was no significant difference between serum cGMP levels of the groups.

Serum leptin levels were significantly higher whereas serum adiponectin levels were significantly lower in the high fat diet groups than in the control group. But, there was no difference between serum leptin and adiponectin levels of the rolipram group (group 4) and the control group (group 1). In addition, there were no differences between serum resistin levels of the groups.

Serum ALT levels was significantly lower in the rolipram (group 4) and forskolin+rolipram (group 5) groups than in the control group (group 1). Serum AST levels were significantly lower in forskolin+ rolipram group (group 5) than in the control group (group 1).

Results: Our findings show that forskolin and rolipram increase the level of cAMP which results in an increase in lipolysis. In forskolin group leptin levels were increased whereas adiponectin levels were decreased, whereas in rolipram group there was no

change in leptin and adiponectin levels, also there was no change in resistin levels of both groups . Finally both substances have beneficial effect on the liver functions .

Key words: obesity, forskolin, rolipram, cAMP, FFA

8. KAYNAKLAR

1. Altunkaynak BZ, Özbek E. Obezite Nedenleri ve Tedavi Seçenekleri. Van Tıp Dergisi 2006; 13(4): 138-149
2. Korugan Ü, Orhan Y, Yılmaz C. Klinik Obezite. Obezite Çalışma Grubu. 1. Baskı. 2000;1-15;49-73
3. Yılmaz C. Obezite ve Tedavisi. 1. Baskı. İzmir: Mart matbaacılık 1999;11-29
4. Ersoy R, Çakır B. Obezite. Turk Medical Journal 2007;1:107- 116.
5. Kopelman P G, Stock J M. Klinik obezite. 1. baskı, İstanbul: And yayıncılık, 2000;18-49
6. Apay SE, Pasinlioğlu T. Obesity and Pregnancy. TAF Prev Med Bull 2009; 8(4):345-350
7. Satman I, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, Salman F, Uygur S et al. Population-based stud of Diabets and risk Characteristics in Turkey Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study. Diabetes care. 2002; 25(9): 551-556.
8. Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye'de obezite ve hipertansiyon taraması sonuçları yorumu (II). Endokrinolojide yönelişler ek sayı. 2002; 11(1): 1-16.
9. Çöl M. Halk Sağlığı Yönünden Obezite. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 1998; 51(3):173-176
10. Oranzo JA, Scott JG. Diagnosis and treatment of obesity in Adults: An Applied Evidence-Based Review. J Am Board Fam Pract 2004;17:359-69.
11. Low AK, Bauldin MJ, Sumrall CD, Loustalot FV, Land KK. A Clinician's approach to medical management of obesity. Am J Med Sci 2006;331:175-82.
12. Collazo-Clavell ML. Safe and effective management of the obese patient. Mayo Clin Proc 1999;74:1255-9.
13. Gökcel A, Gümüldürlü Y. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat, and metformine in the treatment of obesity. N Eng J Med 2003;348:2074-81.
14. Tanakol R. Obezite Tedavisinde Orlistat Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism, 2003; 2 : 87-97
15. Orhan Y. Şişmanlık. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. 2001;716-733.
16. Lau DCW, Douketis JD, Morrison KM, Hramiak IM, Sharma AM. Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children . CMAJ 2007;176 (8 Suppl):1-13.
17. Gültürk S, Demirkazık A. Leptin ve Diyabet. C.Ü.Tıp Fakültesi Dergisi. 2007;29:35-40
18. Flier JS . Leptin expression and action : new experimental pradigms . Proc Nat Acad Sci 1997; 94: 4242-4245.
19. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. J Leukoc Biol. 2000;68:437-446
20. Imagawa K, Numata Y, Katsuura G, Sakaguchi I, Morita A, Kikuoka S, et al. Structure-function studies of human leptin. J Biol Chem. 1998;273:35245-35249.
21. Gong DW, Bi S, Pratley RE, Weintraub BD. Genomic structure and promoter analysis of the human obese gene. J Biol Chem. 1996;271:3971-3974.
22. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel Hormon: Leptin. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2004;30:113-118.
23. Jensen MD, Møller N, Nair KS, Eisenberg P, Landt M, Klein S. Regional leptin kinetics in humans. Am J Clin Nutr. 1999;69:18-21.
24. Friedman JM, Halaas JL Nature. Leptin and the regulation of body weight in mammals 1998;395:763-770.
25. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. Ann Intern Med. 1999;130:671-680.
26. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J, et al. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. J Clin Invest. 1996;98:1277-1282.
27. Mantzoros C, Flier JS, Lesem MD, Brewerton TD, Jimerson DC. Cerebrospinal fluid leptin in anorexia nervosa: correlation with nutritional status and potential role in resistance to weight gain. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:1845-1851.

28. Huang L, Li C. Leptin: a multifunctional hormone. *Cell Res.* 2000;10:81-92.
29. Rosenbaum M, Murphy EM, Heymsfield SB, Matthews DE, Leibel RL. Low dose leptin administration reverses effects of sustained weight-reduction on energy expenditure and circulating concentrations of thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2391-2394.
30. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2002; 13(1): 18-23
31. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity- induced insulin resistance in mice lacking TNF- function. *Nature* 1997; 389(9): 610-614
32. Berger A. Resistin: a new hormone that links obesity with type 2 diabetes, *BMJ* 2001; 322: 193
33. Naveh-Many T, Almogi G, Livni N, Silver J. Estrogen receptors and biologic response in rat parathyroid tissue and C cells. *J Clin Invest* 1992;90:2434-8.
34. Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adiposederived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest* 2003;111:225-30.
35. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *Eur J Endocrinol* 2002;147:173-80.
36. Shojima N, Sakoda H, Ogihara T. Humoral regulation of resistin expression in 3T3-L1 and mouse adipose cells. *Diabetes* 2002;51:1737-44.
37. Moore GB, Chapman H, Holder JC. Differential regulation of adipocytokine mRNAs by rosiglitazone in db/db mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;286:735-41.
38. Kawanami D, Maemura K, Takeda N. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;314:415-9.
39. Muse ED, Obici S, Bhanot S. Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance. *J Clin Invest.* 2004;114:232-239.
40. Gerber M, Boettner A, Seidel B. Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:4503-4509
41. Pagano C, Marin O, Calcagno A. Increased serum resistin in adults with Prader-Willi syndrome is related to obesity and not to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4335-4340.
42. Palanivel R, Sweeney G. Regulation of fatty acid uptake and metabolism in L6 skeletal muscle cells by resistin. *FEBS Lett.* 2005;579:5049-5054.
43. Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease *Atherosclerosis Supplements* 2005;67-14
44. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation* 2006;116:1784-92
45. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponektin, and resistin. *Clin Chem* 2004;50(9):1511-1529
46. Haluzík M, Parízková J, Haluzík MM. Adiponectin and Its Role in the Obesity-Induced Insulin Resistance and Related Complications *Physiol. Res.* 2004;53: 123-129.
47. Kim SM, Cho KH, Park HS. Relationship between plasma adiponectin levels and the metabolic syndrome among Korean people. *Endocrine Journal* 2006;53(2):274-54
48. Ryo M, Nakamura T, Kihara S. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004; 68: 975 -81
49. Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends in Endocrinol Metab* 2003; 14(3): 137-45.
50. Kappes A, Loffler G. Influences of ionomycin, dibutyryl-cyclic AMP and tumor necrosis factor alpha on intracellular amount and secretion of apM1 in differentiating primary human preadipocytes. *Hormone Metab Res* 2000; 32: 548-54.
51. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(5):1930-5.

52. Behre CJ, Gummesson A, Jernas M. Dissociation between adipose tissue expression and serum levels of adiponectin during and after diet-induced weight loss in obese subjects and without the metabolic syndrome. *Metabolism*. 2007;56(8):1022-8
53. Arita Y, Kihara S, Ouchi N. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Comm* 1999;257:79-83.
54. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappa signaling through a c-AMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296-301.
55. Putz DM, Goldner WS, Bar RS. Adiponectin and C-Reactive Protein in Obesity, Type 2 Diabetes, and Monodrug Therapy. *Metabolism* 2004; 53(11):1454-61
56. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 2001; 108(12): 1875-81.
57. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50(9): 2094-9.
58. Wagner JA, Larson PJ, Weiss S, Miller JL, Doebber TW, Wu MS, et al. Individual and combined effects of peroxisome proliferator-activated receptor and {gamma} agonists, fenofibrate and rosiglitazone, on biomarkers of lipid and glucose metabolism in healthy nondiabetic volunteers. *J Clin Pharmacol* 2005;45(5):504-13.
59. Godard MP, Johnson BA, Richmond SR. Body composition and hormonal adaptations associated with forskolin consumption in overweight and obese men. *Obes Res*. 2005;13:1335-1343.
60. Kavitha C, Rajamani K, Vadivel E. *Coleus forskohlii* – A comprehensive review on morphology, phytochemistry and pharmacological aspects. *Journal of Medicinal Plants Research* 2010 February;18:278-285
61. Pinto C, Papa D, Hübner M, Mou TC, Lushington GH, Seifert R. Activation and inhibition of adenylyl cyclase isoforms by forskolin analogs. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008 Apr;325(1):27-36.
62. Pinto C, Hübner M, Gille A, Richter M, Mou TC, Sprang SR, et al. Differential interactions of the catalytic subunits of adenylyl cyclase with forskolin analogs. *Biochem Pharmacol*. 2009 Jul 1;78(1):62-9.
63. Ahmad S, Rizwan M, Parveen R, Mujeeb M, Aquil M. A Validated Stability-Indicating TLC Method for Determination of Forskolol in Crude Drug and Pharmaceutical Dosage Form. *Chromatographia* 2008 March ; (67) :441-447
64. Henderson S, Magu B, Rasmussen C, Lancaster S, Kerksick C, Smith P, et al. Effects of *coleus forskohlii* supplementation on body composition and hematological profiles in mildly overweight women. *J Int Soc Sports Nutr*. 2005 Dec 9;2:54-62.
65. Siuciak JA, Chapin DS, McCarthy SA, Martin AN. Antipsychotic profile of rolipram: efficacy in rats and reduced sensitivity in mice deficient in the phosphodiesterase-4B (PDE4B) enzyme. *Psychopharmacology* 2007 Jun;192(3):415-24.
66. Griswold DE, Webb EF, Breton J, White JR, Marshall PJ, Torphy TJ. "Effect of selective phosphodiesterase type IV inhibitor, rolipram, on fluid and cellular phases of inflammatory response". *Inflammation* (1993). 17 (3): 333-44.
67. Maxwell CR, Kaner SJ, Abel T, Siegel SJ. "Phosphodiesterase inhibitors: a novel mechanism for receptor-independent antipsychotic medications". *Neuroscience* 2004; 129 (1): 101-7
68. Zhang R, Maratos-Flier E, Flier JS. Reduced adiposity and high-fat diet-induced adipose inflammation in mice deficient for phosphodiesterase 4B. *Endocrinology*. 2009 Jul;150(7):3076-82.
69. Onat T, Emerk K, Sönmez E.Y. *İnsan biyokimyası*. Ankara: Palme yayıncılık, 2002,452-460.
70. Guyton A.C.(Eds) *Textbook of Medical Physiology*, 10th ed .2001,841-3, 93
71. Kayaalp OS. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 1998,8.baskı 2.cilt, Hacettepe-taş yayın 1028-1032
72. Güneş H.V. *Moleküler hücre biyolojisi*. 2003, 1. Baskı, Kaan kitabevi 310-326
73. Mattes RD. Fat taste and lipid metabolism in humans. *Physiology&Behavior* . 2005; 86: 691-697.
74. Hac-Wydro K, Wydro P. The influence of fatty acids on model cholesterol/phospholipid membranes. *Chem Phys Lipids*. 2007; 150:66-81.

75. De Lany JP, Windhauser MM, Champagne CM, Bray GA. Differential oxidation of individual dietary fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72:905-11.
76. Innis SM. Fatty acids and early human development. *Early Human Development.* 2007; 83:761-766.
77. Karaca E, Aytaç S. Yağ bitkilerinde yağ asitleri kompozisyonu üzerine etki eden faktörler. *OMÜ Zir. Fak. Dergisi.* 2007; 22:123-131.
78. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Ascherio A, Colditz GA, Speizer FE, et al. Dietary saturated fats and their food sources in relation to the risk of coronary heart disease in women. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 1999; 70:1001-8.
79. Hu FB, Manson JE, Willett WC. Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: A Critical Review. *Journal of the American College of Nutrition.* 2001; 20:5-19.
80. Carmen GY, Víctor SM. Signalling mechanisms regulating lipolysis. *Cell Signal.* 2006 Apr; 18(4):401-8.
81. Snyder PB, Esselstyn JM, Loughney K, Wolda SL, Florio VA. The role of cyclic nucleotide phosphodiesterases in the regulation of adipocyte lipolysis. *J Lipid Res.* 2005 Mar; 46(3):494-503.
82. Lieberman S. A new potential weapon for fighting obesity: forskolin-the active diterpene in *Coleus*. *Altern Complement Ther.* December 2004:330-333.
83. Allen DO, Ahmed B, Naseer K. Relationships between cyclic AMP levels and lipolysis in fat cells after isoproterenol and forskolin stimulation. *J Pharmacol Exp Ther.* 1986 Aug; 238(2):659-64
84. Nakamura J, Okamura N, Kawakami Y. Augmentation of lipolysis in adipocytes from fed rats, but not from starved rats, by inhibition of rolipram-sensitive phosphodiesterase 4. *Arch Biochem Biophys.* 2004 May 1; 425(1):106-14.
85. Greene M, Thackeray JT, Kenk M, Thorn SL, Bevilacqua L, Harper ME, et al. Reduced in vivo phosphodiesterase-4 response to acute noradrenaline challenge in diet-induced obese rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2009 Mar; 87 (3): 196- 202
86. Grønning LM, Baillieb GS, Cederbergc A, Lynchb MJ, Houslayb MD, Enerback S, et al. Reduced PDE4 expression and activity contributes to enhanced catecholamine-induced cAMP accumulation in adipocytes from FOXC2 transgenic mice *FEBS Letters* 580 (2006) ;4126-4130
87. Wolfe BE, Jimerson DC, Orlova C, Mantzoros CS. Effect of dieting on plasma leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and resistin levels in healthy volunteers. *Clin Endocrinol.* 2004 Sep; 61(3):332-8.
88. Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Estrada E, Seip R, et al. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Oct; 88(10):4848-56.
89. Ballantyne GH, Gumbs A, Modlin IM. Changes in insulin resistance following bariatric surgery and the adipoinular axis: role of the adipocytokines, leptin, adiponectin and resistin. *Obes Surg.* 2005 May; 15(5):692-9
90. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol.* 2003 Oct; 149(4):331-5.
91. Anderlová K, Kremen J, Dolezalová R, Housová J, Haluzíková D, Kunesová M, et al. The influence of very-low-calorie-diet on serum leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and resistin levels in obese women. *Physiol Res.* 2006; 55(3):277-83
92. Gil-Campos M, Cañete RR, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr.* 2004 Oct; 23(5):963-74.
93. Martin LJ, Woo JG, Daniels SR, Goodman E, Dolan LM. The relationships of adiponectin with insulin and lipids are strengthened with increasing adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jul; 90(7):4255-9.
94. Bullen JW, Bluher S, Kelesidis T, Mantzoros CS. Regulation of adiponectin and its receptors in response to development of diet-induced obesity in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007 Apr; 292(4):1079-86.
95. Reinehr T, Roth C, Menke T, Andler W. Adiponectin before and after weight loss in obese children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Aug; 89(8):3790-4.

96. Milan G, Granzotto M, Scarda A, Calcagno A, Pagano C, Federspil G, et al. Resistin and adiponectin expression in visceral fat of obese rats: effect of weight loss. *Obes Res.* 2002 Nov;10(11):1095-103
97. Faraj M, Havel PJ, Phélis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Apr;88(4):1594-602.
98. Taguchi I, Oka K, Kitamura K, Sugiura M, Oku A, Matsumoto M. Protection by a cyclic AMP-specific phosphodiesterase inhibitor, rolipram, and dibutyryl cyclic AMP against *Propionibacterium acnes* and lipopolysaccharide-induced mouse hepatitis. *Inflamm Res.* 1999 Jul;48(7):380-5
99. Matsushashi T, Otaka M, Odashima M, Jin M, Komatsu K, Konishi N, et al. Specific type IV phosphodiesterase inhibitor ameliorates thioacetamide-induced liver injury in rats. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005 Jan;20(1):135-40.

TEŐEKKÖR

Tezin hazırlanması esnasındaki yardım ve desteklerinden dolayı başta Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. İdris MEHMETOĐLU'na, Anabilim Dalı'mızda görevli tüm hocalarım ve asistan arkadaşlarıma, ayrıca deneysel çalışmalarımda yardımını esirgemeyen veteriner Mehmet ÖZ ve tüm Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi çalışanlarına, Dr. Fatma Hümevra Yerlikaya, Dr. Ekrem Erbay, Dr. Erkan Taşvürek ve tüm Biyokimya Anabilim Dalı ve Tıp Fakóltesi Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim. Ayrıca tüm hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ve bugünlere ulaşmamda en büyük pay sahibi olan anneme, babama ve kardeşlerime teşekkürü borç bilirim.

Dr. SİBEL DÖŐEYİCİ