



T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OBEZ VE OBEZ OLMAYAN KEDİLERDE GHRELİN VE LEPTİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Veteriner Hekim Şefika AKGÜN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Şima ŞAHİNDURAN

BURDUR-2023

T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OBEZ VE OBEZ OLMAYAN KEDİLERDE GHRELİN VE
LEPTİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Veteriner Hekim Şefika AKGÜN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Şima ŞAHİNDURAN

Bu Araştırma Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü tarafından 0762-YL-21 proje numarası ile desteklenmiştir.

BURDUR-2023

TEŞEKKÜR

Lisans ve Lisansüstü eğitim sürecim boyunca; bilgi birikimini benden esirgemeyen, bana her konuda destek veren, yardım ve tavsiyelerini esirgemeyen başta danışman hocam Prof. Dr. Şima Şahinduran olmak üzere, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, hayatım boyunca her zaman yanımda olan annem ve babam, desteklerini asla esirgemeyen kız kardeşlerime, Uzm. Vet. Hek. Orçun Sav'a, örnek toplama sürecinde yardımcı olan Dr. Ebru Özaytekin Akbaş ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	i
KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
ETİK BEYAN	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
TÜRÇE ÖZET	x
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	xi
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Obezite	5
2.1.1. Vücut Kondisyon Skoru	5
2.1.2. Obezitenin Patofizyolojisi	6
2.1.3.İştah Merkezi	7
2.2. Ghrelin	8
2.2.1. Ghrelin Üretimi	9
2.2.2. Etki Mekanizması	10
2.2.3. Ghrelin O-Asetiktransferaz (GOAT)	11
2.2.4. GOAT/Ghrelin Sistemini Hedefleyerek Obezite ve İnsülin Direncine Karşı Terapötik Potansiyeli	11
2.2.5. Ghrelin ve Enerji Metabolizması	12
2.2.6. Ghrelinin Yağ Dokusu Üzerindeki Etkisi	13
2.2.7. İnsülin ve Glikoz Konsantrasyonlarının Ghrelin Salgısına Etkisi	13
2.2.8 Ghrelin Obezite İlişkisi	15
2.3. Leptin	17
2.3.1. Kedilerde Leptin	19
2.3.2.Leptin ve Kökenli Reseptörü	20
2.3.3. Leptin Salgısının Düzenlenmesi	20
2.3.4. Leptinin Vücut Kondisyon Skoru ile Korelasyonu	22
2.3.5. Leptin ve Obezite	22
2.3.6. Leptin Direnci	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Gereç	26
3.1.1. Hayvan Materyali	26
3.2. Yöntem	26
3.2.1. Aranılan Kriterler	26
3.2.1.1. Vücut Yağ Ölçüm Sistemi	26
3.2.2. Ghrelin ve Leptin Test Protokolü	28
3.2.3. ELİSA Yöntemi ile Ghrelin ve Leptin Verilerinin Toplanması	28
3.3. İstatiksel Analiz	29
4. BULGULAR	30
4.1. Biyokimyasal Bulgular	30

4.2. Hematolojik Bulgular	31
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	37
7. KAYNAKLAR	38
8. ÖZGEÇMİŞ	46



ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Ghrelinin Fizyolojik Etkileri	8
Şekil 2.2. Ghrelin ve leptinin sentez yerleri ile biyokimyasal fizyolojik etkileri	17
Şekil 2.3. Leptinin hipotalamus ve periferik organlar (pankreas, karaciğer ve iskelet kasları) üzerindeki etkileri.	21
Şekil 2.4. Leptin direnci ve obezitede metabolik sendromun patogenezi Leptin ve Adiponektinin Etkisi.	25
Şekil 3.1. Göğüs kafesi (sol) ve bacak indeksi (sağ) değerlerinin ölçülmesi.	27
Şekil 3.2. Kan serumunda ELISA yöntemiyle Ghrelin ve Leptin hormonu ölçülmesi.	29

TABLÖLAR

Tablo 4.1. Obez ve kontrol gruplarında leptin, ghrelin ve diğ�er biyokimyasal bulgular	30
Tablo 4.2. Obez ve kontrol grubunda hematolojik bulgular	31



SİMGELER VE KISALTMALAR

$\geq$	: Büyük Eşittir
$>$	: Büyüktür
$<$	: Küçüktür
%	: Yüzde
μL	: Mikrolitre
AA	: Aminoasit
BH	: Büyüme Hormonu
BOS-3	: Koloni Uyarıcı Faktör 3
BSAVA	: British Small Animal Veterinary Association
FN III	: Fibronektin tip III
GHSR	: G-protein Bağlayan Reseptör
GHSR-1a	: Büyüme Hormonu Sekretagog Reseptörü
GI	: Gastrointestinal
GIP	: Glikoz Bağımlı İnsülinotropik Polipeptit
GLP-1	: Glukagon Benzeri Peptid-1
GOAT	: Ghrelin O-açıltransferaz
IL	: İnterlökin
IL1b	: İnterlökin 1 beta
IL-6	: İnterlökin-6
IP	: İntraperitoneal
ISV	: İntraserebro-Ventriküler
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
kDA	: Kilodalton
LEP-R	: Leptin Reseptörü
LIF	: Lösemi İnhibitör Faktör
MBH	: Mediobasal Hipotalamus
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NPY-AGRP	: Nöropeptid Y/agouti ile ilişkili protein
Ob	: Obez
POMC-CART	: Pre-proopiomelanokortin/kokain amfetaminle ilgili transkript
T2DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
TNF- α	: Tümör nekroz Faktörü Alfa
VKS	: Vücut Kondisyon Skoru
WSAVA	: World Small Animal Veterinary Association

ÖZET

Obez ve Obez Olmayan Kedilerde Ghrelin ve Leptin Düzeylerinin Araştırılması

Obezite, vücutta fazla miktarda yağ birikmesine bağlı olarak metabolik ve fizyolojik fonksiyonlarının bozulmasıdır. Evcil kedilerde giderek yaygınlaşan bir problem olan obezitenin temel tıbbi kaygısı anormal yağ birikimine eşlik eden birçok hastalıkla ilişkili olmasıdır. Obezitenin nedenleri, gelişiminde rol oynayan birçok farklı değişken olduğu için net değildir. Leptin ve ghrelin enerji dengesini ile ilgili iki hormondur. Ghrelin oreksijenik bir hormonken leptin anoreksijenik bir hormondur. Bu iki hormon hakkında hala yeterince bilgi yoktur ve obezite ile bağlantısını araştıran araştırmalar çok azdır. Bu çalışmanın hayvan materyalini klinik olarak sağlıklı rutin kontrollere getirilen fizik muayene ile hemogram ve kan biyokimya sonuçlarına göre sağlıklı olan değişik ırk, yaş ve cinsiyette kedilerden oluşmaktadır. Çalışmada kedilerde vücut yağ ölçüm sistemiyle 20 kedi değ erlendirildi. Vücut yağ oranı, %30'un üzerinde olanlar obez (n=10) olarak değ erlendirildi, %30'un altında olanlar ise kontrol grubu (n=10) olarak değ erlendirilip kan örnekleri toplandı. Her iki gruptaki kedilerden Vena jugularisten antikoagülanlı tüplere kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri santrifüje tabi tutulduktan sonra serumları ayrıştırılarak serum analizleri yapılana kadar -20°C de saklandı. Daha sonra ELİSA yöntemi ile leptin ve ghrelin değ erleri ölçüldü ve birbiriyle ilişkileri değ erlendirildi. Her iki grupta olan kedilerde serum leptin (p=0,05) ve ghrelin p=0,001) değ erleri belirlendi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi. Sonuç olarak obez kedilerde leptin ve ghrelin hormonları önemli rol oynadıkları ve birbirleri ile bağlantılı olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Ghrelin, Leptin, Obezite, Kedi

ABSTRACT

Investigation of Ghrelin and Leptin Value in Obese and Non-Obese Cats

Obesity is the deterioration of metabolic and physiological functions due to excessive accumulation of fat in the body. The main medical concern of obesity, an increasingly common problem in domestic cats, is that it is associated with many diseases that accompany abnormal fat deposition. The causes of obesity are not clear as there are many different variables involved in its development. Leptin and ghrelin are two hormones involved in energy balance. Ghrelin is an orexigenic hormone while leptin is an anorexigenic hormone. There is still not enough information about these two hormones and there is very little research investigating their connection with obesity. The animal material of this study consists of cats of different breeds, ages and genders, which were brought to clinically healthy routine controls and were healthy according to the results of physical examination, hemogram and blood biochemistry. In this study, 20 cats were evaluated with the body fat measurement system in cats. Those with body fat ratio above 30% were considered obese (n=10), those below 30% were considered as the control group (n=10) and blood samples were collected. Blood samples were taken from the vena jugularis into tubes without anticoagulant from cats in both groups. After the blood samples were centrifuged, their serums were separated and stored at -20°C until serum analysis. Then, leptin and ghrelin values were measured by ELISA method and their relations with each other were evaluated. Serum leptin ($p=0.05$) and ghrelin ($p=0.001$) values were determined in cats in both groups, and statistically significant differences were observed. As a result, it was determined that leptin and ghrelin hormones play an important role in obese cats and are related to each other.

Keywords: Ghrelin, Leptin, Obesity, Cat

1. GİRİŞ

Obezite, vücutta aşırı miktarda yağ dokusu birikimi olarak tanımlanır ve evcil hayvanlarda en sık görülen multifaktöriyel beslenme bozukluğudur. Obezite genellikle aşırı diyet alımının veya yetersiz enerji kullanımının bir sonucudur ve bu da pozitif enerji dengesi durumuna neden olur (German, 2006). İnsanlarda olduğu gibi köpek ve kedilerde yaşlanma ile birlikte obezite prevalansı artmıştır (Okada ve ark., 2019). Genetik, fiziksel aktivite miktarı ve diyetin enerji içeriği dahil olmak üzere birçok faktör bir kediye obeziteye yatkın hale getirebilir (German, 2006). Kediler, glikoz ve lipid metabolizmasındaki benzersiz özelliklerinden dolayı köpeklere kıyasla obez olma eğilimindedir. Kedilerde obezite prevalansının %30-40 olduğu varsayılmaktadır. Obezite genellikle %30'un üzerinde bir vücut yağ yüzdesi olarak tanımlanır ve normal kedilerin %10 ila %30 arasında vücut yağ yüzdesine sahip olması beklenir. Çok az teknik vücut yağ yüzdesini doğru bir şekilde değerlendirebilir ve bu tanım nadiren pratikte kullanılır. Yüksek vücut yağ yüzdesi, düşük aktivite seviyesine sahip kapalı alanlarda yaşayanlarda daha fazla gözlemlenmektedir. Yapılan bir çalışmada, ideal vücut kondüsyon skoruna (VKS) sahip kapalı mekân da yaşayan kedilerin %23,6- %38,4'lük bir vücut yağ yüzdesine sahip olduğunu göstermiştir. Başka bir çalışmada ise, kapalı mekân da yaşayan kısırlaştırılmış kedilerin, benzer vücut yağ yüzdesine sahip olmasına rağmen açık mekândaki kedilerden önemli ölçüde daha yüksek vücut yağ yüzdesine sahip olduğunu desteklemektedir (Hoelmkjaer ve Bjornvad, 2014).

Obezitenin temel tıbbi kaygısı, şişmanlığa eşlik eden birçok hastalık ile ilişkili olmasıdır (Okada ve ark., 2019). Yağ dokusu oldukça aktif bir dokudur ve vücutta geniş bir yerel ve sistemik süreçler yelpazesinde yer alan çok sayıda proteini salgılar. İnsanlarda ve kemirgenlerde obezite, kronik düşük dereceli yangı ile sonuçlanır. Dislipidemi ve insülin direnci dahil sistemik, metabolik disfonksiyona katkıda bulunmaktadır (Hoelmkjaer ve Bjornvad, 2014). İç organ yağının, deri altı yağa kıyasla metabolik olarak aktif olduğu kabul edilir ve çeşitli proinflamatuvar sitokinleri, yağ asitlerini serbest bırakır. Artan viseral yağ, metabolik sendrom insidansının artmasına katkıda bulunur (Kershaw ve Flier, 2004). Viseral yağ kütlesini yansıtan artan bel çevresi, insan tıbbında metabolik sendrom ve obezite hastalığı için bir

kriterdir. Obezite, sağlık sorunları olmayan ve sağlık sorunları olan olmak üzere iki türe ayrılır. Sağlık sorunlarının eşlik ettiği obezite, insan tıbbında obezite hastalıkları yani patolojik obezite olarak tanımlanmaktadır (Okada ve ark., 2019). Kedilerde patolojiye neden olan obezitenin kesin seviyesi bilinmemektedir (Hoelmkjaer ve Bjornvad, 2014). Çok sayıda çalışma, obezitenin kedilerin sağlığı ve uzun ömürlülüğü üzerinde zararlı etkileri olabileceğini göstermiştir (Okada ve ark., 2019, Parker ve ark., 2011). Obez evcil hayvanların yatkın olabileceği problemler arasında ortopedik hastalık, diyabetes mellitus, dolaşımdaki lipid profillerinde anormallikler, kardiyorespiratuvar hastalıklar, üriner bozukluklar, üreme bozuklukları, dermatolojik hastalıkların yanı sıra metabolik değişiklikler ve anestezi komplikasyonları yer alır (German, 2006) (Hoelmkjaer ve Bjornvad, 2014). Evcil hayvan obezitesinin veterinerlik mesleği içinde ciddi bir tıbbi sorun olarak farkındalığının artırılmasına ihtiyaç vardır (German, 2006). Bu nedenle, klinisyenler ve kedi sahipleri için kilo değişikliklerini düzenli olarak izlemek; obezite sonucu gelişen hastalıkların farkındalığının arttırılmasına katkıda bulunacaktır (Hoelmkjaer ve Bjornvad, 2014).

Leptin ve ghrelin, enerji dengesi ile ilgili iki hormondur. Anoreksijenik bir hormon olan leptin, enerji dengesinin uzun vadeli düzenlenmesinin bir aracıdır, gıda alımını baskılayarak kilo kaybına neden olur. Oreksijenik bir hormon olan ghrelin, gıda alımı başlamasında rol oynamaktadır (Yalçın ve ark., 2017).

Adipositler yağ dokusu, iskelet kası, karaciğer ve beyin dahil olmak üzere ana dokular ve organlar üzerindeki etkileriyle tüm vücut glikozu ve lipid metabolizması üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir. Adipositler ayrıca adipokin adı verilen faktörleri salgılar ve yerel immün hücre sitokin sekresyonunu, endotelial kan akışını, beyne nöronal sinyal göndermeyi düzenleyen endokrin ve parakrin faktörlerin salgılanması yoluyla vücut metabolizmasını düzenler. Obez hastalarda, adipokinlerin metabolizması, değişen konsantrasyonlarda salgılanır ve belirgin şekilde düzensizdir (Stoica ve ark., 2021). Adipokinlerin salgılanma modelleri, insülin duyarlılığı dahil olmak üzere çeşitli metabolik yolları etkileyen obezite ile değişir (Hoelmkjaer ve Bjornvad, 2014). Leptin prototipik adipokindir ve adipokinlerin tümü içinde köpeklerde ve kedilerde en iyi karakterize olanıdır. Leptin yapısal olarak adipositler tarafından salgılanmasına rağmen, artan salgılama bu hücrelerdeki enerji akışına

bağlıdır ve dolaşımdaki leptin konsantrasyonları yağ kütlesi ile ilişkilidir (Zoran, 2019). Leptin, yağ kütlesinin önemli bir düzenleyicisidir ve serumdaki konsantrasyonu, yağ kütlesi ile pozitif olarak ilişkilidir. Enerji tüketimini uyararak ve gıda alımını azaltarak hareket eder. İnsülin direncine benzer şekilde, obez kişilerde leptin direnci vardır. (Hoenig ve ark., 2007). Bu korelasyon, köpekler ve kediler de dahil olmak üzere bugüne kadar incelenen tüm türler için geçerlidir (Zoran,2019). Adiponektin, adipositlerde ifade edilir ve farklılaşır. Makrobesinlerin bu hormonlara etkisi olup olmadığı bilinmemektedir (Hoenig ve ark., 2007). Leptinin etkileri, birçok adipokinde olduğu gibi, reseptörü ile etkileşim yoluyla başlatılır ve bu sayede birçok hormonal, metabolik sistemde olduğu gibi bir dengeye sahiptir. Dolaşımdaki leptin konsantrasyonları hem köpeklerde hem de kedilerde yağ kütlesi ile ilişkilidir. Bu nedenle, deneysel olarak indüklenen obeziteden veya vücut kondisyon skorları artmış evcil köpekler ve kedilerde artan yağ kütlesi, leptinde anlamlı artışlarla sonuçlanır. Buna karşılık, yağ kütlesindeki azalma, her iki türde de leptin konsantrasyonlarında bir azalmaya neden olur. Dikkat çekici bir şekilde, kedilerde diyet bileşiminin leptin konsantrasyonu üzerindeki yemek sonrası etkisi tutarlı değildir, ancak nispi insülin direnci ve vücut yağ kütlesi tarafından modüle edilmiş gibi görünmektedir. Vücut kondisyon puanı ve yağ kütlesi ne olursa olsun, insülin direnci olan kediler insüline normal duyarlılığı olan kedilerden daha yüksek dolaşımdaki leptin konsantrasyonlarına sahiptir. Bu nedenle, leptinin kedi metabolizmasındaki rolü açıkça insülin duyarlılığı ve glikoz metabolizması ile bağlantılıdır (Zoran,2019).

İştah hormonu olarak da adlandırılan ghrelin, başlıca midenin fundus mukozasında üretilir. Ghrelin salınımının kontrolünde en önemli faktör beslenmedir. Açlıkta ghrelin düzeyi yükselirken gıda alımıyla birlikte düşer. Ghrelin salınımının kontrolüne etki eden faktörlerin ne olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte kan glikoz düzeyi önemli olabilmektedir; damar içi yolla veya midenin mekanik uyarımının ghrelin salınımında etkisi vardır (Comba ve ark., 2015). İnsanlarda hem normal kilolu hemde obez kişilerde oral veya intravenöz glikoz yüklemesinin ghrelin sekresyonunun düzenlediği gösterilmiştir (Pulkkinen ve ark,2010). Bununla birlikte, obez bireylerde açlık plazma ghrelin seviyeleri artar ve gıda alınmasıyla birlikte azalır. Ayrıca, ağır obez hastalarda, konservatif kilo verme yöntemleri kullanmak, ghrelin

seviyelerini önce düşürür fakat daha sonra tekrar aynı seviyelere yükselir (Stoica ve ark., 2021).

Farelerde ekzojen olarak verilen ghrelin besin alımını arttırmakta, vücut yağ kullanımını azaltarak yağ dokusunda artışa neden olmaktadır. Ghrelinin yağ dokusunu ve iştah arttırıcı etkilerinin büyüme hormonu üzerine etkilerinden bağımsız olduğu, leptinin de aracı olduğu MSS'deki özel nöronlar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (İlhan ve Erdost, 2009).

Obezitenin nedenleri, gelişiminde rol oynayan birçok farklı değişken olduğu için net değildir. Leptin ve ghrelin enerji dengesi ile ilgili iki hormondur. Gıda alımının başlaması ve enerji dengesinin uzun süre regülasyonunda oldukça etkili olan bu iki hormonun araştırılması ve obezite ile ilişkilendirilmesi çalışmanın amacını oluşturmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

Obezite vücutta aşırı miktarda yağ dokusu birikimi olarak tanımlanmaktadır (Zoran, 2010). Uygun olmayan kilo alımı tipik olarak, bakım gereksinimlerini aşan kalıcı diyet kalorisi alımından kaynaklanır ve bu da yağ dokusu birikiminin artmasına neden olur. Evcil hayvanlarda büyük ve giderek artan bir endişe kaynağıdır ve artan adipozite derecesine bağlı olarak aşırı kilolu veya obez olarak sınıflandırılır. Ağırlığı normalin %20'sini aşan bir köpek veya kedi aşırı kilolu olarak sınıflandırılır ve obez terimi, ağırlığı optimalden %30 daha büyük olan hayvanları tanımlamak için kullanılır (German, 2006).

Evcil kedilerin en yaygın multifaktöriyel beslenme bozukluğu olarak kabul edilmektedir. Birkaç ülkeden yapılan araştırmalar, kedilerin %11,5 ila %63'ünün aşırı kilolu veya obez olduğunu göstermiştir. Irk, yaş, cinsiyet, üreme durumu, evcil hayvan sahibi ilişkisi, sahiplerinin kedilerinin vücut durumuna ilişkin algıları, diyet türü, beslenme sıklığı ve çevrenin tümü, kedilerde obezite gelişimi için potansiyel risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Obezite, mekanik ve metabolik etkilere sahip olduğundan kedileri; Tip 2 diyabet, hepatik lipidoz, topallık, ağız boşluğu hastalıkları, idrar yolu hastalıkları, dermatolojik hastalıklar, neoplazi gibi durumlara yatkın hale getirebildiği için kedi sağlığı ve refahı açısından önemli etkilere sahiptir (Tarkosova ve ark., 2016).

2.1.1 Vücut kondisyon skoru

British Small Animal Veterinary Association (BSAVA), veteriner hekimliğinde köpeklerde ve kedilerde birden dokuza (1-9) vücut kondisyon skoru (VKS) ölçeği kullanmasını önerir. Pek çok farklı VKS sistemi geliştirilmiş olmasına rağmen, 9 birimli ölçek en kapsamlı şekilde doğrulanmış ve World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) Global Nutrition Panel tarafından önerilen ölçektir. VKS'si 6 veya 7 olan köpekler ve kediler fazla kilolu iken, VKS'si 8 veya 9 olanlar, en az %30 fazla ağırlığa eşdeğer olanlar obez olarak sınıflandırılır. Obeziteyi gösteren

diğer tamamlayıcı yöntemler: basitleştirilmiş durum puanlama sistemleri, fotoğraflar ve mezura kullanımını içermektedir. Vücut ağırlığını ölçmek vücut kompozisyonunu belirlemede güvenilir olmamakla birlikte en çok tercih edilen yöntemdir. Bu nedenle, aynı hayvanda tekrarlanan vücut ağırlığı ölçümlerinin kullanılması sayesinde müdahale edileyi gerektirecek artışlar belirlenebilir (Anonim, 2022).

2.1.2 Obezitenin Patafizyolojisi

Obezitenin nedenleri, gelişiminde rol oynayan birçok farklı değişken olduğu için net değildir. İlgili ana etkenler; enerji metabolizmasını etkileyen faktörler, enerji alımını ve asimilasyonunu etkileyen faktörler olarak ikiye ayrılabilir. Enerji metabolizması, istirahat metabolizma hızından, aktif metabolizma hızından ve bağlı aktiviteden doğrudan etkilenir. Enerji alımı davranışsal yeme, sindirim verimliliği ve besinlerdeki besin anabolizmasını etkileyen faktörlerden etkilenir. Uzun yıllar obezitenin glukostatik model veya lipostatik model ile açıklanabileceği düşünülmüştür. Bu iki model, diyetteki glikoz veya lipidin, vücuda alınmasıyla yoluyla meydana gelen hormonal etkileşim sonucu iştah oluşturma ve bastırmanın arkasındaki hormonal ana itici güçler olduğunu ileri sürdü. Zamanla, bu teorilerin bir miktar geçerliliği olduğu gösterildi, ancak hem substratların hem de potansiyel olarak diğer faktörlerin olası katılımı ile bir bütündür ve ayrıştırılamaz (Speakman, 2004).

Glukostatik teori, açlığın birincil oluşumunun, serum glukoz homeostazı ve insülin de dahil olmak üzere bunu düzenleyen hormonlar aracılığıyla olduğunu öne sürer. Glikoz ve glukostatik diğer hormonların; amilin ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) sadece insülin salgılanmasını değil, aynı zamanda beyindeki açlık merkezlerini de yönlendirdiği gösterilmiştir. Diyetle ki yağ asidinin, oreksijenik davranışları arttırma ve azaltmak için beyindeki iştah merkezlerini besleyen gastrointestinal hormon salgılanmasını artıran birincil itici faktör olarak değerlendirildiğinden, bu teori lipostatik model için gözden düşmüştür (Speakman ve ark., 2011).

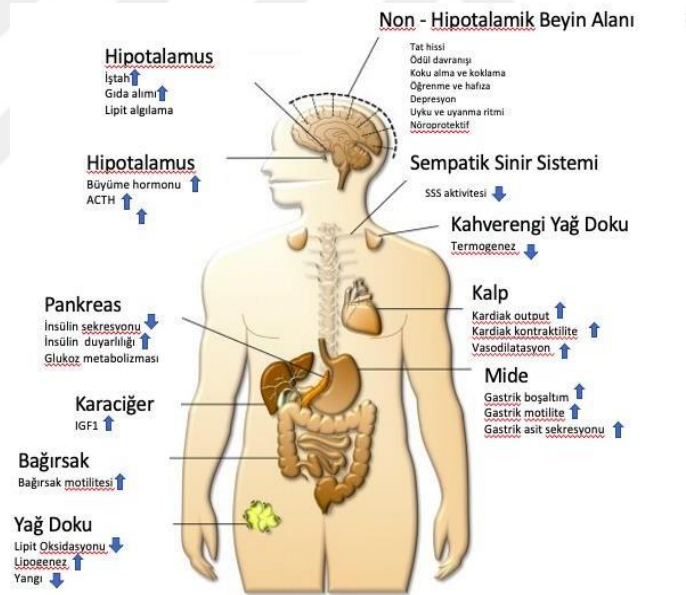
2.1.3. İştah Merkezi

Gastrointestinal sistem sadece gıda için bir kanal görevi görmez, aynı zamanda besinlerin sindirimi ve emilimi için de çok önemlidir. Görsel, koku alma ve tat alma uyarıları, ekzokrin ve endokrin sekresyonlarını ve yiyecek ağzına girmeden önce bile bağırsak hareketliliğini uyarır. Yemek alımı, mekanoreseptörleri uyarır, bu da yiyecek kütlesini barındırmak, sindirim, besin emilimini sağlamak için koordineli bir distansiyon ve itme dizisi ile sonuçlanır. Beyin, duyu sinirleri ve dolaşım yoluyla gastrointestinal sistemden sinyaller alır. Mekanoreseptörlerden gelen afferent sinir sinyalleri, vagus siniri yoluyla medulladaki dorsal vagal komplekse iletilir ve soliter yolun çekirdeğinin medial ve dorsomedial kısımlarında sonlanır (Schwartz, 2000).

Beyindeki iştah merkezleriyle ilgili mevcut bilgiler, yeme davranışının, hipotalamik merkezlere yakın iki nöron grubu tarafından kraniyal olarak hipotalamusa, beynin üçüncü ventrikülüne bitişik ortanca yükselme boyunca, kavisli çekirdek olarak adlandırıldığını göstermektedir. Arkuat çekirdek birbirine bitişik olarak çalışan ve preproopiomelanokortin/kokain amfetaminle ilgili transkript (POMC-CART) nöronlarını ve nöropeptid Y/agouti ile ilişkili protein (NPY-AGRP) nöronlarını içeren iki çekirdeğe sahiptir. POMC-CART nöronları uyarıldığında, iştahı azaltan bu alanları uyarmak için oreksin ve melanokortin salınımı yoluyla başta dorsomedial, paraventriküler ve lateral hipotalamik çekirdekler olmak üzere hipotalamik beslenme merkezlerini aktive eder. Beynin aynı bölgeleri, yeme davranışını artırmak için NPY-AGRP nöronları tarafından uyarılır. Bu ana yollara ek olarak medulla, iştahı azaltmaya yardımcı olan ve çekirdek traktus solitaris olarak adlandırılan nöronal yolları da içerir. Bu yol, kolesistokinin gibi gastrointestinal sistemden gelen hormonlar tarafından, yemekten hemen sonra kısa süreli, hızlı bir vagal açlık molası olarak uyarılmış gibi görünmektedir. Kolesistokinin'e ek olarak, bir yemek yedikten sonra insülinde yükselmeler meydana gelir, bu da POMC-CART nöronlarını uyararak ve iştahı azaltmak için NPY-AGRP nöronlarının ateşlenmesini yavaşlatarak kavisli çekirdeği etkiler. Bunlar farmakolojik müdahale için incelemek ilginç hedefler olsada, bu hormonların her ikisinin de pankreastan salgılanması ve glukoz düzenlenmesindeki geniş organizma etkileri, bunların uygulanabilir farmakolojik hedefler olmasını engeller (Suzuki ve ark., 2010).

2.2. Ghrelin

Japon bilim insanları tarafından 1999 yılında ön hipofiz bezinden büyüme hormonu (BH) salınımını uyarabilen büyüme hormonu sekretagog reseptörü (BHSR) 1a için endojen ligand olarak gastrointestinal peptit hormonu olan ghrelini keşfettiler. Ghrelin'in oreksijenik nöral devrelerin aktivasyonu yoluyla sistemik metabolizmayı modüle ettiği bulundu. Başlıca mide fundusundan olmak üzere hipotalamus, hipofiz, tiroid bezi, tükrük bezi, ince bağırsak, böbrek, kalp, pankreas, akciğer, plasenta, gonadlar, immun sistem, meme gibi doku ve organlardan da salınan 28 amino asitlik lipopeptid yapıda bir hormondur. Gelişim anlamına gelen 'grow' sözcüğünün kökü olan 'ghre' ile salgılatma anlamına gelen 'rel'in' sözcükleri birleştirilerek 'ghrelin' ismi türetilmiştir. 2006 yılında açlık hormonu anlamına gelen 'apetite hormone' kullanılmaya başlanmıştır (Aydın, 2007; Kojima, 2008) (Müller ve ark., 2015).



Şekil 2.1. Ghrelinin fizyolojik etkileri (Müller ve ark., 2015).

Ghrelin araştırmaların ilk aşamasında, gıda alımını ve enerjiyi ayarlamak için merkezi sinir sistemine (MSS) gastrointestinal (GI) yakıt durumunu bildiren bir yemek başlatma veya açlık hormonu gibi davrandığını öne süren bir model ortaya çıktı. (Cowley ve ark., 2003), (Kojima ve Kangawa, 2005). Bu rolle uyumlu olarak, ghrelin mide fundusunun oksintik bezlerinde üretilir, artan açlık hissi ile kanda seviyeleri yükselir ve reseptörü gıda alımını, tokluğu düzenleyen hipotalamik anöronlarda

bulunur (Guan ve ark., 1997) (Müller ve ark., 2015). Bununla birlikte, son zamanlarda, ghrelin bir açlık hormonu olarak bu geleneksel ve dar tanımlanmış görüşüne meydan okundu. Artan kanıtlar, açlığın ve metabolizmanın düzenlenmesinde ghrelinin daha karmaşık bir rolünü desteklemektedir (Müller ve ark., 2015).

Ghrelin vücutta açıl ve de-açıl olmak üzere iki formda bulunur ve yarılanma ömrü 15-20 dakikadır. Ghrelinin N-terminal ucundan üçüncü amino asit olan serin'e bağlı olan 8 karbonlu yağ asidi oktanil grup olarak adlandırılır. Ghrelinin aktif yani açıl olabilmesi için bu grubun bağlı olması gerekmektedir. Oktanil grup bağlı olmayansa de- açıl ghrelin olarak adlandırılır (Kara,2014). Bu oktanoillenme, ghrelinin GHS-R1a'ya bağlanması ve aktivasyonu için şarttır (Bürül, 2019). Sirkülasyondaki ghrelinin büyük kısmı de-açile ghrelinden oluşur. Bir yağ asidi tarafından aktive edilen tek hormondur. Bu esterifikasyon, ghreline hidrofobik özellik kazandırır ve kan-beyin bariyeri boyunca taşınmasını etkiler böylece hipotalamus ve hipofize geçiş imkânı sağlanmış olur. Ghrelinin öncül molekülü 117 amino asitli, proghrelin'dir. Proghrelin, aynı zamanda obestatin hormonunda öncülüdür (Kara, 2014) (Soares, 2008) (Gutierrez ve ark., 2010).

2.2.1 Ghrelin Üretimi

Yetişkin memelilerde, mide ghrelinden en zengin dokudur. Midede, sentezlenen ve salgılanan ghrelin hücreleri, fundusta en bol bulunan X / A hücreleri olarak tanımlanmıştır. İnsan midesinde de-açıl: açıl ghrelin oranı $\geq 2:1$ olarak bulunmuştur. Dolaşıma girmeden hemen önce veya girdikten sonra, açile edilmiş ghrelin, toplam dolaşımdaki ghrelinin $> \%90'$ ını oluşturan açile edilmemiş forma dönüştürülür (Bang ve ark,2007). Dolaşımdaki ghrelinin üçte ikisi midenin X / A hücreleri tarafından üretilir ve geri kalanların çoğu ince bağırsağın X / A hücrelerinden kaynaklanır (Soares ve ark., 2008). Dolaşımdaki ghrelinin ana fontu olan GI yolu, ghrelin etkisinin bir hedefi olarak da incelenmiştir (Hosoda ve ark., 2003). Mevcut veriler, ghrelinin GI ekzokrin sekresyonunu, epitel korumasını ve hareketliliğini etkilediğini göstermektedir. Ghrelinin pankreas protein sekresyonunu, hücre proliferasyonunu ve gastrointestinal epitelin farklılaşmasını uyardığı, göç eden motor kompleksini indüklediği, gastrik boşalmayı ve kolonik motiliteyi hızlandırdığı

gösterilmiştir. Gastrik asit sekresyonu ile ilgili olarak, stimülasyon, inhibisyon ve etki eksikliği bildirildiği için sonuçlar belirsizdir. Gastrointestinal dokuların yanı sıra, ghrelin diğer birçok dokuda daha düşük seviyelerde de eksprese edilir. Bu dokularda üretilen ghrelin, hala tanımlanamayan bir dizi fizyolojik otokrin veya parakrin etkiye sahip olabilir çünkü bu dokuların çoğunda GHS-R1a ekspresyonu da tespit edilir, ancak endokrin etkileri çok düşüktür (Soares ve ark.,2007).

2.2.2 Etki Mekanizması

Ghrelin reseptörü, iki farklı mRNA tarafından kodlanan, 7 transmembran alana sahip, G-protein bağlayan reseptör (GHSR) ailesinin tipik bir üyesidir. GHSR'nin yapıcı aktivitesi, in vitro aşırı ekspresyon deneylerine dayanmaktadır. İn vivo ekspresyon seviyesi o kadar düşüktür ki, yapıcı aktivitenin sonuç vermesi olası değildir. Ghrelin reseptörünün bu kurucu aktivitesi fizyolojik öneme sahiptir. Ghrelin etkisini, GHS-R tip 1a'ya bağlanarak gösterir. GHS-R tip 1a dışında, bir de tip 1b vardır ancak büyük olasılıkla doğru şekilde taşınmadığı, çekirdekte biriktiği için etkin olmadığı gösterilmiştir. GHS-R1a, 366 amino asitten oluşur (Sato ve ark., 2012) (Smith ve ark., 2005) (Abdalla,2015).

GHSR'ler arasında ghrelin reseptörü, motilin reseptörüne en çok benzeyendir. 28 amino asitli ghrelin ile 19 amino asitli motilinin, aynı dizilime sahip sekiz ortak amino asidi vardır. Ghrelinin keşfi ile motilin ortaya çıkmış bir hormondur. Motilin, büyüme hormonunu (BH) çok düşük seviyelerde etkilerken, daha çok bağırsak motilitesi üzerinde etkilidir (Sato ve ark., 2012) (Kara,2012).

Ghrelinin aktif olması için 3. amino asidine (serin) sekiz karbonlu yağ asidinin bağlanarak fonksiyonel formu olan açıl-ghrelin olması gerekir. Bu yağ asidinin bağlanmasını sağlayan enzim, GOAT (Ghrelin O-açıltransferaz)'dır. Diyetle orta zincirli yağ asidi alımı, doğrudan bu enzim tarafından açılınmış ghrelin yapımında kullanılabilir, ancak fazladan tüketilen orta zincirli yağ asitlerin total açıl-ghrelin miktarını artırmadığı, yapılan araştırmalarla ortaya koyulmuştur (Kara, 2012).

2.2.3. Ghrelin O-Asetiltransferaz (GOAT)

Peptid hormonu ghrelin, üçüncü serin kalıntısında meydana gelen, O-bağı bir oktanoil yan grubu ile modifiye edilmiş bilinen tek proteindir. Bu modifikasyon, beslenme, yağlanma ve insülin salgılanmasının düzenlenmesi dahil olmak üzere ghrelinin fizyolojik etkileri için çok önemlidir (Kojima ve ark., 1999). Fare genomunun analizi, GOAT'ın 16 hidrofobik membrana bağlı asiltransferaz ailesine ait olduğunu ve bu ailenin, prepro-ghrelin ile kültürlenmiş endokrin hücre hatlarında birlikte eksprese edildiğinde ghrelin peptidinin Ser3 pozisyonunu oktanoile eden tek üyesi olduğunu ortaya koydu. Gastrik GOAT ekspresyon seviyeleri, ad libitum altında en yüksektir ve açlıkla azalır, ghrelininkine benzer bir düşüş paterni gösterir. GOAT ekspresyonu, mide mukozasında ve pankreasta ghrelin üreten hücrelerde lokalizedir. Farelerde GOAT geninin genetik bozulmasının, dolaşımda AG'nin tamamen yokluğuna yol açtığı bulunmuştur (Gutierrez ve ark., 2008) (Sakata ve ark., 2009).

2Kirchner ve çalışma arkadaşları, GOAT'ın, seçilen yutulmuş besinleri endokrin ghrelin sistemi yoluyla hipotalamik enerji dengesi düzenlemesi ile bağlayan bir gastrik lipid sensörü olarak işlev gördüğünü göstermişlerdir. Hayvan modelleri, diyet lipidlerinin vücut yağlanması üzerindeki etkisine aracılık etmek için GOAT'ın gerekli ve yeterli olduğunu ayrıca GOAT-ghrelin sisteminin aktivasyonunun, kalori eksikliğinden ziyade lipid açısından zengin bir ortam tarafından tetiklendiğini göstermiştir. Spesifik olarak, orta zincirli trigliseritlerin diyetle yeterli temini, ghrelin açılması için önemlidir (Kirchner ve ark., 2009) (Moulin ve ark., 2007).

2.2.4. GOAT/Ghrelin Sistemini Hedefleyerek Obezite ve İnsülin Direncine Karşı Terapötik Potansiyeli

Dünya genelinde artan obezite prevalansı giderek artan bir sağlık yükü haline gelmektedir. Obezite, kardiyovasküler hastalıklar ve T2DM gelişimi için güçlü bir risk faktörü olduğundan, obezite salgınıyla mücadele stratejilerinin geliştirilmesine acilen ihtiyaç duyulmaktadır. AG ve UAG ghrelin formlarının yanı sıra GOAT, obezite ve diyabet için farmakolojik tedaviler geliştirmek için çekici hedeflerdir (Pulkkinen ve ark., 2010).

2.2.5. Ghrelin ve Enerji Metabolizması

Ghrelin'in oreksijenik aktivasyonu hipotalamusta spesifik reseptörlerini barındıran nöronlar ile düzenlenmektedir. Ghrelin çok yönlü bir metabolizma düzenleyicidir. Reseptörlerinin gıda alımını ve doygunluğunu düzenleyen hipotalamik nöronlarda yer almasının yanı sıra yeme davranışına katkıda bulunan hipotalamik olmayan beyin bölgelerindeki nöronlarda da bulunur. İştahı başlatarak kısa vadede enerji homeostazı düzenler. Uzun vadede ise vücut ağırlığı ve yağlanmanın artmasına sebebiyet verir (Öztürk ve Arpacı, 2008).

Enerji homeostazı ghrelin tarafından uzun dönem ve kısa dönem olmak üzere iki şekilde düzenlenir. Uzun vadede vücut ağırlığı ve yağlanmayı, kısa dönemde ise gıda alımını düzenler. Dolaşımdaki ghrelin seviyesi, iştah ve yemek alımını uyarmak için yemekten önce artar, gıda alımından sonra azalır. Gastrik boşalma ve motiliteyi arttırarak iştah metabolizmasını etkiler. Mide boşken kontraksiyonlar sıklaşır ghrelin düzeyi yükselir fakat gıda bağırsağa ulaştığında ghrelin düzeyleri düşer (Soares ve ark., 2008). Gün içinde en yüksek seviyesi gece 2 ile 4 saatleri arasındadır. Açlık ghrelin seviyesini yükseltirken gıda alımını takiben 60-120 dakika içerisinde ghrelin seviyesi düşmektedir. Farelerde ekzojen olarak verilen ghrelin besin alımını arttırmakta, vücut yağ kullanımını azaltarak yağ dokusunda artışa neden olmaktadır. Ghrelinin yağ dokusunu ve iştah arttırıcı etkilerinin büyüme hormonu üzerine etkilerinden bağımsız olduğu, leptinin de aracı olduğu MSS'deki özel nöronlar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (İlhan ve Erdost, 2009). Ghrelinin bu mekanizması üç yolak üzerinden değerlendirilmiştir; ilk olarak ghrelin mide tarafından kan aracılığı ile dolaşıma bırakılır sonra KBB'yi geçerek hipotalamustaki reseptörlere bağlanır. İkincil olarak ghrelin beyine çekirdek traktüs solitarius ve vagal sinir yoluyla ulaşır. Üçüncü olarak, ghrelinin lokal olarak üretilmesi ve burada hipotalamik çekirdeği doğrudan etkiler. Ghrelinin enerji homeostazı üzerine etkileri, merkezi sinir sisteminde hipotalamusta ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla etkileri sadece periferel dokularda üretildiği yerlerle sınırlı kalmamaktadır. Bu mekanizmalar sayesinde çeşitli hipotalamik peptit ekspresyonunu sağlayarak gıda alımı ve vücut ağırlığını arttırabilir (Bürül., 2019) (İlhan ve Erdost, 2009).

2.2.6. Ghrelinin Yağ Dokusu Üzerindeki Etkisi

Yağ dokusu, yağ dokusundan salgılanan çok sayıda adipokin ve sitokin tarafından metabolik etkilere aracılık eden en önemli organlardan biridir. Yağ dokusunun işlevini modüle etmede ghrelinin etkilerine dair kanıtlar vardır. Obezite ghrelin ekspresyonunu modüle etmede önemli bir role sahip olduğundan, ghrelinin adiposit metabolizmasının düzenlenmesinde nasıl görev aldığını bilmek önemlidir. Birkaç çalışma, ghrelinin adipogenezde ve yağ dokusunda enerjinin depolanmasında önemli bir rol oynayabileceğini öne sürmüştür. Kahverengi yağ dokusunda noradrenalin salınımını baskılar, glukoz ve trigliserit alımını, antiapoptotik etkileri teşvik eder. Ghrelin'in ayrıca lipogenezi uyardığı ve beyaz adipositlerde lipid oksidasyonunu engellediği gösterilmiştir; kahverengi adipositlerde ise merkezi ghrelin infüzyonu, enerji dağılımına katkıda bulunan moleküller olan ayrışan proteinlerin ekspresyonunun azalmasına neden olur (Thompson ve ark., 2004). Ek olarak, ghrelin ayrıca adiponektin ekspresyonunu da inhibe eder. Adiponektin konsantrasyonlarının azalmasının, insülin direnci ve obezitenin patogeneğinde rol oynadığı dikkate alınmalıdır. Ayrıca ghrelin, kültürlenmiş sıçan beyaz adipositlerinin leptin üretimi üzerinde reseptör aracılı uyarıcı bir etki gösterir (Dixit ve Taub., 2005). Kronik ghrelin uygulamasının kemirgenlerde ve insanlarda vücut yağ içeriğini arttırdığı gösterilmiştir (Tschöp ve ark., 2000) (Kim ve ark., 2004). Sıçanlarda eşzamanlı olarak AG ve UAG infüzyonunun, izoproterenolün neden olduğu lipolizi inhibe ederek, adipogenezi adiposit metabolizmasından bağımsız olarak modüle ettiği gösterilmiştir (Thompson ve ark., 2004).

2.2.7. İnsülin ve Glikoz konsantrasyonlarının Ghrelin Salgısına Etkisi

Hem ghrelin hem de reseptörü, beynin birden fazla bölgesinde bağırsak, hipofiz, böbrek, akciğer, kalp, yumurtalıklar ve pankreas adacıkları gibi periferik dokularda yaygın olarak eksprese edilir. Pankreas adacıklarındaki ekspresyon, ghrelin uygulamasının ardından artan plazma glukoz seviyelerini ve azalmış plazma insülin seviyelerini gösteren bir dizi insan çalışmasıyla tutarlıdır (Müller, 2015) Kan şekeri pankreas hormonları, insülin ve glukagon tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir. Pankreatik β -hücreleri tarafından bir besin yüklemesine yanıt olarak salgılanan insülin,

glikoz alımını ve depolanmasını artırmak için ana hedef organlar, yani iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusu üzerinde etki eder. Glukagon, karaciğerde glikojenolizi teşvik ederek kan şekerini artırmak için açlık durumunda pankreas a-hücreleri tarafından salgılanır. En yaygın glukoz bozukluğu olan tip 2 diyabet, genellikle obezite ile ilişkilidir ve yetersiz insülin üretimi/salgısı ve insülin direncinden kaynaklanır (Alamri ve ark., 2016) Ghrelin, çoğu hayvan çalışmasında insülin sekresyonunu inhibe eder ve pankreas kaynaklı ghrelin blokajı, insülin sekresyonunu artırır ve diyetle bağlı glukoz intoleransının gelişimini iyileştirir (Müller,2015). Şiddetli insülin eksikliğinde yemekle indüklenen ghrelin supresyonu olmadığı için, insülin seviyelerindeki fizyolojik artışlar tokluk plazma ghrelin konsantrasyonlarının düzenlenmesinde kilit bir rol oynayabilir. Oral veya intravenöz glukoz uygulamasından sonra insülinde bir artış, glukozun ghrelin konsantrasyonları üzerindeki inhibitör etkisine katkıda bulunabilir. Bununla birlikte, kombine bir glukoz ve insülin uygulaması ghrelin düzeylerini akut olarak baskılamaz. Tip 2 diyabetli deneklerde intravenöz glukoz bolusundan sonra ghrelinde azalma, erken insülin yanıtının plazma ghrelini etkilemediğini düşündürmektedir. Öglisemik klemp sırasında, insülin seviyelerindeki bir artış, ghrelin seviyelerinin baskılanmasına yol açar ve sonraki hipoglisemi sırasında baskılanmış olarak kalır ve hatta takip eden hiperglisemi sırasında daha da düşer. Bununla birlikte, başka bir çalışma, insüline dirençli hastalarda tipik olarak görülen konsantrasyonlarda hiperinsülineminin eşlik ettiği hipergliseminin plazma ghrelini etkilemediğini, sadece farmakolojik insülin konsantrasyonlarının azaldığını göstermiştir. Ancak, insülin ve glukozun tek başına ghrelin sekresyonunda doğrudan inhibitör bir rol oynayıp oynamadığı hala belirsizdir. Oral glukoz yüklemesinden sonra ghrelin seviyelerindeki azalma cinsiyet, obezite durumu ve insülin direnci seviyesi ile modüle edilir. Ghrelin konsantrasyonlarının kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu bulguyu desteklemek için, ghrelin konsantrasyonlarının testosteron konsantrasyonları ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (Pulkkinen ve ark., 2010). Tersine, bazı çalışmalarda ghrelin'in tip 1 diyabetin deneysel modellerinde b hücreleri hasarına karşı koruma sağlayan pozitif trofik aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, tip 1 diyabetin başlangıcı dolaşımdaki ghrelin seviyelerinin azalması ile ilişkilidir (Müller, 2015).

Plazma ghrelin düzeylerinin insülin konsantrasyonları ile negatif korelasyon gösterdiği ve açlık insülin düzeyleri, insülin direnci ve obezite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Spesifik olarak, AG'nin insülindeki azalmadan ve buna bağlı olarak glikoz düzeylerinde bir artıştan sorumlu olduğu gösterilmiştir. Tek başına UAG'nin herhangi bir endokrin etkisinden yoksun olduğu, ancak AG'nin insülin sekresyonu üzerindeki etkilerini antagonize edebildiği öne sürülmüştür. UAG'nin pankreas hücre dizilerinde insülin sekresyonunu uyardığı gösterildiğinden, insülin sinyalleşmesinde spesifik bir fonksiyonel role sahip olduğuna dair kanıtlar vardır. Ayrıca, AG ve UAG'nin kombinasyonu insülin duyarlılığını iyileştirebilir. Bu, UAG'nin AG ile birlikte uygulandığında insülin ve glukoz seviyelerindeki hızlı artışı önlediği, BH eksikliği olan hastalarda gösterilmiştir (Broglia ve ark., 2004) (Pulkkinen ve ark.,2015)

Ghrelin'in hem kemirgenlerde hem de insanlarda pankreasta eksprese edildiği gösterilmiştir burada insülin sekresyonunu lokal olarak modüle edebilir. Bu bulgular, ghrelinin insülin salınımının düzenlenmesinde patofizyolojik bir rolü olduğunu düşündürmektedir (Pulkkinen ve ark.,2015)

2.2.8. Ghrelin Obezite İlişkisi

Vücut ağırlığı periferik ve santral faktörleri içeren kompleks bir sistem tarafından regüle edilir. Vücudumuzda, enerji harcaması ve iştahın kontrolünde birçok sistem görevlidir. Ghrelin, metabolizmada besin alımı ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli rol oynar. Bu nedenle ghrelin, vücut ağırlığının düzenlenmesi için potansiyel bir ilaç hedefi olabilir. Ghrelin seviyeleri, enerji depoları ile ters orantılıdır ve vücut ağırlığı değişikliklerine yanıt olarak kilo kaybıyla yükselmekte, kilo kazanımıyla düşmektedir. Dolaşımdaki ghrelin seviyeleri, obezite ile azalmaktadır ancak obez bireyler kilo verdiklerinde, bu kilo kaybını tolere edebilmek için ghrelin düzeyleri artmaktadır (Bürül, 2019).

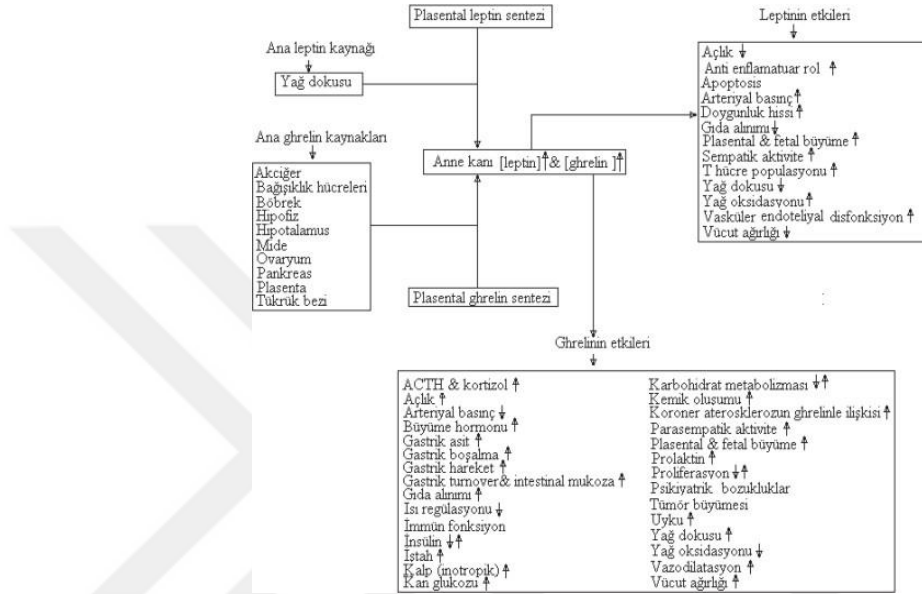
Ghrelin'in aşırı gıda alımıyla iki şekilde bağlantılı olduğu öne sürülmüştür. İlk olarak, ghrelin seviyelerindeki atenuasyon postprandiyal azalma, deneyin açlık hissettiği süreyi doğrudan uzatabilir. İkincil olarak yükselen ghrelin seviyeleri nedeniyle mide

boşalma hızı azalmayabilir ve bunun sonucunda olarak tokluk hissi ortaya çıkarmayabilir. Bu tokluk duyguları olmadığından, obez bireyler ihtiyaç duyduklarından fazlasını yer ve böylece kilo alırlar (Langenberg ve ark., 2005).

Şimdiye kadar, çalışmaların çoğu, diyetle indüklenen veya kombine egzersiz/diyet kilo kaybının toplam ghrelin konsantrasyonları üzerindeki etkilerine odaklanmıştır. Bu çalışmalar, farklı müdahaleler, müdahale dönemleri, yaş ve katılımcı sayısı ve ayrıca dahil etme kriterleri ile çok çeşitlidir. Çoğu çalışma, kilo vermenin obez kişilerde ghrelin konsantrasyonlarını artırdığını veya kilo kaybından sonra aşırı kilolu sağlıklı yetişkinlerde veya obez çocuklarda konsantrasyonun değişmediğini göstermiştir. Ancak kilo kaybından sonra kilonun korunması sırasında ghrelin seviyeleri kilo vermeden önceki seviyelere geri dönme eğilimindedir. Ayrıca, kilo kaybıyla birlikte başlangıçta bir azalma ve ardından plazma ghrelinde artış bildirilmiştir. Kilo kaybının, normal kilolu bireylerde artan ghrelin konsantrasyonlarıyla sonuçlandığı da gösterilmiştir. Egzersiz müdahalesi yoluyla kilo kaybının plazma ghrelin seviyeleri üzerindeki özel etkisini araştırmak için sadece birkaç çalışma yapılmıştır. Genel olarak, bu çalışmalar ghrelin konsantrasyonlarında bir artış veya hiçbir değişiklik göstermemiştir (Pulkkinen ve ark., 2015).

Kediler zorunlu etobur oldukları ve sayısız metabolik özelliklere sahip olduklarından, glikoz bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP) rolü diğer türlerinkinden farklı olabilir. GIP, insülin sekresyonunu stimüle ederek enteroinsular aksta önemli bir rol oynar. Gilor ve ark., GIP konsantrasyonlarını oral glukoz tolerans testinden sonra kedilerde artmadığını, ancak bir bolus lipid veya aminoasit (aa) ile uyarıldıktan sonra arttığını bildirmiştir. Bu nedenle, kedilerde GIP'in rolü, insanlarda inkretin hormonun rolüne eşit olmayabilir, ancak yine de tokluğa aracılık etmede bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Kedilerle yapılan daha önce yayınlanmış çalışmalar GIP konsantrasyonlarının toklukta arttığını göstermiştir. Günde dört öğün yemek tüketen kediler, GIP konsantrasyonlarında başlangıçta bir tokluk artışı yaşadı ve daha sonra gün boyunca hiçbir değişiklik göstermedi. Lindgren ve ark., zayıf sağlıklı erkeklerde sabah öğününden sonra öğleden sonra öğününe kıyasla daha büyük bir GIP yanıtı bildirdi. Bu, günde bir ve dört kez beslenen kedilerde ilk yemekten sonra GIP konsantrasyonları zirve yaptığından, mevcut çalışmaya benzer. Bununla birlikte, ek

öğünlerinden (1130 saat, 1500 saat, 1830 saat) sonra günde dört kez beslenen kedilerde, ilk öğünden sonra (0800 saat) GIP'nin ilk zirvesine kıyasla daha fazla artış gözlenmedi. Bu nedenle, öğleden sonra tüketilen öğünlere kıyasla ilk öğünden sonraki sabah daha büyük artışlar gözlemlendiğinden, kedilerdeki GIP modellerinin insanlara benzer bir model izleyebildiği görülmektedir (Camara ve ark., 2020).



Şekil 2.2. Ghrelin ve leptinin sentez yerleri ile biyokimyasal ve fizyolojik etkileri (Aydın, 2007).

2.3. Leptin

Peptit hormonu olan leptin, gıda alımını, vücut kütlesini, üreme fonksiyonu düzenleme, fetal büyüme, proinflamatuvar bağışıklık tepkileri, anjigonez ve lipolizde rol oynar. Leptin, obez (ob) geninin bir ürünüdür ve beyaz yağ dokusundaki yağ hücrelerinin sentez ve sekresyonunu takiben, onun aynı kökenli reseptörü olan leptin reseptörüne (LEP-R) bağlanır ve aktive eder. LEP-R dağılımı, leptinin pleiotropik etkilerini kolaylaştırır ve yağ dokusu ile hipotalamus arasındaki negatif geri besleme mekanizması yoluyla vücut kütlesinin düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynar (Obradovic ve ark.,2021). Dolaşımdaki leptin konsantrasyonları yağ kütlesi ile ilişkilidir. Bu korelasyon, köpekler ve kediler de dahil olmak üzere bugüne kadar incelenen tüm türlerde geçerlidir. Ob geninin transkripsiyonu ve leptin sekresyonu, insülin, glukokortikoidler, endotoksin ve TNFa, IL1b ve IL-6 gibi sitokinler dahil olmak üzere çeşitli metabolik ve enflamatuvar mediatörler tarafından da kontrol edilir

(Radin ve ark., 2009) (Harris,2000). Leptin direnci, tokluğun azalması, aşırı besin tüketimi ve artan toplam vücut kütlesi ile karakterizedir. Genellikle bu, terapötik bir ajan olarak eksojen leptin kullanımı obeziteye yol açar (Obradovic ve ark.,2021).

1994 yılında Zhang ve ark. genetik olarak obez (ob/ob) fareleri karakterize ettikten sonra leptini obez (ob) geninin ürünü olarak tanımladı. Yunancada incelik anlamına gelen leptos kelimesinden türetilen leptin keşfedilince, birincil eylemlerin iştahın bastırılması ve termojenez yoluyla artan enerji harcaması olduğuna inanılıyordu. Bu erken raporlar, leptin yokluğunun şiddetli obezite ile sonuçlandığını gösteren fare modellerine dayanıyordu (Zoran,2010). Leptin eksikliğinin gerek hormon gerekse reseptör eksikliği nedeniyle kemirgenlerde ve insanlarda şiddetli obezite gelişimine neden olduğu açık olsada, insanlarda obezitenin yaygın bir nedeni değildir ve bugüne kadar köpeklerde veya kedilerde belgelenmemiştir (Gabriely ve ark.,2002) (Wang,2001). Fakat, leptin direncinin nedenleri muhtemelen çok faktörlüdür, bu da sorunun tanımlanmasını ve tersine çevrilmesini zorlaştırır. Ayrıca önemli olan, leptin direnci, hormonun hipotalamus üzerindeki tokluk sinyallerinin körelmesine ve eş zamanlı olarak vücudun enerji metabolizmasının azalmasına neden olur, böylece daha fazla kilo alımını teşvik eder veya en azından kilo vermeyi son derece zorlaştırır. Obez denekleri diğer metabolik anomalilerinin gelişimine yatkın hale getirir. Mevcut araştırmalar, leptine verilen körelmiş yanıtın, en azından kısmen, leptinin kan-beyin bariyeri boyunca doymuş taşıma sistemlerine veya hipotalamustaki sinyalleşmedeki kusurlara bağlı olabileceğini ve leptin direncinin seçici olduğunu göstermektedir. Periferik leptin reseptörleri, bu metabolik sendromlu insanlarda obezitede hiperleptineminin patojenik metabolik etkilerinde önemli olabilir (Margetic ve ark.,2001) (Correia ve Rahmouni, 2006).

Köpek pre-adipositlerinde ve beyaz yağ hücrelerinde ki birçok bölgeden olgun adipositlerde ob gen ekspresyonu vardır, ancak beyaz yağ hücreleri dışındaki dokularda ekspresyon yoktur ve bu bulgu sadece köpekte gözlemlenmiştir. Kedilerde ise ob gen ekspresyonu çalışmaları rapor edilmemiştir. Hem köpeklerde hem de kedilerde, yağlı veya yüksek enerjili bir yemekten sonra plazma leptin konsantrasyonları artar. Köpeklerde bu etki, 8 saat boyunca leptin konsantrasyonlarında 2 ila 3 kat artışa neden olabilir. Dikkat çekici bir şekilde,

kedilerde diyet bileşiminin plazma leptin konsantrasyonu üzerindeki tokluk etkisi tutarlı değildir, ancak göreceli insülin direnci ve vücut yağ kütlesi tarafından modüle edildiği görülmektedir (Zoran,2010). Böylece, leptinin kedi metabolizmasındaki rolü, insülin duyarlılığı ve glukoz metabolizması ile açık bir şekilde bağlantılıdır. Metabolizma ve obezite üzerindeki ırkla ilgili etkiler konusu, temel olarak yayınlanmış çalışmaların azlığı nedeniyle çözülmemiştir ve kedilerde leptin üzerinde ırkla ilgili spesifik bir çalışma bildirilmemiştir. Son olarak, kedilerde kısırlaştırmanın vücut ağırlığı ve leptin durumu üzerindeki etkisi oldukça ilgi çeken bir konu olmuştur. Genel olarak, kedilerde kısırlaştırmadan sonra leptinde artış meydana gelir ve kısırlaştırma sonrası kazanılan vücut yağı miktarı ile ilişkilidir. Bu etki hem erkek hem de dişilerde görülür ve leptindeki artışlar, kedilerin yiyecek alımını sıkı bir şekilde düzenlenmediği takdirde, kısırlaştırma sonrası kilo alma yönündeki güçlü eğilimi yansıtır olabilir (Martin ve ark.,2006) (Zoran,2010).

2.3.1. Kedilerde Leptin

Kedi leptini dolaşımda kısmen proteine bağlanır. Diğer türlerde ki gibi, dolaşımdaki leptin esas olarak kedilerde vücut yağ kütlesini yansıtır ve kilo kaybı periferik kan leptin seviyelerindeki düşüşle ilişkilidir. Leptin seviyeleri, açlık durumuna kıyasla beslenmede hafif derecede artar (Backus ve ark.,2000). Diyet kompozisyonunun leptin seviyeleri üzerindeki etkisi, çalışmalar arasında tutarlı değildir ve kedilerin göreceli insülin direnci ve vücut yağ kütlesi tarafından modüle edilmiş gibi görünmektedir. Yağ kütlesinden bağımsız olarak, insüline dirençli kediler, insüline duyarlı kedilere kıyasla daha yüksek dolaşımdaki leptin konsantrasyonlarına sahiptir (Radin ve ark.,2009).

Kedilerde kısırlaştırmanın vücut ağırlığı ve dolaşımdaki leptin üzerindeki etkisini inceleyen birkaç çalışma var. Genel olarak, leptinde artışlar kısırlaştırmayı takiben meydana gelir ve bu bulgu tüm çalışmalarda tutarlı olmasada, ameliyat sonrası kazanılan vücut yağı miktarı ile ilişkilidir. Cinsiyetin etkisi konusunda da çelişkili sonuçlar vardır. Normal yağ kütlesine sahip olan kısırlaştırılmış erkek ve dişi kediler ile kısırlaştırılmamış erkek ve dişi kediler arasında serum leptin konsantrasyonları arasında anlamlı hiçbir fark yoktu. Başka bir çalışmada kısırlaştırılmış dişiler,

kısırlaştırılmış erkeklerle kıyasla daha fazla kilo almış ve daha yüksek leptin seviyelerine sahipken diğer bir çalışmada ise kısırlaştırılmış erkekler daha fazla yağ kazanımına ve daha yüksek leptin seviyelerine sahipti. Her iki çalışmada, en yüksek vücut yağ kütlelerine sahip grup en yüksek ortalama leptin konsantrasyonuna sahipti. Kısırlaştırma sonrası erkeklerde leptin de artış gözlemlenirken dişilerde leptinde değişiklik görülmemiştir; bu testosteronun leptin düşürücü etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Kedilerde yapılan çalışmaların hiçbirinde kızgınlık döngüsünün etkilerine ilişkin bir değerlendirme yapılmamıştır (Radin ve ark., 2009) (Appleton ve ark.,2000) (Hoenig ve Ferguson,2002).

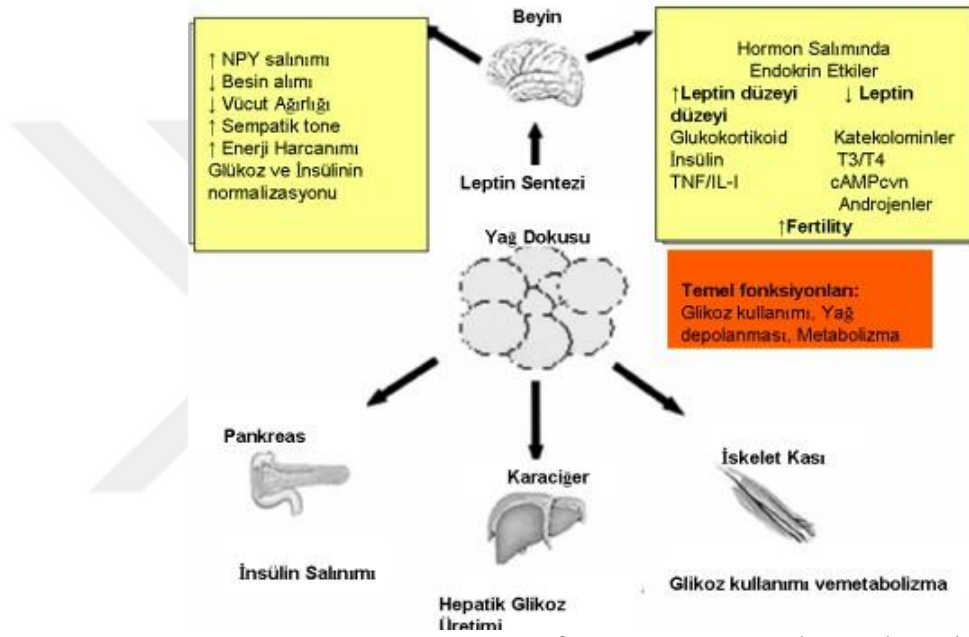
2.3.2. Leptin ve Kökenli Reseptörü

Leptin molekülü 16 kDa büyüklüğündedir ve 21 amino asit salgı sinyal dizisi dahil 167 amino asit içerir ve küresel bir proteinin üçüncül yapısını sergiler (Glaum ve ark.,1996). Leptin, interlökinler (IL), lösemi inhibitör faktör (LIF), koloni uyarıcı faktör 3 (BOS-3), büyüme hormonu (BH), prolaktin ve eritropoietin için reseptörleri içeren sitokin reseptörlerinin sınıf I ailesine yapısal benzerlik gösteren transmembran reseptörleri LEP-R aracılığıyla etki eder. Bu aile üyeleri, dört sistein kalıntısı, bir Trp-Ser-Xaa-Trp-Ser motifi ve fibronektin tip III (FN III) alanları dahil olmak üzere karakteristik hücre dışı motiflere sahiptir. LEP-R, LEP-RA, LEP-RB, LEP-Rc, LEP-Rd, LEP-Re ve LEP-Rf olarak etiketlenmiş birkaç alternatif eklenmiş varyantta bulunur ve hücre dışı ve transmembran alanları sırasıyla 800-amino asit ve 34-amino asitten oluşurken, LEP-R izoformlarının her biri için değişken bir hücre içi alan karakteristiğidir. İzofomlar üç sınıfa ayrılır: kısa, uzun ve gizli (Obradovic ve ark.,2021).

2.3.3. Leptin Salgısının Düzenlenmesi

Leptin esas olarak beyaz yağ dokusunda üretilir ancak kahverengi yağ dokusu, plasenta, fetal doku, mide, kaslar, kemik iliği, dişler ve beyin dahil olmak üzere diğer vücut dokularında daha az miktarda tespit edilmiştir. Leptin kanda hem serbest hem de proteine bağlı formlarda dolaşır, burada leptinin serbest formu biyolojik olarak aktif formudur (Chan ve ark.,2002). Serbest ve bağlı leptin arasındaki denge, leptinin

biyoyararlanımını düzenler. Leptin, reseptör aracılı taşıma ile merkezi sinir sistemine (MSS) girebilir. LEP-R izoformu, leptinin kan-beyin bariyeri (KBB) yoluyla taşınmasında özellikle önemli bir rol oynar (Di Spiezio ve ark., 2018). Karmaşık bir endokrin, nöroendokrin ve parakrin sinyal dizisi, leptin sentezini ve salgılanmasını yönetir. Leptin salgılanması vücut kütlesi ve beslenme durumu ile orantılıdır. Serum leptin seviyeleri, açlık durumuna adaptif bir fizyolojik tepki ile bağlantılı olarak açlık sırasında azalır. Ayrıca, leptin sekresyonu subkutan dokuda visceral yağ dokusundan daha yüksektir (Fried ve ark.,2000).



Şekil 2.3. Leptinin hipotalamus ve periferal organlar (pankreas, karaciğer ve iskelet kasları) üzerindeki etkileri: IL-1, interleukin1; T3, triiodothyronine; T4, thyroxine (Özen ve Özen, 2011).

Besin alımı, toplam vücut yağı ve çeşitli hormonlar leptin salgısını düzenler (Fried ve ark.,2000). İnsülin ve daha az ölçüde amilin, glukagon ve pankreatik polipeptitler dahil olmak üzere diğer pankreatik peptit hormonları gıda alımını azaltır ve leptin sekresyonunu etkiler. İnsülin, leptin üretiminin birincil düzenleyicisidir. Uzun süreli hiperinsülinemi, leptinin plazma konsantrasyonunda bir artışa yol açarken, kısa süreli hiperinsülinemi böyle bir değişikliğe neden olmaz (Nogueiras ve ark.,2008). Ayrıca, insülin infüzyonu insanlarda plazma leptin konsantrasyonunu artırır ve tip 1 diyabetli kemirgenler önemli ölçüde azaltılmış leptin seviyeleri sergiler. Bu tür in vitro temelli çalışmalarda, insülinin glüköz metabolizması yoluyla leptin üretimini uyardığı varsayılmaktadır. Yüksek insülin seviyelerinin varlığında glüköz

taşımasını veya glikolizin bloke edilmesi, adipositlerde leptinin ekspresyonunu ve salgılanmasını engeller (Mueller ve ark.,1998). 24 saat boyunca yüksek yağlı bir diyetin uygulanmasına bağlı olarak glikoz metabolizmasındaki değişiklikler, insan dolaşımındaki leptin seviyesinin azalmasını açıklar böylece kilo alımını ve obeziteyi teşvik etmede yüksek yağlı bir diyet katkıda bulunur. Yüksek enerji tüketimi sırasında gözlenen dolaşımdaki leptin seviyesinin azalması, insanların açlığı ile ilişkilidir (Fried ve ark.,2000). Bu nedenle, leptin adipositlerden kan dolaşımına akar, KBB'den geçer ve beyin de hipotalamusun enerji dengesini düzenlemeye dahil olan bölgelerine ulaşır. İnsülinin aksine, katekolaminler leptin sentezini inhibe etmek için $\beta 2$ - ve $\beta 3$ -adrenerjik reseptörlere bağlanır, nöroendokrin ile adipoz doku endokrin fonksiyonunun sempatik kontrolü, yani beyin ve yağ dokusu arasında negatif geri beslemenin varlığı arasında bir bağlantı olduğunu gösterir. Kortikosteroidler ve tümör nekroz faktörü α (TNF- α) leptin sentezini uyarır, tiroid hormonları ise azaltır (Obradovic ve ark.,2021).

2.3.4. Leptinin Vücut Kondisyon Skoru ile Korelasyonu

Leptin, vücut ağırlığının uzun vadeli düzenlenmesinde önemli bir bileşendir. Obez ve obez olmayan insanlarla yapılan son çalışmalar, serum leptin konsantrasyonları ile vücut yağ yüzdesi arasında güçlü bir pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir. Adipositlerin trigliserit birikimine bağlı olarak boyutları arttıkça, daha fazla leptin sentezledikleri görülmektedir. Leptinin vücut ağırlığı üzerindeki etkilerine, beslenme davranışını ve açlığı, vücut ısısını ve enerji tüketimini kontrol eden hipotalamik merkezler üzerindeki etkileri aracılık eder (Hafizuallah,2006).

2.3.5. Leptin ve Obezite

Leptin enerji harcamasını artıran, iştahı azaltan bir hormondur ve serum düzeyleri incelendiğinde obezlerde normal bireylere göre daha yüksek bulunmuştur. Obez kadın ve erkeklerde leptin düzeyi ile vücut kütle indeksi (VKS) arasında pozitif bir ilişki görülürken normal kilolularda bu ilişki görülmemektedir. Bu durumun obez bireylerde leptine karşı hipotalamik reseptörlerde gelişen duyarsızlığa ya da leptinin kan beyin bariyerini geçişinde problem olduğunu düşündürmektedir (Kara,2014).

İnsanlarda gözlenen obezite, sadece leptin eksikliğinden dolayı meydana gelmez. Leptinin obez bireylerde etkili olamamasının nedeni de kendisine karşı olan dirençtir. Direnç sendromunda önemli olan etkili düzeyidir ve leptin direncini yenmek için daha yüksek leptin düzeyi gereklidir. Bunun için yağ dokudan daha çok leptin salgınır, daha çok leptin salgınımı kendisini üreten yağ dokunun da artışına yol açmaktadır. Leptine direnç sendromunun klasik nedeni, leptin reseptörlerinde veya post-reseptör fonksiyonundaki bir bozukluk olabilir. Leptin hormonu etkisini gösterebilmesi için KBB'den geçmek zorundadır ve bu geçiş doymuş olabilen taşıyıcılara bağlı olduğundan taşıyıcı fonksiyonlarındaki herhangi bir bozukluk da leptine dirence yol açabilmektedir. KBB'den geçişteki bir bozukluk dolaşımdaki veya periferik uygulanan leptine dirençte rol oynar, MSS içindeki leptinin etkisini değiştirmez (Özen ve Özen,2011).

2.3.6. Leptin Direnci

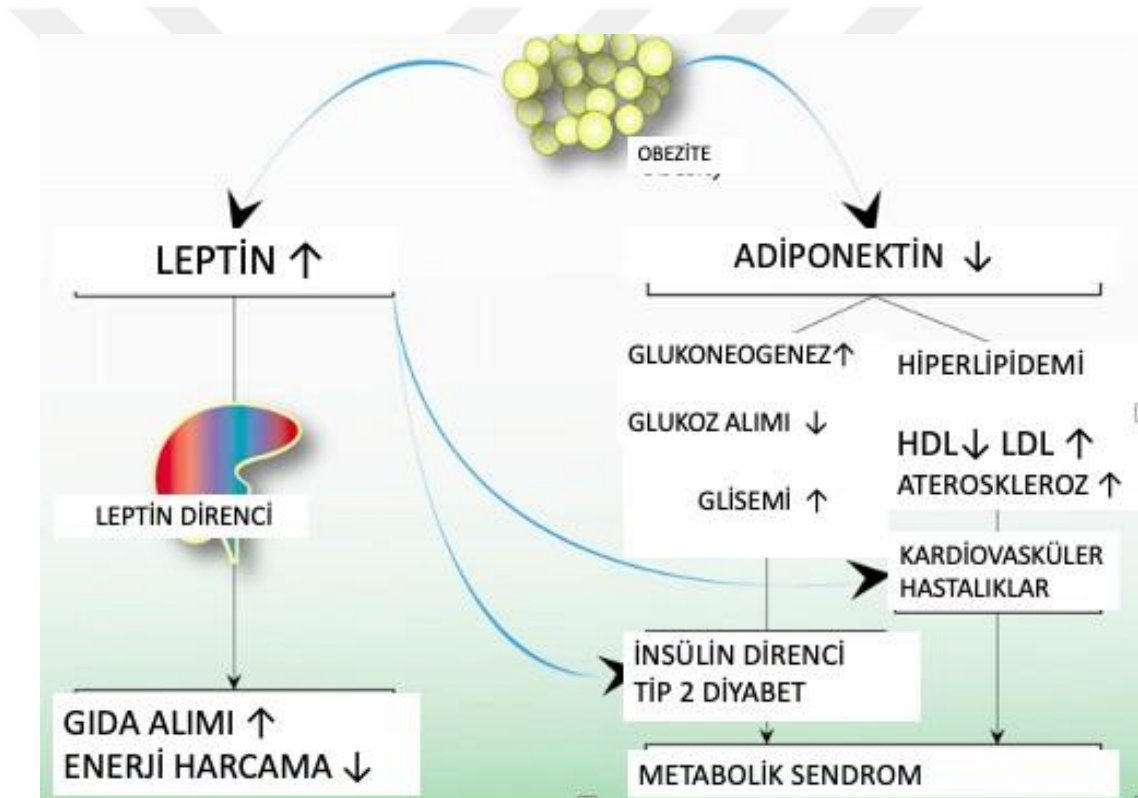
Leptin direnci terimi, 1994 yılında leptinin keşfedilmesinden kısa bir süre sonra ortaya çıktı. Leptin direnci kavramı, obezite durumundan kaynaklanan, leptinin etkilerini bozan böylece obezite oluşumuna katkıda bulunan ve ekzojen leptin kullanımıyla tedavinin potansiyel etkinliğini engelleyen süreçleri ifade eder. Leptin direnci, leptinin hedef hücrelere ulaşamaması, LEP-R ekspresyonunun azalması veya LEP-R sinyalinin bozulması nedeniyle oluşur. (Myers ve ark.,2012). Leptin direncine yol açabilecek bir dizi moleküler ve genetik mekanizma vardır. Nispeten nadir olmakla birlikte, leptin ve reseptörlerini kodlayan genlerde fonksiyon kaybı mutasyonları tanımlanmıştır. Daha yaygın mekanizmalar muhtemelen leptin sentezini düzenleyen yollardaki kusurları içerir. Leptin konsantrasyonları doğrudan adiposit büyüklüğü ve lipid içeriği ile korele olan Ob gen transkripsiyonuna bağlıdır. Bu faktörlerin mekanik olarak nasıl bağlantılı olduğu veya leptin direncini tetiklemek için bu yolların nasıl değiştirildiğinin tam olarak anlaşılması belirsizliğini koruyor. Bununla birlikte, yeme davranışları ve sirkadiyen ritim de dahil olmak üzere ek dış uyaranlar leptin ekspresyonunu modüle eder ve rol oynayabilir (Mainardi ve ark., 2013). Leptinin KBB üzerinden taşınmasının azalmasının leptin direncine yol açabileceği gösterilmiştir. KBB'deki mikropiller damarlar, leptini bağlayan ve onu sinir sistemine taşıyan kısa kesilmiş LEP-R formlarını ifade eder. Plazma leptin seviyeleri 25-30 ng/mL aralığının

üzerine çıksa bile beyin omurilik sıvısındaki leptin konsantrasyonunun daha fazla artmadığı gösterilmiştir. Ayrıca, aşırı plazma leptin düzeylerinin KBB geçirgenliğinin azalmasına neden olabileceği görülmektedir (Obradovic ve ark.,2021).

Leptin, beyin seviyesinde bir organizmanın yağlanma derecesini yansıtan bir adipokindir. Bu eylemi gerçekleştirmek için KBB'den belirli ve doyurulabilir bir taşıyıcıdan geçmelidir. İlk çalışmalardan itibaren, adipozite arttıkça serum leptin düzeylerinin de arttığı ve bunun da KBB taşıyıcısı düzeyinde direnç gelişimine yol açabileceği varsayılmıştır (Banks ve ark., 1999). Bu, beyne daha az miktarda leptinin ulaşacağı ve böylece vücut ağırlığı regülasyonu için sinyal yolunun aktivasyonunun azalmasına yol açacağı anlamına gelir. Birkaç çalışma, obez farelerin intraserebro-ventriküler (ISV) duyarlı olduğunu, ancak subkutan veya intraperitoneal (İP) veya leptin uygulamasına duyarlı olmadığını, leptin aktivitesinin eksikliğinin KBB geçirgenliğinde %35 azalmaya bağlı olduğunu göstermiştir (Halaas ve ark.,1997) (Banks ve ark., 1999). Ayrıca, obez insanlarda beyin omurilik sıvısı/serum leptin oranı 4-5 kat daha düşüktür (Schwartz ve ark.,1996). Bu veriler, beyin erişiminin azalmasının obezitede leptin direncinin kaynağı olduğunu ve vücut ağırlığında daha fazla artış olduğunu göstermektedir. Şimdiye kadar, leptinin etkilerini daha fazla göstermesi için merkezi sinir sistemine erişmesine hangi mekanizmanın izin verdiği belirsizdi. 16 kDa boyutunda leptinin, KBB tarafından korunmayan mediobasal hipotalamus (MBH) bölgesindeki nöronlara doğrudan erişim gözlenmesine rağmen, pasif bir difüzyon mekanizması kullanması muhtemel görünmemektedir. Leptinin KBB'den geçişindeki azalma, leptin taşıyıcılarının kaybından kaynaklanmıyor gibi görünmektedir (Faouzi ve ark.,2007). Bu etkide rol oynayan moleküler mekanizma bilinmemektedir. Leptinin, membran reseptörlerinin düzenleyici mekanizmalarına tabi olan leptin reseptörü tarafından KBB yoluyla taşındığı göz önüne alındığında, yüksek dolaşımdaki leptin seviyelerinin, duyarsızlaştırma ve aşağı regülasyon mekanizmalarını aktive edebileceği ve bu reseptörlerin bozulmasına neden olabileceği beklenir. KBB'deki leptin direnci, aşırı leptin veya trigliseritler gibi dolaşımdaki faktörlerin neden olduğu geri dönüşümlü inhibisyon tarafından uygulanan reseptör doygunluğu etkilerine bağlanmıştır (Banks ve ark.,2004). Dolaşımdaki leptinin fizyolojik konsantrasyonlarında, bu taşıyıcının %50 doygunluğunda çalıştığı tarif

edilmiştir, bu da leptinin çok tanımlanmış ve dar konsantrasyon aralıklarında vücut ağırlığının düzenleyicisi olarak rol oynadığını göstermektedir. Ek olarak, ilerleyen obezite ile birlikte, KBB'de ve arkuat çekirdeğindeki leptin reseptöründe çift seviyeli bir direnç fenomeni gözlenir (Izquierdo ve ark.,2019).

Son 25 yılda, obezitede gözlendiği gibi leptin direncinin, öncelikle leptinin KBB'yi özellikle spesifik taşıyıcısı aracılığıyla geçme kapasitesinin kaybına bağlı olduğu düşünülmüştür, ancak daha önce yayınlanmış veriler göz önüne alındığında, moleküler leptin direncinde rol oynayan mekanizmalar ve beynin sistemik dolaşımından leptini çekme mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (Izquierdo ve ark.,2019).



Şekil 2.4. Leptin direnci ve obezitede metabolik sendromun patogenezinde leptin ve adiponektinin etkisi (Ricci ve Bevilacqua,2012).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇ

3.1.1. Hayvan Materyali

Araştırma materyalini Hospetall Veteriner Kliniğine rutin kontrole getirilen 1-11 yaş arası her iki cinsiyette ve farklı ırklardan 20 kedi oluşturdu. Gruplar kontrol (10) ve obez (10) olmak üzere ikiye ayrıldı. Bu araştırmada çalışma grubunu oluşturan hayvanlarda aşağıda belirtilen kriterlerin uygunluğuna göre kan örnekleri toplandı.

Belirtilen kriterler göre toplam 20 hayvandan kan örneği toplandı. Tüm kedilerin fiziki muayeneleri, tam kan sayımları ve serum biyokimya analizi bulguları temelinde sağlıklı olarak değerlendirildi. Bu örneklerin 10'u vücut yağ ölçüm sistemine göre %vücut yağ oranı %30'un üstünde olan obez kedilerden ve 10'u %vücut yağ oranı %30'un altında olan obez olmayan kedilerden toplanmıştır. Obez grubunda 4 kısır dişi,6 kısır erkek; yaşları ise 5 ile 10 yaşa kadar değişen ırklardan kediler bulunmaktadır. Kontrol grubunu ise 1 yaşından büyük ideal kiloya sahip 10 kediden oluşturuldu.

3.2. Yöntem

Çalışma sırasında tüm kedilerin kiloları, göğüs çevresi, bacak uzunlukları ölçülüp vücut kitle indeksleri hesaplandı. Vücut kitle indeksleri 7'den büyük olanlar obez olarak değerlendirildi. Tüm kedilerin vena jugularisinden toplam 5 cc kan alınıp kırmızı tüplere aktarıldı. Aktarılan kanlar 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Çıkan serumlar ayrıştırılarak aliquot olacak şekilde kullanılabilecek kadar -20°C dondurucuda saklandı.

3.2.1. Aranan Kriterler

3.2.1.1. Vücut Yağ Ölçüm Sistemi

Göğüs kafesi değeri: 9. Kostanın üzerinden geçerek göğüs kafesinin çevre uzunluğu

Bacak indeksi değeri: Patella ile kalkeneal yumru arasındaki mesafe

-İdeal kiloya sahip kedilerin vücut yağ oranı %15- %30 arasında,

-Aşırı zayıf kabul edilenler %20'den az yağ oranına sahip olanlar,

-Aşırı kilolu yani obez olanlar ise %30 ve üzeri vücut yağ oranına sahip olan kediler olarak değerlendirilecektir.



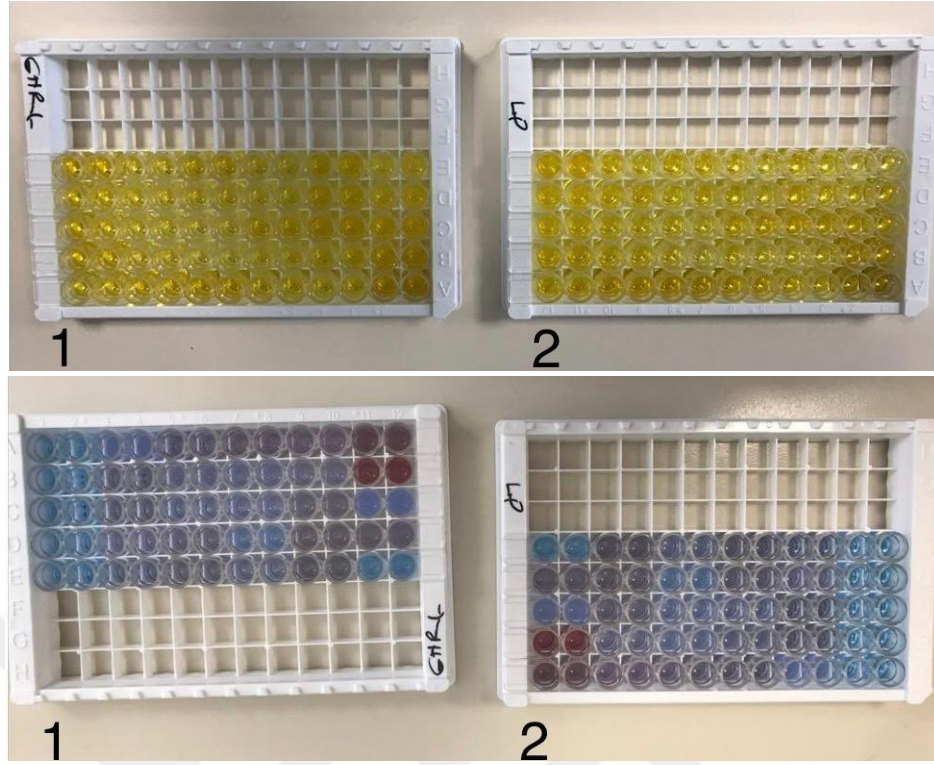
Şekil 3.1. Göğüs kafesi (sol) ve bacak indeksi (sağ) değerlerinin ölçülmesi.

3.2.2. Ghrelin ve Leptin Test Protokolü

Ghrelin enzimi ELİSA (Enzyme- Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle ölçüldü. Araştırmada kedi Ghrelin ELİSA kit (Bioassay Technology Laboratory Cat Ghrelin BT-LAB Kit Cat. NO. E0117CAT LOT 202202009) ve kedi Leptin ELİSA kit (Bioassay Technology Laboratory Cat Leptin BT-LAB Kit Cat. No. E0079Cat LOT 202202009) kullanıldı. İşlemler kitlerin prosedürüne göre yapıldı. Bu çalışmada günlük ghrelin dinamiklerinin etkilerini en aza indirmek için tüm örnekler sabah saatlerinde 2 saatlik açlığı takiben alınmıştır.

3.2.3. ELİSA Yöntemi ile Ghrelin ve Leptin Verilerinin Toplanması

Standartlar, standart dilüentleriyle birebir oranında seri dilüsyonla hazırlanmıştır. Plakaya standartlar çiftli olarak 50 µl şeklinde dağıtıldı. Örneklerden 40 µl dağıtıldı. Örneklerin üzerine 10 µl antikor eklendi. Standart ve örneklerin üzerine ellişer µl Streptavidin-HRP eklenmiştir. 37 °C’de 1 saat inkübasyona bırakıldı. Inkübasyon sonrası 25 kat seyreltilmiş yıkama solüsyonu ile 5 kere yıkanıp, kurutuldu. Plakadaki her bir kuyucuğa 50 µL solüsyona 50 µL A ve B solüsyonu eklenmiştir. 37 °C’de 10 dk inkübasyona bırakılmıştır. Inkübasyon sonucu 50 µL stop solüsyonu eklenmiştir ve 450 nm dalga boyunda ölçüm alındı. Sonuçlar standartlar kullanılarak kalibrasyon eğrisi çizilerek eğri formülüne göre hesaplanmıştır.



Şekil 3.2. Kan serumunda ELISA yöntemiyle Ghrelin ve Leptin hormonu ölçülmesi.

3.3. İstatiksel Analiz

Çalışma verilerinin değerlendirilmesi için IBM SPSS 26.0 for Windows paket programı kullanılmıştır. Analizlerde grupların normal dağılımı Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Verilerin normal dağılması sebebiyle ölçümler arası karşılaştırmalar için paired t testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Pearson Korelasyon analizi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Bulgular

Tablo 4.1. Obez ve kontrol gruplarında leptin, ghrelin ve diğer biyokimyasal bulgular.

GRUP	GRUP 1(n=10)	GRUP 2(n=10)	P
Parametre	x±ss	x±ss	
LEPTİN (ng/ml)	2,03±,45	4,54±2,46	0,05
GHRELİN (ng/L)	440,49±305,12	35,07±20,05	0,001
GLUKOZ (mg/dl)	215,00±34,18	165,70±21,17	0,001
ALT (U/L)	168,00±53,53	52,20±7,29	<0,001
BUN (mg/dl)	20,50±3,53	19,50±3,56	0,470
KREATİNİN (mg/dl)	1,02±15	1,02±,0.96	1,00
ALP (U/L)	41,20± 5,11	37,20± 2,29	0,43
KALSİYUM (mg/ml)	15,47±3,51	9,71±0,85	<0,001
T.BİL (mg/dl)	,20±,02	,20±,01	0.108

Obez kedilerde (Grup1) kontrol grubuna oranla (Grup2) leptin değerinde azalma, ghrelin değerinde yükselme (p=0,001), glukoz değerinde yükselme (p=0,001), ALT değerinde yükselme (p<0,001), kalsiyum değerinde yükselme (p<0,001) görülmüş ve istatistiksel olarak farklılık belirlenmiştir.

Obez kedilerle (Grup1) kontrol grubu (Grup2) arasında bun, kreatinin, total bilirubin değerleri açısından herhangi bir istatistiksel farklılık (p>0,05) belirlenmemiştir.

4.2. Hematolojik Bulgular

Tablo 4.2. Obez ve kontrol grubunda hematolojik bulgular.

GRUP	GRUP 1(n=10)	GRUP 2(n=10)	P
Parametre	x±ss	x±ss	
WBC (0⁹/L)	12,06±2,41	11,70±3,82	0,805
RBC (0¹²/L)	9,08±2,07	9,02±3,10	0,963
PLT (0⁹/L)	154,80±63,42	153,10±70,70	0,955
NEU (10⁹/L)	7,34±1,34	7,55±2,46	0,813
HGB (g/dl)	11,51±2,87	10,59±1,36	0,375
HCT (%)	0,399±0,41	0,399±0,47	0,680

Hematolojik bulgulara obez kedilerle (Grup1) kontrol grubu (Grup2) arasında WBC, RBC, PLT, NEU, HGB, HCT değerleri açısından herhangi bir istatistiksel farklılık (p>0,05) belirlenmemiştir.

5. TARTIŞMA

Obezite, evcil hayvanlarda en sık görülen multifaktöriyel beslenme bozukluğudur. Genetik, fiziksel aktivite miktarı ve diyetin enerji içeriği dahil olmak üzere birçok faktör bir kediyi obeziteye yatkın hale getirebilir (German, 2006). Obezitenin nedenleri, gelişiminde rol oynayan birçok farklı değişken olduğu için net değildir (Speakman, 2004).

Leptin ve ghrelin, enerji homeostazını sağlayan iki hormondur. Leptin, anoreksijenik bir hormon olarak enerji dengesinin uzun vadeli düzenlenmesinin bir aracıdır (Yalçın ve ark., 2017). Yememin kısa süreli hormonal düzenlenmesinde ghrelin ve kolesistokinin; uzun süreli hormonal düzenlenmesinde insülin, leptin ve peptit YY etkilidir. Prototipik bir adipokinolan leptin, adipokinler içinde kediler ve köpekler için en iyi karakterize olanıdır (Zoran, 2019). Leptin, yağ kütlesinin önemli bir düzenleyicisidir ve serumdaki konsantrasyonu, yağ kütlesi ile pozitif olarak ilişkilidir (Hoenig ve ark., 2007).

Bu çalışmada farklı yaş ve cinsiyetten obez ve normal vücut kondüsyonuna sahip kedilerde sabah 4 saatlik açlığı takiben toplanan serum analizlerinde, obez deneklerde leptin seviyesinde azalma gözlemlenirken ghrelin, glukoz, alt ve kalsiyum seviyesinde artış görülmüştür. Leptin, vücutta yağ kütlesi ile pozitif korelasyon içerisindedir. Obez kedilerde güçlü bir belirteçdir. Obezitenin gelişme ve düzelme fazlarında leptindeki artma ve azalmalara paralel olarak yağ dokusunun vasküleritesinde fizyolojik olarak artmalar ve azalmalar olduğu saptanmıştır. Bu da leptinin anjiyogenez de bir lokal regülatör olarak davrandığını düşündürmüştür. (Crandall ve ark., 1997). Obezite, leptin yokluğunda ve yüksek leptin düzeylerinde ortaya çıkabilmektedir (Auwerx ve Staels, 1998). Adipositlerde leptin üretiminde azalma obezite gelişmesine yol açar (Friedman ve Halaas, 1998). İnsanlar da konjenital leptin eksikliğinin obeziteye neden olduğu 1997 yılından beri bilinmektedir (Montague ve ark., 1997). Çalışmamızda leptindeki azalma obez kedilerin konjenital leptin eksikliği, diyet maması tercih etmesi kilo verme süreçleriyle ve kliniğe gelmeden önceki egzersiz ile bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Appleton ve ark (2000), çalışmasında kilo kaybının leptin düzeylerindeki azalmayla ilişkili olduğunu

bildirmiştir. 24 saat boyunca yüksek yağlı bir diyetin uygulanmasına bağlı olarak glikoz metabolizmasındaki değişiklikler, insan dolaşımındaki leptin seviyesinin azalmasını açıklar ve böylece kilo alımını ve obeziteyi teşvik etmede yüksek yağlı bir diyet katkıda bulunur. Yüksek enerji tüketimi sırasında gözlenen dolaşımdaki leptin seviyesinin azalması, insanların açlığı ile ilişkilidir (Fried ve ark.,2000). Ayrıca leptin sekresyonunun diurnal ritmi nedeniyle saat 00:00-4:00 arasında pik yapıp saat 8:00-12:00 en düşük olduğu, uzamış açlıkta azalıp aşırı beslemede arttığı akılda tutulmalıdır (Wallace,2000). Ayrıca insanlarda düşük leptin seviyeleri veya diurnal ritmin bozulması, hipotalamik hipogonadizm ve amenore ile sonuçlanmaktadır. Leptin geninde mutasyon saptanan akraba üç bireyde aşırı derecede obezite ve amenore gözlenmiştir (Strobel ve ark.,1998).

Oreksijenik bir hormon olan ghrelin, gıda alımı başlamasında rol oynamaktadır (Yalçın ve ark., 2017). Ghrelin'in oreksijenik aktivasyonu hipotalamusta spesifik reseptörlerini barındıran nöronlar ile düzenlenmektedir. Ghrelin çok yönlü bir metabolizma düzenleyicidir (Öztürk ve Arpacı, 2008). Bununla birlikte, son zamanlarda, ghrelin bir açlık hormonu olarak bu geleneksel ve dar tanımlanmış görüşün aksine açlığın ve metabolizmanın düzenlenmesinde daha karmaşık bir rolü desteklemektedir (Müller ve ark., 2015). Ghrelin'in büyüme hormonu salgılatıcı reseptör 1a'nın endojen ligandı olarak keşfedilmesinin ardından, bu bağırsak peptidinin hipotalamustaki merkezi düzenleyici mekanizmalar aracılığıyla iştah uyarımı ve lipid birikimi, gastrik hareketliliğin uyarılması, glikoz metabolizmasının ve kahverengi yağ termojenezinin düzenlenmesi, stres, kaygı, tat duyusu, ödül arama davranışı ve uyku/uyanıklık döngüsünün modülasyonu gibi çok sayıda fizyolojik etki gösterdiği bulunmuştur. İnsanlarda Prader-Willi sendromu (PWS), şiddetli obezite ve dolaşımdaki yüksek ghrelin seviyeleri ile karakterize benzersiz bir patolojik durum olarak tanımlanmıştır. Hiperghrelineminin, hiperfaji, yiyecek ve yiyecek arama takıntısı ve artmış adipozite ile karakterize edilen PWS hastalarının beslenme davranışının ve vücut kompozisyonunun en azından bir kısmını açıklayacağı varsayılmıştır (Tauber ve ark.,2019). Ayrıca, gastrektomiden sonra plazma ghrelin seviyeleri düşer ve bu muhtemelen prosedürün ağırlık azaltıcı etkisine katkıda bulunur (Ariyasu ve ark.,2001). Ayrıca son çalışmalar, ghrelin seviyelerindeki artışların,

negatif enerji dengesi ile ilgili olmayan akut veya kronik stresle ortaya çıktığını göstermiştir (Pulkkinen ve ark,2010).

Özellikle, leptinin dolaşımdaki ghrelin seviyeleri üzerinde etkili olduğu öne sürülmüştür. Leptinin tokluk uyandıran etkilerinin, ghrelin sekresyonunun baskılanmasını içerdiği varsayılmıştır (Klok ve ark.,2006). Bununla birlikte, insanlarda yapılan birkaç çalışma çelişkili sonuçlar vermiştir. Tschop ve ark. (2001), obez hastalarda açlık plazma ghrelin düzeylerinin açlık plazma leptin düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiğini göstermiştir. Ancak başka bir çalışmada, açlık plazma leptin ve ghrelin konsantrasyonları obez çocuk ve ergenlerde negatif korelasyon göstermemiştir. (Ikezaki ve ak., 2002).

Obezite, diyabet için bir risk faktörüdür. Obez insanlardaki gelişmelere benzer şekilde, obez kediler periferik doku insülin direnci gösterir ve farmakolojik miktarlarda glukoz ile karşılaşıldığında glukoz intoleransı gösterebilir. Bununla birlikte, insülin direncini iyi bir şekilde telafi ederler ve yemek sonrası dönemler de dahil olmak üzere düzenli günlük rutinleri sırasında izlendiklerinde yüksek glikoz konsantrasyonları göstermezler. Bu mümkündür, çünkü aç ve yemek sonrası durumdaki obez kediler hepatik insülin duyarlılığını koruyabilir ve normoglisemiye sürdürmelerine izin veren endojen glikoz üretimini azaltabilir. Ayrıca birçok obez insanda görülen farklı olarak, kedilerde ateroskleroz ve ateroskleroza bağlı hipertansiyon gelişmez. Obez kedilerin diyabete ilerleme süreci bilinmemektedir. Karaciğer nihayet insüline dirençli hale geldiğinde ve/veya insülin sekresyonu, artan glikoz üretiminin üstesinden gelemeyecek kadar düşük olduğunda diyabetin geliştiği tahmin edilebilir (Hoenig, 2012).

Kedide hipergliseminin olası nedenlerini ayırt etmek zor olabilir. Opitz (1990) araştırmasında 320 kedide geçici hiperglisemi tespit etmiştir. Stres-hipergliseminin sıklığı ve derecesi, bunun farklı birincil hastalık türleri ile ilişkisi kanıtlanmıştır. Diyabetes mellitus veya pankreas hastalığı olan hayvanların dahil edilmediği bu çalışmada; aç bırakılan hayvanlarda 140mg/dl'ye (7.77 mmol/l) eşit veya daha yüksek bir glikoz konsantrasyonu, hiperglisemi olarak tanımlandı. Geriye dönük araştırmanın sonuçları, kedilerde geçici hipergliseminin (%3.2) kalıcı

hiperglisemiden (%0.57) daha sık meydana geldiğini göstermektedir.

Martin ve ark. (2010) yaptıkları bir çalışmada obez kedilerde zayıf kedilere göre daha yüksek glikoz kontrasyonuna sahip olduklarını göstermiştir. Bizim çalışmamızda da obez kedilerin serum glikoz seviyeleri obez olmayanlara oranla anlamlı bir şekilde yüksek olduğu saptanmıştır.

Hepatik dolaşım bozuklukları, insanlarda obezite ve yağlı karaciğer ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, veteriner hekimliği literatüründe, farklı vücut kondisyon skorlarının (VKS) köpeklerde karaciğer hemodinamik indeksleri üzerindeki etkilerine ilişkin sınırlı bilgi bulunmaktadır. Belotta ve ark. (2017), vücut kondisyon skoruna göre ayırdıkları 3 grup köpeğin karaciğer sonografik incelenmesinde; obez köpekler, ideal kilolu köpeklere göre daha yüksek anormal hepatik ven spektral dalga yüzdesi bulgulamışlardır. Obezite, portal ven indekslerindeki ve hepatik ven spektral dalgasındaki değişikliklerle ilişkilendirildi. Bu değişikliklere bazı karaciğer enzim aktivitelerinde önemli farklılıklar eşlik etmiştir ve erken karaciğer hastalığının bir işareti olabilir (Belotta ve ark,2017). Obez insanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada hastaların %29'unda ALT enzimi yüksek bulunmuştur (Engelmann ve ark.,2014). Yine başka bir çalışmada ergen obez insanların ALT seviyesi normal insanlara göre yükseliş gösterdiği belirtilmiştir (Man ve ark.,2017). Bizim çalışmamızda da ALT seviyesinde yükseliş saptanmışken ALP seviyesinde her iki grup arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.

Obezite, büyük ölçüde enerji alımı ve harcamadaki dengesizlikten kaynaklanır. Öte yandan, çeşitli araştırmalar obez veya diyabetik hastaların vitamin ve mineraller gibi mikro besin eksikliklerine sahip olma ihtimalinin daha yüksek olduğunu ortaya koydu. Kemik metabolizması üzerindeki etkilerinin yanı sıra, D vitamini ve kalsiyum obezitenin eşlik ettiği metabolik bozukluğa katkıda bulunabilir (Kuroda ve Sakaue,2016). Obezite, D vitamini eksikliği, hiperparatiroidizm, sekonder hiperkalsemi ile ilişkilidir (Shah ve Chauhan,2016). Morbid obez hastaların, obez olmayanlara kıyasla anormal kalsiyum metabolizmasına sahip olduğu bilinmektedir ancak bunun klinik önemi bilinmemektedir. Morbid obezlerde yani obezitenin en şiddetli olduğu hasta grubunda paratiroid hormon seviyeleri yüksektir ve vücut

kondüsyon skoru ile pozitif korelasyon gösterir (Hamoui ve ark.,2004). Bizim çalışmamızda da obez kedilerde, obez olmayan kedilere göre kalsiyum seviyesinde önemli farklılıklar tespit edildi.

Obez ve obez olmayan iki kedi grubu arasında hematolojik yönden anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ve daha önce yapılan çalışmalarla paralellik göstermektedir (Moura de Lima ve ark.,2021).



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Obezite, kedilerde giderek yaygınlaşan bir sağlık sorunudur ve kedileri birçok hastalığa yatkın hale getirebilir. Obezite gelişim süreci birçok faktörden etkilenir. Leptin ve Ghrelin iştah merkezi açısından kilit bir rol oynuyor gibi görünmektedir.

Bu araştırmada Leptin ve Ghrelin düzeyleri patolojik bir hastalığa sahip olmayan obez kedilerde incelendi. Çalışmada bu iki hormonun birbiriyle negatif korelasyon içerisinde bulunduğu gözlemlenmiştir. Obez bireylerde leptin ile negatif korelasyon saptanırken ghrelin ile pozitif korelasyon bulunmuştur. Obezitenin ve dolaylı olarak diyabetes mellitusu hedefleyen ilaç çalışmaları için bu iki hormonun etkilerinin daha çok araştırılması anlamlı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Anonim (2022).** Obesity. <https://www.bsava.com/position-statement/obesity/> (Erişim Tarihi: 15.08.2022).
- Abdalla MMI (2015).** Ghrelin – Physiological Functions and Regulation. <http://doi.org/10.17925/EE.2015.11.02.90> (Erişim Tarihi: 10.02.2022).
- Alamri BN, Shin K, Chappe V, Anini Y (2016).** The role of ghrelin in the regulation of glucose homeostasis. *HMBCI.*, **26**, 3-11.
- Angeles-Agdeppa I (2020).** Food and nutrient intake of filipinos with diabetes. *Journal of Food and Nutrition Research.*, **8**, 258-267.
- Appleton DJ, Rand JS, Sunvold GD (2000).** Plasma leptin concentrations in cats: reference range, effect of weight gain and relationship with adiposity as measured by dual energy X-ray absorptiometry. *J Feline Med Surg.*, **2**, 191–199.
- Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, Koh T, Natsui K, Toyooka S, Shirakami G, Usui T, Shimatsu A, Doi K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K (2001).** Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab.*, **86**, 4753–4758.
- Auwerx J, Staels B (1998).** Leptin. *Lancet*, **351**, 737-742.
- Aydin S (2007).** Discovery of ghrelin hormone: research and clinical applications. *Turk J Biochem.*, **32**, 76–89.
- Aydin S (2007).** Ghrelin may be a universal peptide in all living organisms. *Turk J Med Sci.*, **37**, 123-124.
- Backus RC, Havel PJ, Gingerich RL, Rogers QR (2000).** Relationship between serum leptin immunoreactivity and body fat mass as estimated by use of a novel gas-phase Fourier transform infrared spectroscopy deuterium dilution method in cats. *Am J Vet Res.*, **61**, 796–801.
- Bang AS, Soule SG, Yandle TG, Mark Richards A, Pemberton CJ (2007).** Characterisation of proghrelin peptides in mammalian tissue and plasma. *J Endocrinol.*, **192**, 313-323.
- Banks WA, Coon AB, Robinson SM, Moinuddin A, Shultz JM, Nakaoke R, Morley JE (2004).** Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain barrier. *Diabetes*, **53**, 1253-1260.
- Banks WA, DiPalma CR, Farrell CL (1999).** Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity. *Peptides*, **20**, 1341-1345.
- Belotta AF, Teixeira CR, Padovani CR, Rahal SC, Mayer MN, Mamprim MJ**

(2018). Sonographic evaluation of liver hemodynamic indices in overweight and obese dogs. *J Vet Intern Med.*, **32**, 181-187.

Broglia F, Gottero C, Prodam F, Gauna C, Muccioli G, Papotti M, Abribat, van der Lely AJ, Ghigo E (2004). Non-acylated ghrelin counteracts the metabolic but not the neuroendocrine response to acylated ghrelin in humans. *J Clin Endocrinol Metab.*, **89**, 3062-3065.

Burul ŞB (2019). Ghrelin o-açıl transferaz inhibisyonunun obezite üzerine etkisinin araştırılması.

<https://acikerisim.medipol.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/20.500.12511/7589/Burul-Serife-2019.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (Erişim Tarihi: 20.08.2022)

Camara A, Verbrugghe A, Cargo-Froom C, Hogan K, DeVries TJ, Sanchez A, Robinson LE, Shoveller AK (2020). The daytime feeding frequency affects appetite-regulating hormones, amino acids, physical activity, and respiratory quotient, but not energy expenditure, in adult cats fed regimens for 21 days. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0238522> (Erişim Tarihi: 10.09.2022).

Chan JL, Bluher S, Yiannakouris N, Suchard MA, Kratzsch J, Mantzoros CS (2002). Regulation of circulating soluble leptin receptor levels by gender, adiposity, sex steroids, and leptin: observational and interventional studies in humans. *Diabetes*, **51**, 2105-2112.

Comba B, Karakuş K, Comba A (2015). Hayvancılıkta grelin ve leptin hormonlarının kullanımı. *Iğdır Üni Fen Bilimleri Enst Der*, **5**, 99-105.

Correia MLG, Rahmouni K (2006). Role leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab.*, **8**, 603– 610.

Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschop M, Pronchuk N, Grove KL, Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Esterman M, Heiman ML, Garcia-Segura LM, Nillni EA, Mendez P, Low MJ, Sotonyi P, Friedman JM, Liu H, Pinto S, Colmers WF, Cone RD, Horvath TL (2003). The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron*, p: 649-661.

Crandall DL, Hausman GJ, Kral JG (1997). A review of the microcirculation of adipose tissue: anatomic, metabolic, and angiogenic perspectives. *Microcirculation*, **4**, 211-232.

Di Spiezio A, Sandin ES, Dore R, Müller-Fielitz H, Storck SE, Bernau M, Mier W, Oster H, Jöhren O, Pietrzik CU, Lehnert H, Schwaninger M (2018). The LepR-mediated leptin transport across brain barriers controls food reward. *Molecular metabolism*, **8**, 13-22.

Dixit VD, Taub DD (2005). Ghrelin and immunity: a young player in an old field. *Exp*

Gerontol., **40**, 900-910.

Engelmann G, Hoffmann GF, Grulich-Henn J, Teufel U (2014). Alanine aminotransferase elevation in obese infants and children: a marker of early onset non alcoholic fatty liver disease. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3989734/> (Erişim Tarihi: 25.05.2022).

Faouzi M, Leshan R, Bjornholm M, Hennessey T, Jones J, Munzberg H (2007). Differential accessibility of circulating leptin to individual hypothalamic sites. *Endocrinology*, **148**, 5414–5423.

Fried SK, Ricci MR, Russell CD, Laferrère B (2000). Regulation of Leptin Production in Humans. *J Nutr.*, **130**, 3127–3131.

Friedman JM, Halaas JL (1998). Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, **395**, 763-770.

Gabriely N, Ma XH, Yang XM, Atzmon G, Rajala MW, Berg AH, Scherer P, Rossetti L, Barzilai N (2002). Removal of visceral fat prevents insulin resistance and glucose intolerance of aging. *Diabetes*, **51**, 2951–2958.

German AJ (2006). The growing problem of obesity in dogs and cats. *J Nutr.*, **136**, 1940-1946.

Glaum SR, Hara M, Bindokas VP, Lee CC, Polonsky KS, Bell GI, Miller RJ (1996). Leptin, the obese gene product, rapidly modulates synaptic transmission in the hypothalamus. *Mol Pharmacol.*, **50**, 230–235.

Guan XM, Yu H, Palyha OC, McKee KK, Feighner SD, Sirinathsinghji DJ, Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD (1997). Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Brain Res Mol Brain Res.*, p: 23-29.

Gutierrez JA, Solenberg PJ, Perkins DR, Willency JA, Knierman MD, Jin Z, Witcher DR, Luo S, Onyia JE, Hale JE (2008). Ghrelin octanoylation mediated by an orphan lipid transferase. In: Snyder SH (Eds), Proceedings of the National Academy of Sciences. USA, p: 6320-6325.

Gutierrez-Grobo Y, Villalobos-Blasquez I, Sánchez-Lara K, Villa AR, Ponciano Rodríguez G, Ramos MH, Chavez-Tapia NC, Uribe M, Mendez-Sanchez N (2010). High ghrelin and obestatin levels and low risk of developing fatty liver. *Ann Hepatol.*, **9**, 52-57.

Hafizuallah AM (2006). Leptin: fights against obesity. *Pak J Physiol.*, **2**, 1-7.

Halaas JL, Boozer C, Blair-West J, Fidathusein N, Denton DA, Friedman JM. (1997). Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. *Proc Nat Sci USA.*, **94**, 8878-8883.

Hamoui N, Anthone G, Crookes PF (2004). Calcium metabolism in the morbidly obese. *Obes Surg.*, **14**, 9-12.

Harris RBS (2000). Leptin: much more than a satiety signal. *Annu Rev Nutr.*, **20**, 45–75.

Hoelmkjaer KM, Bjornvad CR (2014). Management of obesity in cats. *Vet Med (Auckl.)*, **5**, 97-107.

Hoenig M, Ferguson DC (2002). Effects of neutering on hormonal concentrations and energy requirements in male and female cats. *Am J Vet Res.*, **63**, 634–639.

Hoenig M, Thomaseth K, Waldron M, Ferguson DC (2007). Insulin sensitivity, fat distribution, and adipocytokine response to different diets in lean and obese cats before and after weight loss. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, **292**, 227–234.

Hosoda H, Kojima M, Mizushima T, Shimizu S, Kangawa K (2003). Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by post-translational processing. *J Biol Chem.*, **278**, 64-70.

Ikezaki A, Hosoda H, Ito K, Iwama S, Miura N, Matsuoka H, Kondo C, Kojima M, Kangawa K, Sugihara S (2002). Fasting plasma ghrelin levels are negatively correlated with insulin resistance and PAI-1, but not with leptin, in obese children and adolescents. *Diabetes.*, **51**, 3408-3411.

Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, Carreira MC (2019). Leptin, obesity, and leptin resistance: where are we 25 years later? *Nutrients*, **11**, 2704.

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

Jeusette IC, Lhoest ET, Istasse LP, Diez MO (2005). Influence of obesity on plasma lipid and lipoprotein concentrations in dogs. *Am J Vet Res.*, **66**, 81-87.

Kara H (2014). Diyet yapan obez bireylerde leptin, ghrelin, nesfatin1 ve obestatin biyokimyasal parametreleri ile kilo verme arasındaki ilişki. https://dspace.balikesir.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/20.500.12462/2564/Hayrettin_Kara.pdf?sequence=1&isAllowed=y (Erişim Tarihi: 01.09.2022)

Kershaw EE, Flier JS (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.*, **89**, 2548–2556.

Kim MS, Yoon CY, Jang PG, Park YJ, Shin CS, Park HS, Ryu JW, Pak YK, Park JY, Lee KU, Kim SY, Lee HK, Kim YB, Park KS (2004). The mitogenic and antiapoptotic actions of ghrelin in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol.*, **18**, 2291-2301.

Kirchner H, Gutierrez JA, Solenberg PJ, Pfluger PT, Czyzyk TA, Willency JA, Schurmann A, Joost HG, Jandacek R, Hale JE, Heiman ML, Tschöp MH (2009). GOAT links dietary lipids with the endocrine control of energy balance. *Nat Med.*, **15**,

741-745.

Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML (2007). The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev.*, **8**, 21-34.

Kojima M (2008). The discovery of ghrelin--a personal memory. *Regul Pept.*, **145**, 2-6.

Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, vol. 402, no. 6762, p: 656–660.

Kojima M, Kangawa K (2005). Ghrelin: structure and function, *Physiol Rev.*, p: 495-522.

Langenberg C, Bergstrom J, Laughlin GA, Barrett-Connor E (2005). Ghrelin and the metabolic syndrome in older adults. *J Clin Endocrinol Metab.*, **90**, 6448- 6453.

Mainardi M, Pizzorusso T, Maffei M (2013). Environment, Leptin Sensitivity, and Hypothalamic Plasticity. *Neural Plast.*, **2013**, 438072.

Man E, Cheung P, Cheung Y (2017). Associations between arterial structure and function and serum levels of liver enzymes in obese adolescents. *J. Paediatr Child Health*, **53**, 691-697.

Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA (2002). Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord.*, **26**, 1407-1433.

Martin LJ, Siliart B, Dumon HJ, Nguyen P (2006). Spontaneous hormonal variations in male cats following gonadectomy. *J Feline Med Surg.*, **8**, 309-314.

Martin LJM, Siliart B , Lutz TA , Biourge V , Nguyen P, Dumon HJW (2010). Postprandial response of plasma insulin, amylin and acylated ghrelin to various test meals in lean and obese cats. *Br J Nutr.*, **103**, 1610–1619.

Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S (1997). Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*, **387**, 903-908.

Moulin A, Demange L, Bergé G, Gagne D, Ryan J, Mousseaux D, Heitz A, Perrissoud D, Locatelli V, Torsello A, Galleyrand JC, Fehrentz JA, Martinez J (2007). Toward potent ghrelin receptor ligands based on trisubstituted 1,2,4- triazole structure. 2. Synthesis and pharmacological in vitro and in vivo evaluations. *J Med Chem.*, **50**, 5790-5806.

Mueller WM, Gregoire FM, Stanhope KL, Mobbs CV, Mizuno TM, Warden CH, Stern JS, Havel PJ (1998). Evidence That Glucose Metabolism Regulates Leptin Secretion From Cultured Rat Adipocytes. *Endocrinology*, **139**, 551–558.

Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, Andrews ZB, Anker SD, Argente J, Batterham RL, Benoit SC, Bowers CY, Broglio F, Casanueva FF, D'Alessio D, Depoortere I, Geliebter A, Ghigo E, Cole PA, Cowley M, Cummings DE, Dagher A, Diano S, Dickson SL, Diéguez C, Granata R, Grill HJ, Grove K, Habegger KM, Heppner K, Heiman ML, Holsen L, Holst B, Inui A, Jansson JO, Kirchner H, Korbonits M, Laferrère B, LeRoux CW, Lopez M, Morin S, Nakazato M, Nass R, Perez-Tilve D, Pfluger PT, Schwartz TW, Seeley RJ, Sleeman M, Sun Y, Sussel L, Tong J, Thorner MO, van der Lely AJ, van der Ploeg LHT, Zigman JM, Kojima M, Kangawa K, Smith RG, Horvath T, Tschöp MH (2015). Ghrelin: Molecular Metabolism, Minireview, p:437-460.

Myers Jr MG, Heymsfield SB, Haft C, Kahn BB, Laughlin M, Leibel RL, Tschöp MH, Yanovski JA (2012). Challenges and opportunities of defining clinical leptin resistance. *Cell metabolism*, **15**, 150-156.

Nogueiras R, Wilson H, Rohner-Jeanrenaud F, Tschöp MH (2008). Central Nervous System Regulation of Adipocyte Metabolism. *Regul Pept.*, **149**, 26–31.

Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, Gojobori T, Isenovic ER (2021). Leptin and obesity: role and clinical implication. *Frontiers in Endocrinology*, <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887> (Erişim Tarihi: 15.03.2022).

Okada Y, Ueno H, Mizorogi T, Ohara K, Kawasumi K, Arai T (2019). Diagnostic criteria for obesity disease in cats. *Front Vet Sci.*, **6**, 284.

Opitz M (1990). Stress hyperglycemia in cats. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* **103**, 151–158.

Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.*, **11**, 85–97.

Özen Ş, Özen G (2011). Leptin hormonu: egzersiz ve obezite ile ilişkisi. *NWSA.* **6**, 114-127.

Pulkkinen L, Ukkola O, Kolehmainen M, Uusitupa M (2010). Ghrelin in diabetes and metabolic syndrome. *Int J Pept.*, <https://doi.org/10.1155/2010/248948> (Erişim Tarihi: 05.03.2022).

Radin MJ, Sharkey LC, Holycross BJ (2009). Adipokines: a review of biological and analytical principles and an update in dogs, cats, and horses. *Vet Clin Pathol.*, **38**, 136-156.

Radin MJ, Sharkey LC, Holycross BJ (2009). Adipokines: a review of biological and analytical principles and an update in dogs, cats, and horses. *Vet Clin Pathol.*, **38**, 136–156.

Ricci R, Bevilacqua F (2012). The potential role of leptin and adiponectin in obesity: a comparative review. *Vet J.*, **191**, 292-298.

Rosen ED, Spiegelman BM (2006). Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature.*, **444**, 847-853.

Sağkan Öztürk A, Arpacı A (2018). Obezite ve ghrelin/leptin ilişkisi. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, **9**, 136-151.

Sakata I, Yang J, Lee CE, Osborne-Lawrence S, Rovinsky SA, Elmquist JK, Zigman JM (2009). Colocalization of ghrelin O-acyltransferase and ghrelin in gastric mucosal cells. *American Journal of Physiology*, **297**, 134–141.

Sato T, Nakamura Y, Shiimura Y, Ohgusu H, Kangawa K, Kojima M (2012). Structure, regulation and function of ghrelin. *J Biochem.*, **151**, 119-128.

Schwartz GJ (2000). The role of gastrointestinal vagal afferents in the control of food intake: current prospects. *Nutrition*. **16**, 866-873.

Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D (1996). Cerebrospinal fluid leptin levels: Relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med.*, **2**, 589–593.

Shah P, Chauhan AP (2016). Impact of obesity on vitamin D and calcium status. *Int J Med Res Rev.*, **4**, 275-280.

Smith RG, Jiang H, Sun Y (2005). Developments in ghrelin biology and potential clinical relevance. *Trends Endocrinol Metab.*, **16**, 436–442.

Soares JB, Roncon-Albuquerque JrR, Leite-Moreira A (2008). Ghrelin and ghrelin receptor inhibitors: agents in the treatment of obesity. *Expert Opin Ther Targets.*, **12**, 1177-1189.

Speakman JR (2004). Obesity: the integrated roles of environment and genetics. *J Nutr.*, **134**, 2090-2105.

Speakman JR, Levitsky DA, Allison DB, Bray MS, Castro JM, Clegg DJ, Clapham JC, Dulloo AG, Gruer L, Haw S, Hebebrand J, Hetherington MM, Higgs S, Jebb SA, Loos RJF, Luckman S, Luke A, Mohammed-Ali V, O'Rahilly S, Pereira M, Perusse L, Robinson TN, Rolls B, Symonds ME, Westerterp-Plantenga MS (2011). Set points, settling points and some alternative models: theoretical options to understand how genes and environments combine to regulate body adiposity. *Dis Model Mech.*, **4**, 733-745.

Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD (1998). A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet.*, **18**, 213-215.

Suzuki K, Simpson KA, Minnion JS, Shillito JC, Bloom SR (2010). The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocr J.*, **57**, 359– 372.

Tarkosova D, Story MM, Rand JS, Svoboda M (2016). Feline obesity –prevalence, risk factors, pathogenesis, associated conditions and assessment: a review. *Veterinarni*

Medicina, **61**, 295-307.

Tauber M, Coupaye M, Diene G, Molinas C, Valette M, Beauloye V (2019). Prader-Willi syndrome: A model for understanding the ghrelin system. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jne.12728> (Erişim Tarihi: 01.06.2022)

Thompson NM, Gill DA, Davies R, Loveridge N, Houston PA, Robinson IC, Wells T (2004). Ghrelin and des-octanoyl ghrelin promote adipogenesis directly in vivo by a mechanism independent of the type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology*, **145**, 234-242.

Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML (2001). Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*, **50**, 707-709.

Tschöp M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, Folwaczny C (2001). Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest.*, **24**, 19-21.

Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML (2000). Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, **407**, 908-913.

Wallace AM (2000). Measurement of leptin and leptin binding in the human circulation. *Ann Clin Biochem.*, **37**, 244-252.

Wang Y (2001). Cross-national comparison of childhood obesity: the epidemic and the relationship between obesity and socioeconomic status. *Int J Epidemiol.*, **30**, 1129–1136.

Zoran DL (2010). Obesity in dogs and cats: a metabolic and endocrine disorder.

Vet Clin North Am Small Anim Pract., **40**, 221-239.

Zoran DL (2019). Feline obesity: clinical recognition and management. *Compend Contin Educ Vet.*, **31**, 284-293.

Zoran DL (2021). Nutrition of Working Dogs Feeding for Optimal Performance and Health. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, **51**, 803-819.

