T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

POSTMENOPOZAL KADINLARDA NESFATİN-1 DÜZEYLERİ

Feyza ÇELİK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

Danışman

Doç.Dr. Muaz BELVİRANLI

KONYA – 2014

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

POSTMENOPOZAL KADINLARDA NESFATİN-1 DÜZEYLERİ

Feyza ÇELİK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

Danışman

Doç.Dr. Muaz BELVİRANLI

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 12202034 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA – 2014

i. ÖNSÖZ

Günümüzde görülme sıklığı her geçen gün artan obezite en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir. Obezitenin sağlık için oluşturduğu ciddi tehdit, sağlık araştırmalarını obezitenin önlenebilmesi amacına yöneltmiştir. Obezitenin tedavi edilebilmesi ancak obeziteye neden olan mekanizmaların tam olarak anlaşılması ve nedenlerine yönelik çözümler üretilmesiyle mümkündür. Obezitenin en büyük nedeni beslenme yanlışlıkları ve hareketsizliktir. Beslenme, tüm canlıların yaşamsal fonksiyonlarını sürdürebilmesi için gerekli karmaşık bir faaliyettir. Beslenmenin düzenlenmesinde vücuttaki birçok sistem görev alır. Obezitenin tedavisi için bu sistemlerin anlaşılması gerekir.

Beslenme, vücudun dönemsel değişikliklerinden etkilenmektedir. Kadınlar için bu dönemsel değişikliklerden en önemlilerinden biri menopoz dönemidir. Bu dönemde meydana gelen hormonal değişiklikler beslenme ve vücut yapısındaki değişiklikleri de beraberinde getirir. Nesfatin-1, leptin ve kisspeptinin en önemli ortak özelliği hem beslenmenin düzenlenmesinde hem de üreme sisteminde görev almalarıdır. Bu çalışmanın önemi, postmenopozal dönemde vücuttaki yağ oranı ve beslenmede meydana gelen değişikliklerle nesfatin-1, kisspeptin ve leptinin ilişkisini ortaya koymasıdır. Ayrıca nesfatin-1, kisspeptin ve leptinin enerji metabolizması ve üreme üzerine etkilerini ortaya koymak ve premenopozal ve postmenopozal dönemler arasındaki enerji metabolizması farkının bu faktörlerden kaynaklanıp kaynaklanmadığını saptamak için yapılmış bir çalışma olmasıdır.

Bu tez çalışması Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma projeleri koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir.

Tez çalışmamda, her türlü desteği sağlayan, karşılaştığım problemlerin çözümünde her aşamada yardımcı olan danışman hocam Doç.Dr.Muaz BELVİRANLI'ya ve Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr.Nilsel OKUDAN'a ve bu araştırmayı yapmama izin veren Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği ve Aile Hekimliği Menopoz Polikliniği hekimlerine ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ii. İÇİNDEKİLER

i. ÖNSÖZ……...i

ii. İÇİNDEKİLER……ii

iii. SİMGELER ve KISALTMALAR…….....iv

1. GİRİŞ……... …1

1.1. Vücut Ağırlığının Kontrolü 3

1.1.1. Enerji Dengesi 3

1.1.2. İştah ve Açlık Mekanizmalarının Kontrolü 3

1.2. Besin Alımının Düzenlenmesi 4

1.2.1. Besin Alımını Düzenleyen Periferik Faktörler 5

1.2.2. Besin Alımını Düzenleyen Santral Faktörler 7

1.3. Nesfatin-1 9

1.3.1. Nesfatin-1'in Sentezi 9

1.3.2. Nesfatin-1'in Fizyolojik İşlevleri 10

1.4. Leptin 12

1.4.1. Leptin Geni ve Reseptörleri 13

1.4.2. Leptinin Fizyolojik Geribildirim Mekanizması 13

1.4.3. Leptin Salınımı ve Kandaki Leptin Düzeyleri 14

1.4.4. Leptin Salınımını Düzenleyen Faktörler 16

1.4.5. Leptinin Fizyolojik Etkileri 16

1.5. Kisspeptin 18

1.5.1. Kisspeptin'in Sentezi 18

1.5.2. Kisspeptin Gen Ürünlerinin Etki Mekanizması 18

1.5.3. Kisspeptinlerin Etkileri 19

1.5.4. Çevresel ve Metabolik Faktörlerin Kisspeptinle İlişkisi 21

1.5.5. Kisspeptinin Puberte Üzerine Etkisi 21

1.6. Menopoz 22

2. GEREÇ ve YÖNTEM 25

2.1. Hasta Seçimi ve Gruplama 25

2.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Biyokimyasal Analizler 26

2.3. İstatistiksel Analizler 28

3. BULGULAR 30

4. TARTIŞMA 38
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....41
6. ÖZET 42
7. SUMMARY 43
8. KAYNAKLAR.....44
9. ÖZGEÇMİŞ 49

iii. SİMGELER ve KISALTMALAR

ACTH : Adrenokortikotropik hormon
AGRP : Agouti ilişkili peptit
ALT : Alanin aminotransferaz
AMPK : 5'Adenozin monofosfat aktive edici protein kinaz
AN-R : Restriktif tip anoreksiya nevroza
AST : Aspartat aminotransferaz
AVPV : Anteroventral periventriküler nükleus
BMR : Bazal metabolizma hızı
CART : Kokain ve amfetamin ilişkili transkript
CCK : Kolesistokinin
DHEA : Dekozahekzaenoik Asit
E_2 : Östrojen
EKS : Endokannabinoid sistem
ER : Östrojen reseptörü
FSH : Folikül uyarıcı hormon
GH : Büyüme hormonu
GLP : Glukagon benzeri polipeptid
GLP-1 : Glukagon benzeri peptid 1
GnRH : Gonadotropin serbestleştirici hormon
HCL : Hidroklorik asit
HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein
HRT : Hormon Replasman Tedavisi
İcv : İntraserebroventriküler
LDL : Düşük dansiteli lipoprotein
LH : Luteinleştirici hormon
MAbs : Monoklonal antikorlar
MCH : Melanin konsantre edici hormon
MSH : Melanin uyarıcı hormon
MSS : Merkezi sinir sistemi
Na : Sodyum
NPY : Nöropeptit Y

NUCB2 : Nükleobindin 2

OB-R : Leptin reseptörü

OXR : Oreksin Reseptörü

PFA : Perifornikal hipotalamik alan

POMC : Pro-opiomelanokortin

PP : Pankreatik polipeptit

PTP1B : Protein–tirozin fosfatazlar

PYY : Peptid YY

SA-HRP: Streptavidin Horseradish enzim-substrat reaksiyonu solüsyonu

STAT : Sinyal iletici ve transkripsiyon faktörleri aktivatörü proteinler

TMB : Tetrametilbenzidin

TSH : Tiroid uyarıcı hormon

VKİ, BMI: Vücut kitle indeksi

1. GİRİŞ

Beslenme, tüm canlıların yaşamsal fonksiyonlarını sürdürebilmesi için gerekli karmaşık bir faaliyettir. Beslenmenin düzenlenmesinde vücuttaki birçok sistem görev alır (Adams ve ark 2006). Sinir sistemi, endokrin sistem ve sindirim sisteminin koordineli faaliyetleri, enerji dengesinin sağlanması ve vücudun ihtiyaçlarının karşılanması için önemlidir. Merkezi sinir sisteminde, beslenmeyi düzenleyen bir haberleşme sistemi vardır. Hipotalamustaki iştah merkezinde sentezlenen, beslenmeyi uyaran ve baskılayan haberciler iştah kontrolünü sağlayarak besin alımını düzenlerler (Morton ve ark 2006). Günümüzde beslenmenin sinirsel kontrolünün bu kadar çok araştırılmasının en önemli nedeni, görülme sıklığı her geçen gün artan ve en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelen obezitedir. Obezitenin tedavi edilebilmesi ancak obeziteye neden olan mekanizmaların tam olarak anlaşılması ve nedenlerine yönelik çözümler üretilmesiyle mümkün olacaktır (Dhillo 2007).

Beslenme, vücudun dönemsel değişikliklerinden etkilenmektedir. Bu dönemsel değişikliklerden kadınlar için en önemlilerinden biri şüphesiz ki menopoz dönemidir. Bu dönemde meydana gelen hormonal değişiklikler beslenmedeki ve vücut yapısındaki değişiklikleri de beraberinde getirir (Williams ve ark 2013). Besin alımı, endokrin bezlerden ve yağ dokusundan salınan hormonlardan etkilenir. Hormonlar, hipotalamusta bulunan paraventriküler, dorsomedial ve arkuat çekirdekleri etkileyerek besin alımının düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Hipotalamus, gastrointestinal sistemden, adipoz dokudan ve serebral korteksten (görme, tat, koku) aldığı sinyallerle beslenme davranışını düzenler (Strengel ve Tache 2009).

Leptin, adipositlerden salgılanan ve besin alımını etkileyen bir hormondur. Ob gen tarafından kodlanır. Obez kişilerde, adipoz doku miktarı ile orantılı olarak salınır ve enerji dengesinin sağlanmasında görev alır. Ob gen kusuru olan veya leptin reseptörü olmayan fareler hiperfajik ve obezdir. Leptin eksikliği insanlarda da benzer etkiler gösterir. Leptin uygulaması hem insanlarda hem de farelerde besin alımını azaltarak obeziteye engel olur. Arkuat çekirdek tarafından besin alımının kontrolünde leptinin de etkili olduğu düşünülmektedir. Leptin oreksijenik sistemi

baskılayarak anorektik sistemin aktivasyonuna neden olur ve besin alımını azaltarak obeziteyi engeller (Dhillo 2007, Zhang ve ark 1994, Halaas ve ark 1997, Farooqi ve ark 1999).

Nesfatin-1, gelişmiş memeli türlerinde beyinde sentezlenen 82 aminoasitten oluşan protein yapıda bir peptitdir. 2006 yılından itibaren yapılan araştırmalarla önemi giderek daha fazla anlaşılmaya başlanmıştır. Nesfatin-1, nükleobindin 2 (NUCB2)'den sentezlenmektedir. NUCB2 hipotalamusta sentezlenen, öncülü olduğu nesfatin-1 aracılığıyla iştah kontrol mekanizmasında etkili olduğu saptanmış bir proteindir. (Oh-I ve ark 2006). Nesfatin-1, beslenme davranışının fizyolojik kontrolünde etkilidir. Gastrointestinal sistem peristaltizmini baskılayarak ve besin alımını azaltarak vücut ağırlığının kontrolünde görev alır (Oh-I ve ark 2006). NUCB2/Nesfatin-1'in bir diğer etkinliği de kadınların puberte döneminin kontrolüne katılmasıdır. Geç infantil dönem ve puberte periyodunda hipotalamik NUCB2 sentezi lateral hipotalamus, paraventriküler ve supraoptik nükleusta artar. Pubertal olgunlaşma döneminde NUCB2'nin hipotalamustaki düzeyinin düşük olması vajinal açılmayı geciktirir; over ağırlığı ve luteinleştirici hormon (LH) düzeyinin düşük olmasına neden olur. Pubertal geçişte ve metabolik stres durumlarında açlık plazma nesfatin-1 düzeylerinde önemli değişiklikler görülmüştür. Puberte dönemindeki dişi sıçanlarda nesfatin-1'e gonadotropin yanıtlarının araştırıldığı bir çalışmada (Galliano ve ark 2010) 48 saatlik açlığı takiben nesfatin-1 enjeksiyonunun folikül uyarıcı hormon (FSH) düzeyini anlamlı şekilde artırdığı gözlenmiştir. NUCB2, kadınlarda puberte döneminde FSH ve LH üzerinde anahtar rol oynarken, preovulatuar dönemde bu etki oldukça azdır. NUCB2/nesfatin-1 dişi gonadotropik ekseninin nöroendokrin kontrolünün sağlanmasında önemli rol oynar.

Oksitosin kadınlarda pubertal olgunlaşmayı sağlayan önemli etkenlerden biridir. Nesfatin-1, paraventriküler nükleusta oksitosin salınımını uyarır. NUCB2 bu etkisini kisspeptin sistemi aracılığıyla gösterir. Kisspeptin, kiss I geninden sentezlenen peptidlere verilen genel addır. Kiss I geni hem üreme mekanizması, hem de enerji metabolizmasında etkili bir gendir. Kiss I, GnRH sisteminin koruyucusu ve yöneticisi olarak görev yapar. Kiss I gen sentezi beslenme durumundan etkilenir ve yetersiz beslenme durumuna negatif enerji dengesinin bir sonucu olarak bu genin

sentezinin azalması üreme mekanizmasını olumsuz etkileyebilir. Kiss I gen sentezi pubertenin başlamasında da önemli role sahiptir (Fernandez ve ark 2006).

Kisspeptin, nesfatin-1 ve leptinin enerji metabolizması ve üreme metabolizması üzerine etkileri genellikle puberte dönemine yoğunlaşmıştır. Kadınlar için en büyük hormonal değişikliklerin olduğu bir diğer dönem ise menopozdur. Kadınlarda genellikle postmenopozal dönemde üreme ve enerji metabolizması arasındaki ilişkiye bağlı olarak yağ dokusunda artış görülür. Yağ dokusundaki bu artış, NUCB2/nesfatin-1, kisspeptin, leptin ve üreme hormonları arasındaki ilişkiye bağlı olabilir. Postmenopozal dönemdeki yağ kitlesi artışıyla üreme hormonları ve enerji dengesi ile ilgili hormonların ilişkisi değerlendirilmelidir (Chedraui ve ark 2007).

1.1. Vücut Ağırlığının Kontrolü

1.1.1. Enerji Dengesi

Beslenme, canlıların yaşamını sürdürmesi için gerekli hayati bir faaliyettir ve beslenme durumu, endokrin bezlerden salınan hormonlardan etkilenir. Beslenme durumunu etkileyen hormonlar, bunu hipotalamustaki merkezleri etkileyerek gerçekleştirir (Strengel ve Tache 2009). Vücut ağırlığı ve bileşiminin korunması alınan ve harcanan enerjinin arasındaki denge ile sağlanır. Aldığımız enerjinin sadece yaklaşık % 27'si vücutta fizyolojik sistemler ve vücut sıcaklığı için harcanır; geri kalanı ise kas aktivitesi ile harcanmazsa genellikle yağ olarak depolanır. Alınan enerji ile harcanan enerji arasındaki denge iştah kontrolü ve beslenme ile sağlanır (Plank ve ark 2003, Smitka 2013).

1.1.2. İştah ve Açlık Mekanizmalarının Kontrolü

Hipotalamustaki bazı merkezler, besin alımının kontrolüne katılmaktadır. Bu merkezlerden hipotalamusun lateral alanı 'beslenme merkezi' olarak görev yapar ve bu merkezin uyarılması hiperfajiye (aşırı yemek yemeye) neden olur. Lateral merkezin haraplanması ise besin isteğinin oluşmasını engelleyerek afajiye (yemek yiyememe) ve bunun sonucunda da kilo kaybı, kas güçsüzlüğü ve metabolizma

hızında azalmaya neden olur (Guyton ve Hall 2011). Hipotalamustaki ventromedial çekirdek, tokluk merkezi olarak görev yapar. Ventromedial çekirdeğin elektriksel olarak uyarılması tam bir tokluk hissine neden olarak yemek yemeyi engeller. Ventromedial çekirdeğin haraplanması ise tokluk hissinin kaybına, hiperfajiye ve dolayısıyla obeziteye neden olur (Lenard ve ark 2008). Hipotalamustaki paraventriküler, dorsomedial ve arkuat nükleuslar besin alımının düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Arkuat nükleus, hipotalamusta gastrointestinal bezlerden ve adipoz dokudan salınan, enerji dengesinde önemli role sahip birçok hormonun kontrol edildiği bölgedir. Hipotalamus, gastrointestinal sistemden, adipoz dokudan ve serebral korteksten (görme, tat, koku) aldığı sinyallerle beslenme davranışını düzenlemektedir (Lenard ve ark 2008). Arkuat nükleusta iki farklı tip nöron grubu vardır. Bunlardan birincisi pro-opiomelanocortin (POMC) nöronlarıdır. POMC, α-melanosit uyarıcı hormon (α-MSH) ve kokain ve amfetamin ilişkili transkript (CART) gibi iki anorektik proteinin üretiminden sorumludur; ikincisi ise nöropeptit-Y (NPY) ve agouti ilişkili peptit (AGRP) gibi iki oreksijenik proteini üretmekte olan nöronlardır. POMC'den sentezlenen α-MSH ve CART enerji harcamasını artırıp besin alımını azaltırken, NPY ve AGRP besin alımını artırırken enerji harcamasını azaltmaktadır (Smitka ve ark 2013).

1.2. Besin Alımının Düzenlenmesi

Beslenme öncesi ve sonrasında meydana gelen fizyolojik değişiklikler geri bildirim mekanizmalarını harekete geçirir (Guyton ve Hall 2011). Hipotalamustaki arkuat nükleus hem oreksijenik peptitleri (agouti ilişkili protein ve nöropeptit Y) hem de anorektik peptitleri (α-MSH ve CART) üretir. Lateral hipotalamus, melanin konsantre edici hormon (MCH) ve oreksinleri; başka bir deyişle oreksijenik peptitleri üretir. İştah kontrolünde rol alan diğer hipotalamik faktörler endokannabinoidler, beyin kaynaklı nörotrofik faktör, nesfatin-1, 5'-Adenozin monofosfat aktive edici protein kinaz (AMPK), memeli rapamisin hedef proteini ve protein tirozin fosfataz'dır. Düzenleyici faktörler besin alımı üzerindeki etkilerini hipotalamus ve/veya beyin sapına gönderdikleri sinyallerle gösterirler. Düzenleyici faktörlerin bir kısmı da periferik organlarda sentezlenir. Örneğin, adipoz dokudan leptin, pankreastan ise insülin ve pankreatik polipeptit sentezlenir. Ayrıca besinlerle alınan karbonhidrat, yağ ve amino asitler de iştahın düzenlenmesini etkiler (Dhillo 2007).

1.2.1. Besin Alımını Düzenleyen Periferik Faktörler

Mide ve barsaklardaki doluluk besin alımını baskılayan bir geri bildirim mekanizmasının devreye girmesine neden olur. Gastrointestinal hormonlar, besin alımını baskılayıcı etki gösterirler. Duodenuma yağ ve proteinin girişi kolesistokinin (CCK) salgılanmasına neden olur. CCK, vagus ile beyne uyarı gönderir ve anoreksijenik nöronları uyarır. İnsülin, glukagon benzeri polipeptid (GLP) ve peptid YY (PYY) de besin alımının baskılanmasını bu yolla sağlar. Gastrointestinal geri bildirim mekanizmaları, besin alımının kısa süreli düzenlemesini sağlarlar (Guyton ve Hall 2011).

Cummings ve Overdui (2007) intestinal enteroendokrin hücrelerin besin alımını etkileyen peptitlerin ana kaynağı olduğunu, Strengel ve Tache (2009) ise midenin oksintik bezlerinin içindeki özelleşmiş endokrin hücrelerin iştah ve besin alımında önemli rol oynadığını göstermiştir. Bu özelleşmiş endokrin hücreler gastrik X/A hücreleri olarak bilinir. Obestatin, ghrelin ve nesfatin-1, X/A hücrelerinin aktivitesiyle üretilmekte, iştah ve besin alımını kontrol etmektedirler (Strengel ve Tache 2009, Strengel ve ark 2009).

Ghrelin, ilk olarak 1999 yılında Kojima ve Kangawa tarafından keşfedilmiş, besin alımını uyaran bir gastrointestinal hormondur. Midedeki oksintik hücrelerden, çok az da barsaklardan sentezlenir. Ghrelinin kandaki düzeyi açlığın en çok arttığı anda en yüksek değerine ulaşır ve yemek yedikten hemen sonra ise aniden düşerek açlık hissinin ortadan kalkmasına neden olur (Kojima ve Kangawa 2005, Guyton ve Hall 2011). Ghrelin, büyüme hormonu (GH) salınımı üzerinde de etkilidir ve GH salınımını artırır. GH-IGF 1 ekseninin yapısına katılır. Bununla birlikte, ghrelin glikoz homeostazında da önemli rol oynar. Ghrelin hayvanlarda oreksijenik bir gastrointestinal hormon olarak görev yapmaktadır, fakat insandaki etkileri araştırılmaya devam etmektedir (Riondino ve ark 2014).

İnsülin, glikoz homeostazındaki en önemli hormondur. İnsülinin glikoz metabolizmasının yanı sıra enerji metabolizmasındaki görevi de son derece önemlidir. İnsülin anorektik özellik göstermektedir. İnsülinin intraserebroventriküler (icv) enjeksiyonunun besin alımını azaltarak vücut ağırlığında azalmaya neden

olduğu gösterilmiş ve bunu leptinle ortak bir yol izleyerek sağladığı saptanmıştır (Kieffer ve ark 1996).

Kolesistokinin (CCK), besin alımını takiben kana salınan gastroenteropankreatik hormonlardan biridir. Doygunluğu kontrol ederek yeme davranışı ve yemek miktarı üzerine etki gösterir. CCK besin alımını azaltıcı etkisini gastrointestinal sistem ve beyin arasında haberleşme işlevi gören vagus sinirini uyararak yapmaktadır. Mide gerilmesi de aynı şekilde vagusun uyarılmasına neden olarak besin alımını akut olarak baskılar (Moran ve ark 1998, Smith ve ark 1988).

Glukagon-benzeri peptid 1 (GLP-1), insanlarda fizyolojik bir inkretindir ve besin alımı sonrası insülin sekresyonunu artırır. Yemeklerden sonra intestinal L hücrelerinden salınır ve gelişmiş glisemik kontrol ve obezite cerrahisi sonrası kilo kaybından kısmen sorumlu olabilir. GLP-1; gıda alımını azaltabilir, kas ve karaciğer glikoz metabolizmasını kontrol edebilir (Aulinger ve ark 2007).

Oksintomodülin, 37 aminositten oluşan bir peptittir. Obez bireylerle yapılan çalışmalarda kronik oksintomodülin uygulaması sonrası vücut ağırlığında azalma ve enerji harcamasında artış görülmüştür (Wynne ve ark 2005). Dört gün boyunca günde 3 kez subkutan oksintomodülin uygulanan obez ve fazla kilolu bireylerde kontrol grubuna göre ortalama 1,8 kg ağırlık kaybı olmuştur. Oksintomodülin, bireylerin istirahatte harcadıkları enerjiyi etkilemezken; sadece aktiviteyle harcanan enerji miktarını artırır. Kilo kaybı sağlamasının nedeni negatif enerji dengesi oluşturmasıdır (Wynne ve ark 2005) .

Peptit YY (PYY), nöropeptit Y ailesine bağlı bir gastrointestinal hormondur. PYY en çok ileum ve kolonda sentezlenir; bunun yanı sıra diğer endokrin hücreler ve merkezi sinir sistemi nöronları tarafından da az miktarda sentezlenmektedir. Vücutta sentezlenen en az iki PYY formu vardır. Yemek yedikten 15 dakika sonra meydana gelen PYY düzeyindeki hızlı artışın indirekt nöronal refleksten kaynaklandığı düşünülmektedir, çünkü PYY'nin en çok sentezlendiği yer barsaklardır ve artış besin barsağa ulaşmadan önce gerçekleşmektedir. Diyette bulunan yağ, L hücrelerinden PYY sentezini artırır. Yağın büyük bir kısmı kolona gelmeden emilmesine rağmen, kolona gelen karışımın yağ içeriğinin PYY sentezinde artışa neden olduğu

saptanmıştır. İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalar (Dhillo 2007, Kirchner ve ark 2010) PYY'nin periferik enjeksiyonunun besin alımını azaltarak negatif enerji dengesinin oluşmasına neden olduğunu göstermiştir.

Pankreatik polipeptit (PP) pankreasta sentezlenen bir peptittir. Leptin geni olmayan genetik olarak obez farelere yapılan düzenli PP uygulaması vücut ağırlığını azaltmıştır. PP'nin anoretik etkisinin bir kısmı da mide boşalmasını geciktirmesiyle ilişkilidir. (Dhillo 2007, Kojima ve ark 2007).

1.2.2. Besin Alımını Düzenleyen Santral Faktörler

Arkuat nükleusun medial bölümündeki alt gruplar oreksijenik faktörlerin (NPY ve AgRP mRNA) sentezinden sorumludur. Nöropeptit Y (NPY) ve AgRP'nin icv enjeksiyonu ratlarda besin alımını artırır. Arkuat nükleusun bir diğer alt grubu ise CART ve POMC mRNA gibi anorektik faktörleri sentezler. POMC sürecinin ürünleri olan CART ve α-MSH'ın icv enjeksiyonu sıçanlarda besin alımını engeller (Dhillo 2007).

1.2.2.1. Lateral Hipotalamik Alan

Arkuat nükleustaki NPY/AgRP ve POMC/CART nöronları lateral hipotalamik alan ve perifornikal hipotalamik alan (PFA) gibi diğer hipotalamik alanlarla yoğun bir iletişim içerisindedir. Lateral hipotalamik alan melanin konsantre edici hormon (MCH) ve oreksinlerin üretildiği alandır (Dhillo 2007).

Sıçanlarda lateral venriküle yapılan MCH enjeksiyonu besin alımını artırır. Açlık hissinin MCH mRNA sentezindeki artışla ilişkli olduğu saptanmıştır. MCH'ın yokluğu farelerde hipofajiye bağlı olarak vücut ağırlığında azalmaya ve kas kaybına neden olur. MCH reseptörlerinden MCHR1 enerji harcamasını artırarak vücut ağırlığını azaltmış, MCHR2 ise besin alımını artırarak vücut ağırlığını artırmıştır (Qu ve ark 1996, Ludwig ve ark 2001, Shimada ve ark 1998). Lateral hipotalamik alanda iki tür oreksin üretilir; bunlar A ve B oreksinlerdir. Bunların tanımlanmış iki reseptörü vardır; bunlar oreksin 1 (OX1R) ve 2 reseptörleridir (OX2R). OX1R,

sadece oreksin A'yı bağlarken, OX2R hem oreksin A'ya hem de oreksin B'ye duyarlıdır (Sakurai ve ark 1998).

1.2.2.2. Besin Alımını Etkileyen Diğer Hipotalamik Faktörler

5'Adenozin monofosfat aktive edici protein kinaz (AMPK), hücre içi AMP/ATP oranını azaltıcı etki yapar. Bu şekilde hücresel enerji için bir sensör görevi görür. ATP sentezini hızlandırırken, ATP depolarını boşaltan yolları engelleyerek depoların boşalmasını engeller. AMPK'nın iskelet kasında, karaciğerde ve adipoz dokudaki etkinliği insülin duyarlılığını artırır. Hipotalamik AMPK'nın aktivasyonu besin alımını artırırken, eksikliği ise besin alımını azaltır. Hipotalamik AMPK'nın enerji depolarının boşalmasıyla harekete geçip depoların boşalmasını engellediği saptanmış; bu yüzden enerji sensörü olarak kabul edilmiştir (Claret ve ark 2007).

Protein–tirozin fosfatazlar (PTP1B) hücre içi ve hücreler arası haberleşmede önemli rol oynayan geniş bir enzim ailesidir. PTP1B, protein tirozin fosfataz n-1 geni (PTPN1) tarafından reseptöre bağlı olmaksızın sentezlenir. Farelerle yapılan bir çalışmada (Klaman ve ark 2000), PTPN1'in yokluğu fareleri insüline aşırı duyarlı, zayıf ve yüksek yağlı diyete bağlı obeziteye karşı dirençli hale getirmiştir. Buna göre PTP1B iştah kontrolü ve insülin duyarlılığı için önemli bir enzim grubudur.

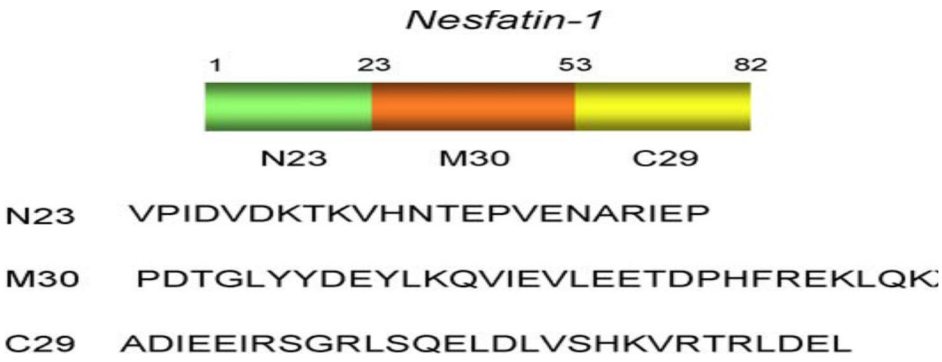
Endokannabinoid sistem (EKS) ile ilgili bilgiler, son 10 yılda netlik kazanmaya başlamıştır. EKS doğrudan ve dolaylı olarak enerji dengesini kontrol ederek, pek çok dokuda metabolik etki gösterir. Kannabinoid reseptörleri ve endojen bağlarını içeren endokannabinoidlerin, enerji dengesini kontrol ederek iştahı artırdığı ve vücut ağırlığında artışa neden olduğu belirlenmiştir. Hayvan ve insanlarda yapılan çalışmalarda (Tüfekçi Alphan ve ark 2007), endokannabinoid sistemin, besin alımını santral ve periferik mekanizmalarla kontrol ettiği, lipogenez ve yağ birikimini artırdığı gösterilmiştir.

1.3. Nesfatin-1

1.3.1. Nesfatin-1'in Sentezi

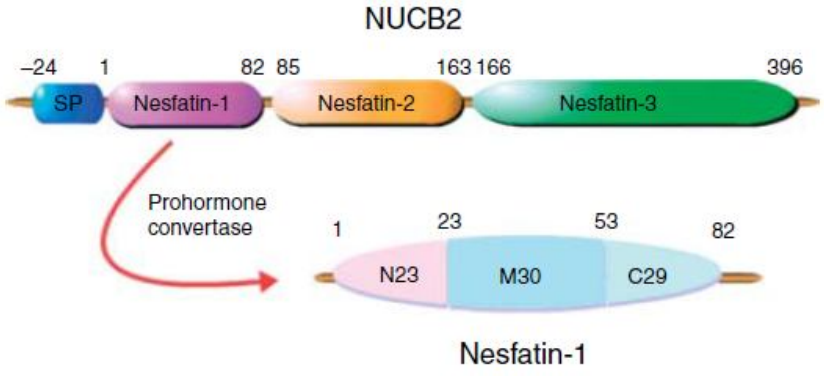
1.3.1.1. Beyinde Sentez

Nesfatin-1, gelişmiş memeli türlerinde beyinde sentezlenen ve 82 amino asitten oluşan bir peptittir (Şekil 1.3.1). Tokluk peptidi olarak bilinen nükleobindin 2 (NUCB2)'den sentezlenir. Nesfatin-1'in sinir sistemi üzerine olan etkilerinin yanında iştah mekanizması ve beslenme durumu üzerine de etkilerinin olduğu bilinmektedir (Oh-I ve ark 2006).



Şekil 1.3.1. Nesfatin-1'in yapısı (Shimizu ve ark 2009)

NUCB2 hipotalamusta sentezlenen ve tek başına fonksiyonu bilinmeyen bir proteindir (Şekil 1.3.2). Ratlarda yapılan bir çalışmada (Oh-I ve ark 2006) bu molekülün iştah kontrol mekanizmasında etkili olduğu saptanmış ve bunu da öncülü olduğu nesfatin-1 aracılığıyla yaptığı bildirilmiştir.



Şekil 1.3.2. Nükleobindin 2'nin yapısı (Galliano ve ark 2010)

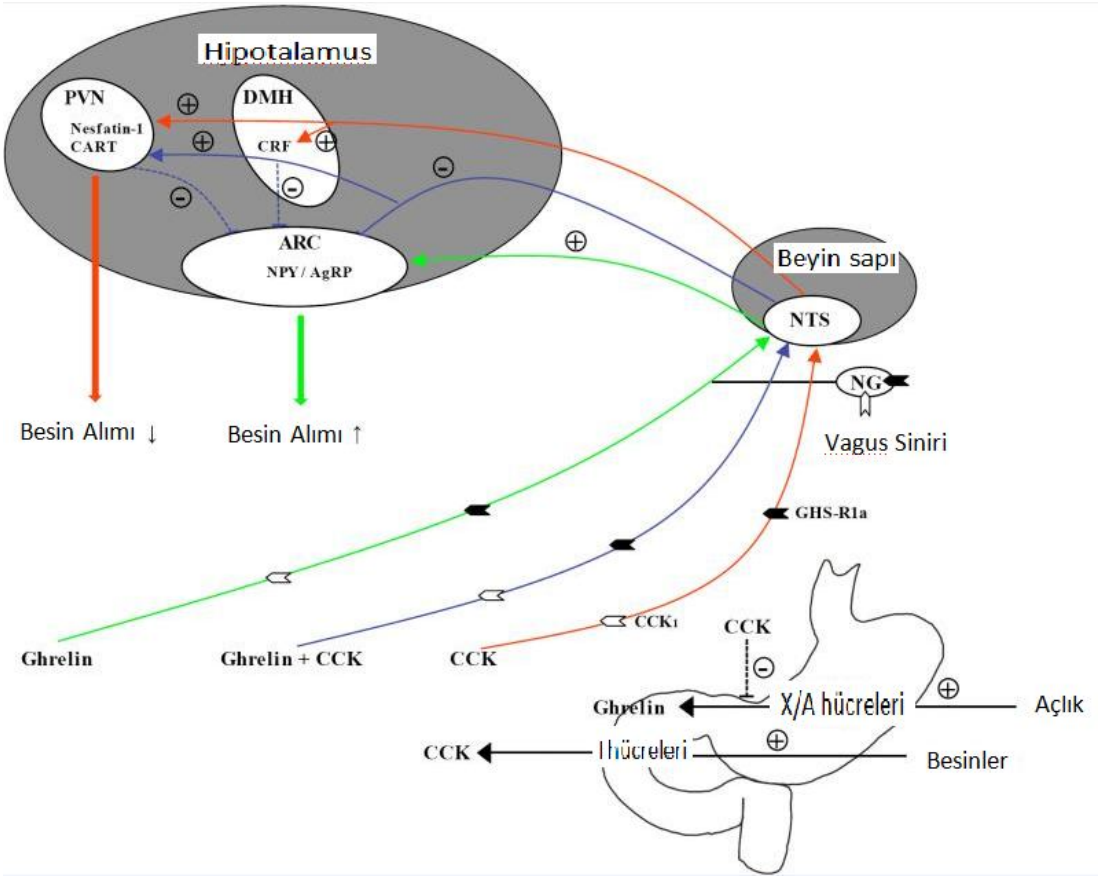
Nesfatin-1'in aynı zamanda sıçanların hipotalamusunda da ve özellikle de paraventriküler nükleusta sentezlendiği saptanmıştır. Salınımı açlık durumunda azalır. Sentezlenen nesfatin-1 miktarına bağlı olarak iştah durumu da değişiklik göstermektedir. Nesfatin-1'in yemek yedikten sonraki doygunluk hissi ve iştahsızlık durumunda hissedilen mide bulantısından sorumlu olduğu düşünülmektedir (Foo ve ark 2008). Kohno ve ark (2008) 48 saat açlıktan sonra beslenen ratlarda beslenmeden 2 saat sonra nesfatin-1 ve NUCB2 düzeylerinin arttığını bildirmişlerdir. Bu da nesfatin-1'in özellikle besin alımı sonrasındaki enerji dengesinin sağlanmasında görev aldığını göstermektedir.

1.3.1.2 Periferik Sentez

Nesfatin-1, kan beyin bariyerini çift yönde geçebilir. Bu da nesfatin-1'in farklı bir periferik kaynaktan da sentezlendiğini düşündürmektedir. Beslenmenin santral düzenlemesinde etkili birçok nöropeptit de periferde özellikle de gastrointestinal bezlerde sentezlenir. Strengel ve ark (2009), nesfatin-1'in periferik sentezini araştırmış ve beyin dışındaki dokularda nesfatin-1'in öncülü olan NUCB2 miktarını immünohistokimyasal yöntemle ölçmüştür. NUCB2; mide, pankreas, testis ve hipofiz bezinde bulunmuş, ancak bunların hepsi sentezlenen nesfatin-1'in yapısına katılmamıştır. Nesfatin-1'in büyük kısmının midedeki gastrik X/A hücrelerinde üretilen NUCB2'den sentezlendiği saptanmıştır (Strengel ve ark 2009).

1.3.2. Nesfatin-1'in Fizyolojik İşlevleri

Nesfatin-1, beslenme davranışının fizyolojik kontrolünde etkilidir. Gastrointestinal sistem peristaltizmini baskılayarak besin alımının azaltılması ve dolayısıyla vücut ağırlığının kontrolünde görev alır (Oh-I ve ark 2006).



Şekil 1.3.3. Nesfatin-1'in fizyolojik etki mekanizması (Strengel ve Tache 2009)

Nesfatin-1; Gastrik X/A hücreleri, vagus siniri ve CCK'nın da etkisiyle hipotalamusta besin alımını azaltıcı etki gösterir (Şekil 1.3.3). Goebel ve ark sıçanlarda yaptığı bir çalışmada (2011) nesfatin-1'in besin alımını icv nesfatin-1 uygulamasından hemen sonraki 4 saat içinde, hem beslenme sıklığını azaltarak hem de tüketilen besin miktarını azaltarak etkilediğini göstermişlerdir. NUCB2'nin icv enjeksiyonunun da beslenmeyi azalttığı gösterilmiştir. Sıçanların serebrospinal sıvılarında NUCB2'den elde edilen nesfatin-1 proteininin bulunduğu ve açlık durumunda bu sıvıdaki nesfatin-1 miktarının azaldığı gözlenmiştir. Sıçanlara yapılan düzenli icv nesfatin-1 uygulamasının vücut ağırlığında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Oh-I ve ark 2006).

Vücut kitle indeksi (VKİ) bir obezite göstergesi olarak değerlendirildiği için yapılan çalışmalarda VKİ'nin nesfatin-1 düzeyiyle ilişkili olup olmadığı da araştırılmıştır. Tsuchiya ve ark (2010) yetişkin erkeklerde, kandaki nesfatin-1 düzeyini ölçmüş ve açlık nesfatin-1 seviyesinin yetişkin erkeklerde VKİ ile ters orantılı olduğunu, yüksek VKİ'ye sahip grupta plazma nesfatin-1 düzeyinin oldukça

düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu da vücut ağırlığı kontrolünde nesfatin-1'in etkili olduğunu bir kez daha kanıtlamıştır. Nesfatin-1'in etkisi vücut ağırlığının yanı sıra vücuttaki yağ ağırlığını da azaltma yönündedir. Oh-I ve ark (2006), icv nesfatin-1 uygulamasının deri altı, epididimal ve mezenterik yağ tabakalarında azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Ogiso ve ark (2011) restriktif tip anoreksiya nevrozalı bireylerin nesfatin-1 değerinin (6,23 ± 0,70 ng/ml) beklenenin tersine kontrol grubundan (8,91± 0,85 ng/ml) önemli ölçüde düşük olduğunu göstermişlerdir. Tsuchiya ve ark (2010) ise düşük VKİ'ye sahip grupta nesfatin-1 düzeyinin daha yüksek olduğunu saptamıştır. Zayıf gruptaki iştahsızlığın yüksek nesfatin-1 düzeylerine bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Ogiso ve ark (2011) çalışması, Tsuchiya ve ark (2010) çalışmasıyla çelişen sonuçlar elde etmiştir. Bunun nedeni, nesfatin-1 düzeylerinin açlığa duyarlı olması ve besin alımından etkilenmesi olabilir (Ogiso ve ark 2011, Tsuchiya ve ark 2010).

Foo ve ark (2010) NUCB2'nin pankreasta insülinle aynı bölgeden sentezlendiğini bildirmişlerdir. Ratların β hücrelerinden NUCB2 salınımı glikoz alımına yanıt olarak önemli düzeyde artar, fakat bu artış insüline göre oldukça azdır. β hücrelerinde NUCB2 düzeyi, açlıkta önemli bir değişiklik göstermez, ancak tip 2 diyabetli sıçanlarda diyabetik olmayan sıçanlara göre önemli düzeyde düşük olduğu görülmüştür. Tip 2 diyabette, Langerhans adacıklarının hasarı bu duruma neden olabilir. Tip 2 diyabette, β hücrelerinde sentezlenen NUCB2 düzeyi, diyabetik olmayan sıçanlara göre düşük bulunurken, serum nesfatin-1 düzeyinde önemli bir fark görülmemiştir. Bu nedenle pankreasta Langerhans adacıklarının β hücrelerinden sentezlenen NUCB2'nin, nesfatin-1'in serumdaki düzeyi için önemsiz düzeyde olduğu anlaşılmaktadır.

1.4. Leptin

Leptin kelimesi Yunancada zayıf anlamına gelen 'leptos' kelimesinden türemiştir. Leptin, adipoz dokudan salgılanan 167 amino asitten oluşan, kanda proteinlere bağlı olarak dolaşan, MSS'de yeme davranışını ve enerji dengesini düzenleyen nöronal etkileri olan bir peptiddir. 1950'lerde sıçanlarda yapılan çalışmalarda, adipoz dokuda hipotalamus ile ilişki halinde olan ve vücut ağırlığını düzenleyen bir hormonun varlığı gösterilmiştir. Fakat 1994'e kadar farelerde

obeziteden sorumlu gen olan ob geni tanımlanamamıştır. İnsanlarda bu gen Lep geni olarak bilinir ve 7q31.3 nolu kromozom bölgesindedir (Speroff ve ark 2005).

1.4.1. Leptin Geni ve Reseptörleri

Ob/ob farelerin metabolizma ve fizyolojileri üzerine yapılan çalışmaların sonucunda ob/ob farelere neden olan genetik kusur 1994'te yayınlanmıştır (Zhang ve ark 1994). 1995'te yapılan çalışmalar ile ob gen ürünü olan leptin gösterilmiştir (Yufang ve ark 1995). Ob/ob fareler ob gen mutasyonu nedeniyle leptin üretemezler. Leptin reseptörleri, ilk kez Tartaglia ve ark (1995) tarafından tanımlanmıştır. Leptin reseptörleri vücutta oldukça yaygın olarak bulunur. Bu reseptörler; hipotalamus, pankreas, over ve testis, cumulus ooforusun granüler tabaka hücreleri, uterus, böbrek, kalp, akciğer, karaciğer, adrenal bez, hematopoetik kök hücreler ve iskelet kaslarında bulunur (Schwartz ve ark 2013). Leptin reseptörü sitokin reseptör ailesinin bir üyesidir. Kısa form (OB-RS) ve uzun form (OB-RL) olmak üzere iki temel formu vardır. Reseptörün ekstrasellüler kısmı 816 amino asitten oluşur ve çok büyüktür. İntrasellüler kısım kısa formda 34 amino asitten, uzun formda ise 303 amino asitten oluşmaktadır. Kısa formun pek çok varyasyonları bulunmaktadır. Sinyal reseptörü olan form uzun formdur (Speroff ve ark 2005). Uzun formların ait olduğu sınıf-I sitokin reseptör ailesi; bağlandıktan sonra reseptörü fosforile eden proteinler ve fosforilasyondan sonra aktive olan sinyal iletici ve transkripsiyon faktörleri aktivatörü proteinler (STAT) yoluyla etkisini gösterir. Uzun reseptör formu STAT proteinleri yoluyla çalışır (Speroff ve ark 2005).

1.4.2. Leptinin Fizyolojik Geribildirim Mekanizması

Leptin, hem iştah ve besin alımını azaltarak, hem de aktivite ve ısı üretimini artırarak kilo kaybına neden olur. Bu da hipotalamik bir peptid olan NPY sentezi ve salgısının azalmasıyla ilişkilidir. NPY, 36 amino asitten oluşan, kemirgenlerde beyne enjekte edildiğinde yeme isteğini tetikleyen bir polipeptiddir. NPY, besin alımını uyarır, ısı üretimini azaltır, insülin ve kortizol salınımını artırır (Speroff ve ark 2005). Açlık ve egzersiz, leptin salınımını azaltır ve arkuat nukleustan NPY sentezini artırır. NPY'ye cevap veren nöronlar arkuat nukleusta bulunur ve paraventriküler ve dorsomedial nukleuslara ulaşır. Arkuat nukleus, medial bazal hipotalamusta kan

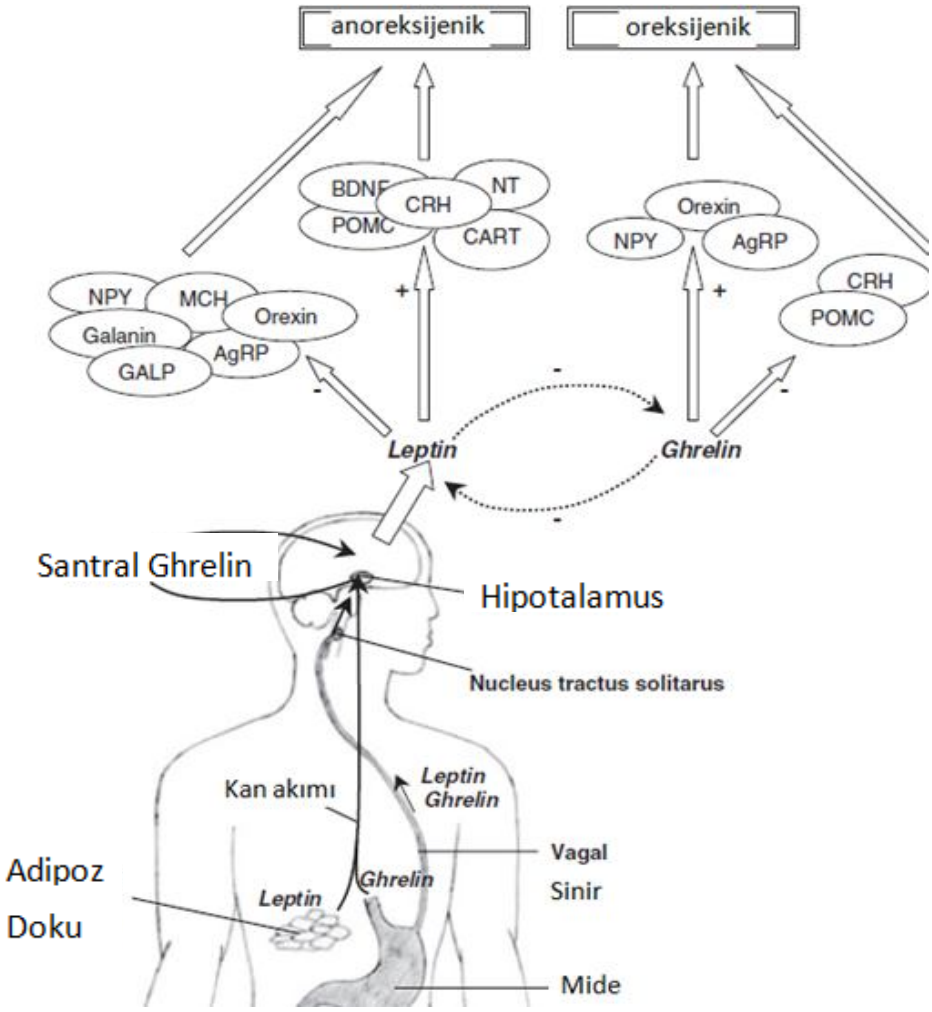
beyin bariyeri olmadığı için kan beyin bariyerinin dışında yerleşiktir. Dolaşımdaki leptin arkuat nükleusa ulaşabilir. NPY nöronları; sempatik sinir aktivitesini inhibe ederek yemeyi artırır, ısı üretimini baskılar. Leptini olmayan ob/ob farelerde hipotalamusta NPY seviyeleri yüksektir, leptin tedavisi NPY'yi azaltır (Speroff ve ark 2005).

Leptinin hipotalamustaki diğer hedefleri, iştahı regüle eden nöropeptit olan melanosit stimüle edici hormon (MSH) ve kompetitif antagonisti agouti ilişkili protein ve POMC'dir. Melanokortin gen reseptöründeki mutasyonlar, ailesel insan obezitesinde tek gene bağlı en yaygın nedendir. Melanokortin reseptöründeki kusur NPY salınımında artışa yol açarak obeziteye neden olur. POMC geninde bir mutasyon meydana geldiğinde MSH ve adrenokortikotropik hormon düzeyleri azalır, bu da obezite ve adrenal yetmezlik ile sonuçlanır (Speroff ve ark 2005).

1.4.3. Leptin Salınımı ve Kandaki Leptin Düzeyleri

Kandaki leptin seviyesi; vücut yağı, cinsiyet ve insülin tarafından düzenlenen bir diurnal ve ultradian ritme sahiptir. Leptin pulsatil olarak salınır. 24 saatlik siklus sırasında geceleri en yüksek sabahları ise en düşük seviyededir. Leptinin gece yükselmesi muhtemelen besin alımının zamanı ve gün boyunca biriken insüline bağlıdır (Laferrere ve ark 2000). İlaveten, bu hormonun normal ovulatuar kadınlardaki sekresyonu aylık siklus paternine de sahiptir. Leptin seviyeleri mid-sekretuar fazda progesteron artışıyla aynı anda pik yapar. Vücuttaki yağ oranı ve cinsiyet, plazma leptin konsantrasyonu ve salınımını etkileyen başlıca değişkenlerdir. Kadınlarda 24 saatlik leptin profili daha yüksektir, diurnal ritmi erkeklere göre daha düşüktür ve bu etkiler yağ kütlesinden bağımsızdır (White ve ark 2003). Yemek zamanı ve insülin de leptin salınımında önemli bir rol oynar. Diurnal ritim gösteren diğer hormonlar olan NPY, kortikosteroidler ve katekolaminler de plazma leptin seviyesini etkileyebilir ve aynı zamanda diurnal ritmi düzenleyebilir (Saad ve ark 1998). Obezite, leptin direncine bağlı olarak bu ritmi düşürür. Bu bulgular, leptinin enerji homeostazı ve üreme üzerine önemli fizyolojik ve fizyopatolojik rollerinin olduğunu göstermektedir. Serum serbest leptin seviyeleri obezlerde zayıflardan daha yüksektir. Bağlı leptin ve leptin reseptör seviyeleri ise benzerdir (Sinha ve ark 1996).

Leptin fizyolojik etkilerini pek çok dokuda bulunan spesifik leptin reseptörleri ile etkileşmesi sonucunda gösterir. Leptinin fizyolojik etki mekanizması Şekil 1.4.4'te gösterilmiştir. Bağlı leptin istirahatte enerji durumunu, serbest leptin ise vücut yağ kütlesini yansıtır. Vücut ağırlığı normalin altında olan zayıf bireylerde leptin bağlı formda bulunurken, obez bireylerdeki leptin serbest formdadır (Özkan ve ark 2013). Adipositler sadece leptin değil aynı zamanda leptin reseptör izoformlarını da üretmektedir. Bağlı leptin yağ dokusundan direkt olarak üretilip salınıyor olabilir, ya da yağ dokusunun dışında dolaşım ve diğer dokularda serbest leptin ve leptin reseptörlerinden oluşuyor olabilir. Hem serbest leptin hem de bağlı leptin preadipositlerden üretilir. Subkutan adipoz dokudan serbest leptin, bağlı leptin ve leptin reseptör salınımı obezlerde zayıflara oranla artmıştır (Brabant ve ark 2002).



Şekil 1.4.4. Leptinin fizyolojik etki mekanizması (Klok ve ark 2007).

1.4.4. Leptin Salınımını Düzenleyen Faktörler

Leptin salınımını düzenleyen en önemli faktörlerden biri vücut ağırlığıdır. Serum leptin seviyeleri ile vücuttaki yağ dokunun toplam ağırlığı arasında pozitif bir korelasyon vardır. Bununla birlikte, VKİ değeri için serum leptin seviyelerinde dalgalanmaların olması, leptin sekresyonunu adipoz doku dışında düzenleyen başka faktörlerin de olduğunu göstermektedir. Puberte yaşı ve ırk, leptin seviyelerini etkilemez (Sinha ve ark 1996). Leptin seviyeleri genel olarak beslenme ve hormonal faktörlerden etkilenir. 24 saatlik açlık leptin seviyelerini % 30 oranında azaltırken, aşırı besin alımı leptin seviyelerini 12 saatte % 50 oranında artırır. Leptin seviyeleri, yağdan zengin diyetle daha fazla yükselir (Goumenou ve ark 2003).

Östrojen de leptin salınımı üzerinde etkilidir. Adipoz dokuda östrojen reseptörleri bulunmaktadır. Farelerde ooferektomi sonrası ob gen mRNA ekspresyonunun ve serum leptin seviyelerinin azalması ve menopozal kadınlarda leptin seviyelerinin menopoz öncesine göre daha düşük bulunması östrojenin leptin salınımında etkili olduğu düşüncesini desteklemektedir (Goumenou ve ark 2003). Androjenler, leptin salınımını azaltırlar. Bu nedenle erkeklerde leptin seviyeleri kadınlardan daha düşüktür. Gonadotropinlerin ise leptin salınımı üzerine etkisi yoktur (Goumenou ve ark 2003).

1.4.5. Leptinin Fizyolojik Etkileri

Leptin ve üreme sistemi ile ilgili yapılan çalışmalarda (Garrido ve Tena-Sempere 2013) hem dişi hem de erkek ob/ob farelerde leptin tedavisi ile fertilitenin geri dönmesi leptinin üreme fonksiyonunda etkili olduğunu düşündürmektedir. Dişi farelere leptin verilmesi sonucu over ve uterus ağırlıkları artar. Erkek farelere leptin verilmesi sonucunda ise testis ve seminifer tübüllerin ağırlıkları, seminifer tübül epitelyal hücre kalınlığı ve sperm sayısı artmıştır. Leptinin puberte öncesi farelere verilmesiyle üreme fonksiyonları başlamış ve üreme sistemlerinin 9 gün daha erken olgunlaştığı görülmüştür. Bu da leptinin, yetişkin farelerin üreme sisteminin normal fonksiyon görmesindeki rolüne ek olarak, pubertenin baslangıç süreçlerini de tetiklediğini göstermektedir (Goumenou ve ark 2003).

Bir kız çocuğunda, menarşın başlaması için çocuğun kritik bir vücut ağırlığına ulaşması gerekir (Speroff ve ark 2005). Ağırlıktan daha önemli olan da vücuttaki yağ oranının artmasıdır. Bu da beslenme ile yakından ilişkilidir. Fazla kilolu ancak obez olmayan kızlarda (normal ağırlığının % 20-30 fazlası) menarş, normal kilolu olanlardan daha erken başlar. Tersine anorektik ve yoğun egzersiz yapanlarda (düşük ağırlıklı ya da ağırlığa göre yağ yüzdesinin az olduğu) menarş gecikir ya da sekonder amenore olabilir. Morbid obez kızlarda (normal ağırlığın % 30 fazlası), diyabetlilerde, normal ağırlıkta olup yoğun egzersiz yapanlarda da menarş gecikebilir (Speroff ve ark 2005). Leptin seviyeleri çocukluktan pubertenin başlangıcına kadar artar. Leptinin ulaştığı eşik bir değerin puberte başlangıcı için gerekli olduğu düşünülmektedir. Bu ilişkiler; puberte sürecinde MSS ve adipoz doku arasında leptinin bir haberci olarak rol oynadığı bir etkileşim olduğunu göstermektedir (Speroff ve ark 2005).

Kandaki leptin ve östrojen düzeyleri arasında bir ilişki vardır (Asworth ve ark 2000). Menopoz sonucunda östrojen seviyeleri azaldığında leptin seviyelerinde de azalma meydana gelebilir. Ancak, menopoz ile leptin seviyelerinin azaldığını gösteren çalışmalar yanında hiçbir değişikliğin görülmediğini savunan çalışmalar da mevcuttur. Hormon Replasman Tedavisi (HRT) konusunda da birbiriyle çelişen çalışmalar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda HRT alanlarda leptin düzeylerinin yükseldiği, bazılarında ise bir değişiklik olmadığı savunulmaktadır (Hardie ve ark 1997). HRT almayan postmenopozal kadınlarda vücutta bulunan östrojenin leptin seviyeleriyle direkt ilişkili olduğu, premenopozal ya da HRT alanlarda ise östrojen seviyelerindeki değişkenliğin yüksek leptin seviyeleri ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (Mishra ve ark 2013). HRT ve menopozun serum leptin seviyelerine etkileri menopozda vücut ağırlığı, VKİ ve santral yağ dağılımının artışına bağlı olabilir. Hormonun gün içindeki üretimi yaşlı ve gençlerde oldukça benzerdir. Vücut bileşimi ve metabolizması, cinsiyet hormonları ve insülinle ilişkisinin benzer olduğu kanıtlanmıştır. Bazı çalışmalarda, leptin seviyelerinin yaş ile azaldığı gösterilmişse de son zamanlarda yaşlanma ile serum leptin seviyelerinin arttığı da gösterilmiştir (Carter ve ark 2013). Obezite, insülin direnci, hiperlipidemi ve dislipidemi ile leptin arasında özellikle obez yaşlı kadınlarda bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Mishra ve ark 2013).

Yaşlanma vücut bileşimi üzerine etkilidir. Kas gücü azalır, yağ dokusu artar. Bu faktörler leptin serum seviyesi veya salınımındaki farklılıklar üzerine etkili olabilir. Yaşlanma sırasında endokrin sistem, dolaşımdaki hormonların konsantrasyonlarında (cinsiyet hormonları, dekozahekzaenoik asit ve büyüme hormonu azalma ile karakterize bir değişim gösterir. 65-74 yaş arasındaki kadınların % 40'ında, 80 yaş üzerinde ise % 50'sinde glikoz intoleransı veya diyabet görülmektedir (Mendoza- Nunez ve ark 2002).

1.5. Kisspeptin

1.5.1. Kisspeptin'in Sentezi

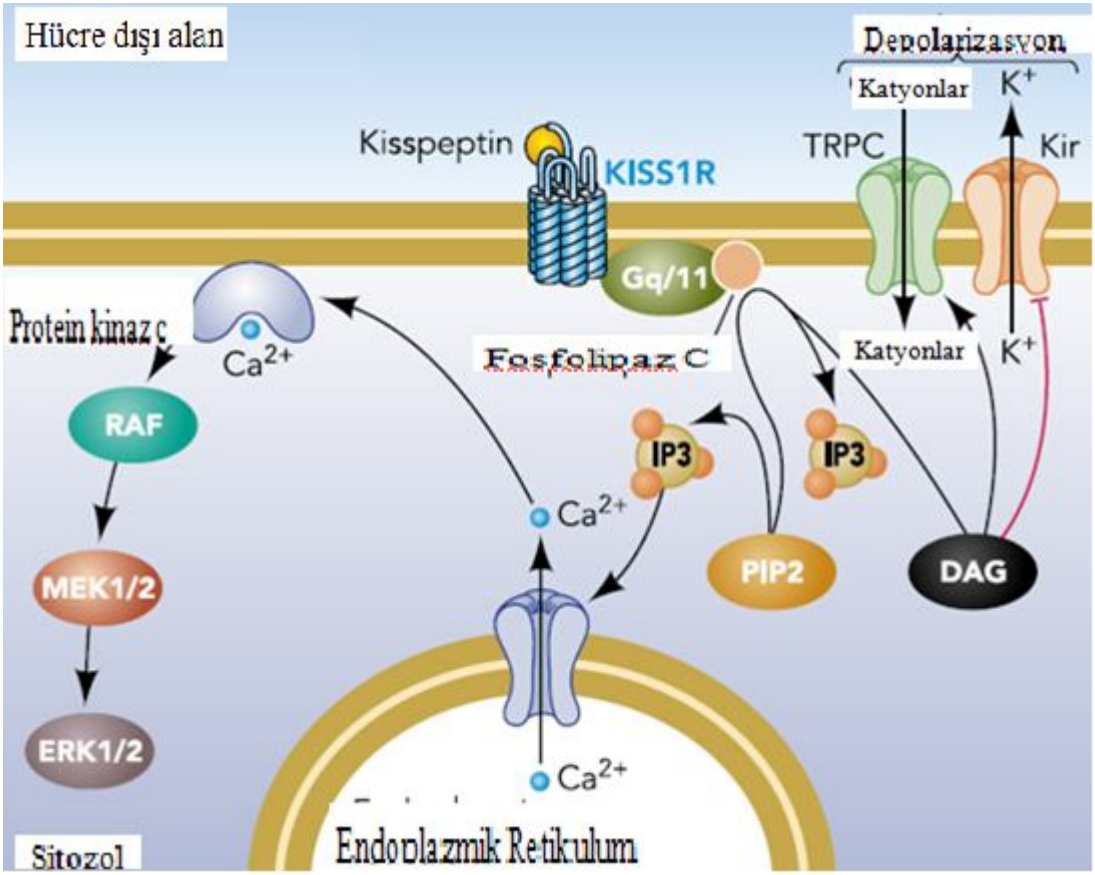
Kisspeptinler, Kiss-1 geni tarafından kodlanan RF-Amid yapıdaki nöropeptid ailesinin bir üyesidir (C-terminal'de arjinin-fenilalanin (Arg-Phe) içeren nöropeptidler RF-Amidleri olarak nitelendirilir). Bu genin ürünü öncül kisspeptin, 145 amino asit içeren Kiss-1 proteinidir. Kiss-1 geninin ürünleri meme kanseri ve melanom metastazını baskılar, bu nedenle Kiss-1 geninin 54 amino asitlik ürünü metastin (aka kisspeptin 54) olarak isimlendirilir (Kauffman 2009).

Bugüne kadar tanımlanmış bütün RF-Amidlerinin doğrudan ya da dolaylı olarak üreme-nöroendokrin ekseni üzerinde etkili oldukları gösterilmiştir. Kisspeptinin dolaşımdaki ve dokulardaki temel formu 54 amino asit kalıntısı içeren metastindir. Bunun yanısıra 10, 13 ve 14 amino asit kalıntısı içeren daha kısa formları (kisspeptin-14, kisspeptin-13 ve kisspeptin-10) da doğal olarak bulunmaktadır (Kriegsfeld 2006, Kauffman 2009). Kisspeptinin MSS'ye ilaveten testis, ovaryum, pankreas, barsaklar ve en yoğun olarak da plasentada sentezlendiği gösterilmiştir. Ovaryumlarda lokal olarak sentezlenen kisspeptinin ovulasyonda rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (Shaled ve ark 2009).

1.5.2. Kisspeptin Gen Ürünlerinin Etki Mekanizması

Kisspeptinin GPR54 reseptörüne bağlanması sonucunda fosfolipaz-C aktive olur ve ardından fosfotidilinozitol bifosfattan, inozitol trisfosfat ve diaçilgliserol oluşarak hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonu artar. Bu mekanizma sonucunda potasyum

kanalı kapanırken, katyon kanalları açılarak GnRH nöronları depolarize olur ve GnRH nöronlarından hormon salınımı gerçekleşir (Şekil 1.5.2) (Xavier ve ark 2010). Kisspeptin aynı zamanda mitojen aktive edici protein ve hücre dışı sinyal düzenleyici protein yolaklarını uyararak apoptozu artırıp, hücre çoğalmasını ve metastazını azaltır (Castano ve ark 2009).



Şekil 1.5.2. GnRH nöronlarında Kisspeptinlerin hücresel aktivitesi (Xavier ve ark 2010)

1.5.3. Kisspeptinlerin Etkileri

Pankreas adacıklarında GPR54 ve kisspeptinin yüksek seviyede olduğu bilinmektedir (Hauge-Evans ve ark 2006). Bazı çalışmalarda (Silvestre ve ark 2008, Bowe ve ark 2009) kisspeptin ve GPR54'ün pankreasın β hücreleri üzerinde önemli düzenleyici fonksiyonlarının olduğu belirlenmiştir. Ovaryumlarda lokal olarak sentezlenen kisspeptinin ovulasyonda rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Periferik dolaşımdaki kisspeptinler kan-beyin bariyerini aşarak ve doğrudan GnRH nöronları üzerine etki ederek etkilerini gösterirler (Kauffman 2009, Aparicio 2005).

Beynin GnRH salınımını kontrol eden bölgelerinde Kiss-1 mRNA'larının sentezlendiği ve bu bölgelerin arkuat nükleus, periventriküler nükleus ve anteroventral periventriküler nükleus (AVPV) olduğu tespit edilmiştir (Gottsch ve ark 2004). Bu nukleuslar tarafından kisspeptin salgılanmaktadır. Ancak AVPV seksüel dimorfizm göstermektedir ve dişilerde bu çekirdekten ekspresyon daha fazla yapılmaktadır. Gonadal steroidler arkuat nüklesusdaki Kiss-1 nöronlarını inhibe ederken (negatif geri bildirim), AVPV'deki Kiss-1 nöronlarını uyarmaktadır (pozitif geri bildirim) (Roseweir ve ark 2009). Hipotalamustaki GnRH nöronlarında bulunan GPR54 reseptörlerine kisspeptinlerin bağlanmaları sonucunda oluşan sinyaller hipofizyal dolaşıma GnRH salgılanmasına neden olur. GnRH ise hipofiz bezinden gonadotropinlerin (FSH, LH) salgılanmasını uyarır (Seminara 2005).

Leptin sinyalinin iletimindeki bozukluklar obezite ve hipotalamik hipogonadizme neden olur. Leptin eksikliği olan farelerin arkuat nükleusundaki Kiss-1 mRNA düzeyinin düşük olduğu ve leptin tedavisi ile konsantrasyonun arttığı bildirilmiştir (Smith ve ark 2006). Diyabetli sıçanlarla yapılan başka bir çalışmada (Castellano ve ark 2006) ise leptin tedavisi ile hipotalamustaki Kiss-1 mRNA düzeyinin normal düzeylere ulaşabildiği, fakat insülin takviyesinin Kiss-1 mRNA düzeyine hiç bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

Kühl (1991), cinsiyet steroidlerinin hipotalamustaki arkuat nükleusta Kiss-1 mRNA sentezini baskıladığını rapor etmiştir. Bu araştırmacının hipotezine göre dolaşımdaki artmış östrojen ve testosteron düzeyleri arkuat nükleusta kisspeptinlerin sentez ve salınımını inhibe ederek GnRH nöronlarından GnRH salınımını azaltır. Dolaşımdaki östrojen ve testosteron düzeyleri düştüğü zaman ise bu inhibisyon ortadan kalkar ve arkuat nükleusta kisspeptin sentezi uyarılır, böylece GnRH salınımı artar. Smith ve ark (2006) çalışması bu hipotezi çürütmektedir, bu araştırmacılar cinsiyet steroidlerinin beynin bazı bölgelerinde Kiss-1 mRNA sentezini tetiklerken, bazı bölgelerinde bu sentezi baskıladığını göstermişlerdir. Arkuat nükleustaki steroid-bağımlı baskılamaya hem androjen reseptörünün hem de östrojen reseptör-α (ERα)'nın birlikte etki ettiği düşünülmektedir.

Dişi farelerde de östrojen, Kiss-1 mRNA sentezini arkuat nükleusta inhibe ederken AVPV'da ise tetiklemektedir. Dişilerde hemen hemen bütün Kiss-1

hücreleri ERα'ya sahipken % 25-30'luk bir kısmı ise ERβ içermektedir (Smith ve ark 2006). Ön beyindeki nükleuslarda Kiss-1 mRNA regülasyonunun farklı olması hipofizer gonadal eksende Kiss-1'in değişik fizyolojik fonksiyonlarının ortaya çıkmasında önemlidir. Arkuat nükleus, GnRH ve gonadotropin sekresyonu için negatif geribildirim düzenleme merkezi olarak, AVPV ise dişilerdeki LH dalgasından sorumlu pozitif geribildirim düzenleme merkezi olarak görev yapar. AVPV dişilerde erkeklerden daha büyüktür. Hatta AVPV'daki nöronların GnRH nöronları ile sinaps yaptığı düşünülmektedir. AVPV'da ERα ve ERβ bol miktarda bulunur. Bunlar LH salgısını artırarak LH dalgasına neden olurlar. Kisspeptin nöronlarının dişilerde GnRH/LH dalgasının oluşumunda erkeklerde ise seksüel davranışların düzenlenmesinde görev aldığı düşünülmektedir. Arkuat nükleusta kisspeptin nöronlarının, gonadotropin salgısının gonadal steroidler tarafından negatif geribildirim inhibisyonunda görev aldığı ifade edilmektedir (Dungan ve ark 2007).

1.5.4. Çevresel ve Metabolik Faktörlerin Kisspeptinle İlişkisi

Açlık durumu Kiss-1 sentezini etkilemektedir. Aç bırakılan farelerin Kiss-1 mRNA'sının normal beslenen farelere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (Castellano ve ark 2005). Kisspeptinin pankreasın β hücrelerinden insülin serbestlenmesini lokal olarak etkilediği ve fare hipotalamusunda Kiss-1 mRNA sentezininin leptin tarafından düzenlendiğinin gösterilmesiyle kisspeptin nöronlarının enerji homeostazının santral regülasyonunda da rol oynayabileceği akla gelmiştir (Kauffman 2009). Forbes ve arkadaşları (2009) artmış ghrelin düzeyinin hipotalamusda Kiss-1 gen ekspresyonunu baskıladığını göstermiştir.

1.5.5. Kisspeptinin Puberte Üzerine Etkisi

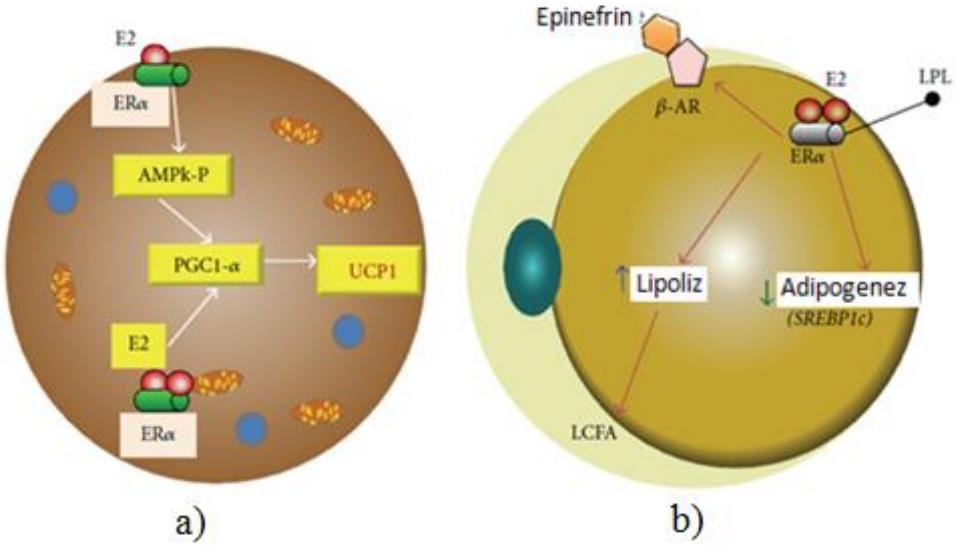
Puberteye erişmemiş dişi sıçanlarda yapılan deneysel çalışmalarda kisspeptinin puberteyi başlattığı kanıtlanmıştır (Shahab ve ark 2004). İnsanlarda MSS'de yaygın şekilde dağılım gösteren ve hipotalamusta GnRH nöronları üzerindeki GPR54 reseptörlerini aktive eden kisspeptin üreme üzerinde de etkilidir (Gianetti ve ark 2008). Yapılan çalışmalarda (Roseweir ve ark 2009) idiopatik hipogonadotropik hipogonadizm olgularında çeşitli GPR54 gen mutasyonları tanımlanmıştır. Buna rağmen GPR54 mutasyonu idiopatik hipogonadotropik

hipogonadizmin yaklaşık % 2'sini oluşturmaktadır ve bunlarda gonodotropin tedavisiyle normal pubertal gelişim ve üreme sağlanabilmektedir.

1.6. Menopoz

Menopoz kadınlarda, östrojen ve progesteron hormonlarının azalması sonucu mensturel döngünün sonlanmasıyla sonuçlanan bir dönemdir. Bu dönemin yaşanması her kadın için normal bir durum olmasına rağmen, belirtilerinin yönetimi için tedaviler gerekebilir. Menopoz sadece üreme sistemini değil, bütün vücudu etkileyen bir durumdur (Chedraui ve ark 2007). Beklenen yaşam süresinin uzun olduğu gelişmiş ülkelerde kadınlar ömürlerinin yarısında östrojen yetersizliğine maruz kalmaktadır (Lizcano ve ark 2013). Menopozdan sonra östrojenin azalması bir takım semptomların ortaya çıkmasına ve hastalık risklerinin değişmesine yol açar. Postmenopozal dönemde vücuttaki yağ dağılımı santral obeziteye neden olabilecek şekilde artar (Fajarado ve ark 2004). Vücut yağ dağılımındaki bu değişiklikler menopoz sonrası ortaya çıkan birçok sağlık sorununun da kaynağıdır. Yağ dağılımında meydana gelen değişiklikler yağ dokunun vücudun üst kısmında toplanmasına neden olduğu için kalp damar hastalıkları ve metabolik sendrom gibi ciddi sağlık sorunlarına neden olabilmektedir. Bu değişikliklerin en büyük sebebi ise östrojen yokluğudur (Fajarado ve ark 2004). Östrojen ve östrojen reseptörleri aynı zamanda glikoz ve yağ metabolizmasının düzenlenmesinde görevlidir. Obezitenin görülme sıklığı Amerikalı kadınlarda 40-59 yaş arası % 65 iken, 60 yaş ve üzerinde % 73,8'dir. Bu yüzden östrojen yokluğu bir obezite nedeni olarak düşünülmektedir (Lizcano ve ark 2014, Chedraui ve ark 2007).

Kadınlarda östrojen seviyesindeki azalma subkutan yağ dokuda azalma ve abdominal yağ dokuda artış ile ilişkilendirilmektedir. Bu da vücuda 'android' yapı kazandırır. Subkutan ve visseral yağ doku hem ERα hem de ERβ'yı sentezleyebilir, ERα sadece kahverengi yağ dokuda sentezlenebilir (Şekil 1.6). ERα adipoz doku aktivitesi ve seksüel dimorfizmde etkilidir ve östrojenin etkinliğinde önemli role sahiptir. Östrojen yağların enerji kaynağı olarak tüketimini artırarak yağ dokuda azalmaya neden olur. Bunu karaciğerde lipogenezi baskılayarak ve yağ oksidasyonunu artırarak sağlar. Östrojen bu şekilde abdominal yağlanmayı azaltıcı etki gösterir (Lizcano ve ark 2014).



Şekil 1.6. a) Yağ hücresi içindeki östrojen. Kahverengi adipoz doku hücresinde ERα reseptörünün E_2 ye bağlanarak UCP 1(serbest protein) sentezlemesi
b) Beyaz adipoz hücresi içindeki östrojen. Östrojenin ERα ile lipolizi artırması ve yağ dokusunu azaltması (Lizcano ve ark 2014).

Östrojen doğrudan ve dolaylı olarak iştah açan ve besin alımını tetikleyen oreksijenik aktiviteyi düzenler. Östrojen reseptörleri, enerji dengesi ve üreme davranışının sinirsel aktivitesini sağlamada etkilidir. Östrojen POMC nöronlarının hücresel aktivitesinde rol oynar. Yapılan son çalışmalar, POMC nöronlarından östrojen reseptörlerinin silinmesinin, enerji harcaması veya adipoz dokudan bağımsız olarak hiperfajiye neden olduğunu göstermektedir. Östrojen, NPY'nin salınımını azaltarak iştahın azalmasına neden olur. Östrojen, adipoz dokudan sentezlenen adipokinler üzerinde de etkilidir ve leptinle doğrudan ilişkilidir. Östrojen, leptine özgü reseptör sentezini kontrol ederek leptin duyarlılığını artırır (Lizcano ve ark 2014). Östrojenin leptin seviyesi üzerinde etkili olmadığını savunan bazı çalışmalar da mevcuttur. Wauters ve ark (2000) pre ve postmenopozda leptin seviyeleri arasında önemli bir fark olmadığını göstermiştir. Postmenopozal kadınlarda leptin seviyeleri erkeklere oranla yüksektir. Bu da kandaki androjenlerin baskılayıcı etkilerine bağlı olabilir (Wauters ve ark 2000).

Bu tez çalışmasının amacı, postmenopozal dönemde nesfatin-1, kisspeptin ve leptinin enerji metabolizması ve üreme üzerine etkilerini ortaya koymak ve premenopozal ve postmenopozal dönemler arasındaki enerji metabolizması farkının bu faktörlerden kaynaklanıp kaynaklanmadığını saptamaktır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 15.06.2012 tarih ve 2012/193 karar no ile onay alınmıştır. Katılımcılara çalışma öncesinde araştırma hakkında bilgi verilerek aydınlatılmış onam formları imzalatılmıştır.

2.1. Hasta Seçimi ve Gruplama

Çalışmaya, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği bünyesinde bulunan Menopoz Polikliniğine başvuran 83 premenopozal ve postmenopozal kadın katılmıştır.

Çizelge 2.1. Dünya Sağlık Örgütü Obezite Sınıflaması (WHO 2000)

	VKİ (kg/m²)
Zayıf	<18,5
Normal	18,5-24,9
Fazla kilolu	25.0-29,9
Sınıf-1 (orta) obez	30,0 – 34,9
Sınıf-2 (şiddetli) obez	35,0 - 39,9
Sınıf-3 (çok şiddetli) obez	>=40

Katılımcılar boy, kilo ve vücut yağ yüzdelerine göre (Tanita BC 418 Japonya) Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanan tabloya göre sınıflandırılarak (Çizelge 2.1.) aşağıdaki şekilde gruplandırılmıştır:

1) Menopoza girmemiş normal kilolu kadınlar (n=25)
2) Menopoza girmemiş obez kadınlar (n=18)
3) Postmenpozal normal kilolu kadınlar (n=17)
4) Postmenopozal obez kadınlar (n=23)

Katılımcıların çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri aşağıdaki gibi oluşturulmuştur:

Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri;

- Postmenopozal gruplar için doğal menopoza girmiş olmak,

- Son menstürel kanamanın üzerinden 1 yıl geçmiş olması,

- Hormon replasman tedavisi almamış olmak,

- Çizelgedeki obezite tanı kriterlerine göre sınıf 1 obez veya obez olmayan grupta yer almak.

Çalışmaya Dahil Edilmeme kriterleri;

-Diyabet, hipertansiyon, kalp-damar rahatsızlıkları, kronik böbrek yetmezliği, hiper-hipotiroidi gibi herhangi bir kronik hastalığın bulunması,

-İlaç kullanmayı gerektiren akut veya kronik hastalıkların varlığı,

-Hormon takviyesi kullanma,

-Düzensiz menstruasyon kanamaları devam eden premenopozal dönemdeki kadınlar,

-Sigara-alkol kullanma.

2.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Biyokimyasal Analizler

Katılımcılardan venöz kan örnekleri aç karnına sabah 08:00-09:00 saatleri arasında alınmıştır. Menopoza girmemiş grupta kanlar, menstrüel kanamanın 1-3. günleri arasında alınmıştır. Rutin kan tetkikleri (biyokimya, hemogram, hormon testleri) Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılmıştır. Plazma eldesi için EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildikten sonra (Eppendorf 5702, Hamburg, Almanya) üstte kalan süpernatant ayrı bir tüpe alınarak plazma ayrıldı. Serum eldesi için kuru jelli tüplere alınan kan örnekleri oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra 4000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek

(Eppendorf 5702, Hamburg, Almanya) süpernatant ayrıldı ve serum örnekleri elde edildi. Nesfatin-1, kisspeptin ve leptin seviyelerinin analizi için ayrılan örnekler analiz zamanına kadar -80 ^{o}C'de saklandı.

Hemogram değerlerinin analizi Sysmex XE 2100 (Londra, İngiltere) kan sayım cihazıyla yapıldı. Rutin biyokimyasal analizlerde kan glikoz, üre, kreatinin, trigliserid, kolesterol, LDL, HDL, ALT, AST, Na ve K seviyeleri Beckman Caulter AU 5800 (Brea, CA, ABD) cihazında saptandı. TSH, LH, FSH, Prolaktin, Progesteron, Östrojen, B12 ve Ferritin seviyeleri Siemens Advia Centaur XP (Washington, ABD) cihazıyla ölçüldü. Serum insülin seviyeleri Immulite 2000 (Los Angeles, USA) cihazıyla belirlendi.

Plazma nesfatin-1 seviyeleri ticari kit kullanılarak (Phoenix Pharmaceuticals Inc., Belmont, CA, ABD) üreticinin önerileri doğrultusunda ELISA yöntemiyle belirlendi. Testin prensibi ve metodu kısaca şöyledir; çalışma için tüm örnekler oda sıcaklığına (20-23 ^{O}C) alındı. Her bir kuyucuk 300 µl'lik deney tamponuyla yıkandı ve 5 dakika bekledikten sonra tampon boşaltıldı. 100 µl İnsan Nesfatin-1 standart solüsyonu, 100 µl Nesfatin-1 pozitif kontrol solüsyonu ve örnekler kuyucuklara yüklendikten sonra oda sıcaklığında iki saat inkübe edildi. Daha sonra üzerlerine 100'er µl Biotinlenmiş Anti Human Nesfatin-1 antikoru eklendi ve oda sıcaklığında iki saat daha beklendi. Kuyucuklar 4 kez 350'şer µl'lik deney tamponuyla yıkadıktan sonra 100 µl Streptavidin Horseradish enzim-substrat reaksiyon solüsyonu (SA-HRP) eklendi ve oda sıcaklığında 20-30 dakika daha bekletildi. Kuyucuklar 4 kez 350 µl deney tamponuyla yıkadıktan sonra 100 µl Tetrametilbenzidin (TMB, substrat solüsyonu) eklendi ve oda sıcaklığında 20-30 dakika daha bekletildi. Bunlara 100'er µl 2N HCl eklenerek reaksiyon durduruldu ve ELISA okuyucusu (Biotek Powerwave XS, ABD) kullanılarak 450 nm'de abzorbansları okundu.

Plazma kisspeptin düzeylerinin ölçümü ELISA yöntemiyle ticari kitler kullanılarak (Cloud-Clone Corp. SEC559Hu Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit for KISS-1, ABD) yapıldı. Testin prensibi ve metodu kısaca şöyledir; antikor kaplı kuyucuklara 100'er µl standart solüsyonu ve örnek eklendi ve 37 ^{o}C'de 1 saat inkübe edildi. Solüsyon aspire edildi ve 350'şer µl yıkama solüsyonuyla 3 kez

yıkandı. Üzerlerine 100 µl Detection Reagent B solüsyonu eklendi ve 30 dakika süreyle 37 ^{o}C'de üzeri kaplanarak inkübe edildi. Aspirasyon ve yıkama prosedürü 5 kez tekrar edildi. Daha sonra 90 µl substrat solüsyonu eklendi. Plate kaplanarak 15-20 dakika süreyle 37 ^{o}C'de ışıktan korunarak rengi tamamen maviye dönene kadar inkübe edildi ve daha sonra 50 µl durdurma solüsyonu eklenerek ELISA okuyucusunda 450 nm'de absorbansı ölçüldü.

Serum leptin düzeylerinin ölçümü için Leptin EASIA KAP 2281 kiti (DIA Source, Belmont, ABD) kullanılmıştır. DIA Source Leptin EASIA enzim duyarlılığı artırılmış katı faz analiz yöntemidir. Testin prensibi ve metodu kısaca şöyledir; 50'şer µl kalibratör, kontrol ve örnek uygun kuyucuklara yerleştirildi. Her bir kuyucuğa 100 µl Leptin HRP konjugat sıvısı eklendi ve daha sonra 50 µl inkübasyon tampon solüsyonu eklendi ve 2 saat süreyle oda sıcaklığında 700±100 rpm yatay karıştırıcıda inkübe edildi. Her bir kuyucuktaki sıvı aspire edildi ve plate 4 kez 0,4 ml yıkama solüsyonu ile yıkandı ve yıkama sonunda yıkama sıvısı tamamen uzaklaştırıldı. Yıkama aşamasından sonraki 15 dakika içinde kuyucuklara 100 µl kromojenik solüsyon eklendi ve plate 30 dakika süreyle oda sıcaklığında 700±100 rpm'de yatay karıştırıcıda ışıktan korunarak inkübe edildi. Her kuyucuğa 200 µl durdurma solüsyonu eklendi, plate okuyucuda (Powerwave Biotek XS, ABD) 450 nm'de ve 490 nm'de sonuçlar ölçüldü ve hesaplandı.

Vücut analizleri Tanita BC 418 (Tanita Corp, Tokio, Japan) vücut analiz cihazıyla yapıldı. Vücut ağırlığı, VKİ, vücuttaki yağ, kas ve su oranları, iç yağlanma skoru, BMR bu cihazla ölçüldü.

2.3. İstatistiksel Analizler

Çalışma sonucunda elde edilen veriler SPSS 15.0 (SPSS, Chicago, IL, ABD) paket programı kullanılarak analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Elde edilen normallik testi sonuçlarına göre BMI, trigliserit, LH, FSH, Prolaktin, Progesteron, Östrojen, B12, Ferritin, D Vitamini, Vücut Ağırlığı, bazal metabolik hız (BMR) ve Nesfatin değerleri normal dağılıma sahip değildi. Normal dağılıma sahip değişkenlerin analizi tek yönlü varyans analizi (ANOVA), normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin

analizi ise parametrik olmayan testlerden olan Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. ANOVA testi sonucunda farklılık belirlenen değişkenlere göre hangi grupların farklı olduğunu belirlemek için varyans eşitliği sağlanan değişkenler için post-hoc Tukey, varyans eşitliği sağlanmayan gruplar için ise Tamhane's T2 çoklu karşılaştırma testi yapıldı. Gruplara ilişkin farklılık analizleri incelenirken, görsel olarak da farklılıkların belirlenmesi için Box and Whisker grafikleri verildi. Verilen grafiklerde maksimum, minimum, ortalama, medyan ve aykırı değerler görsel olarak sunuldu. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Katılımcıların demografik özellikleri ve bazal metabolizma hızları Çizelge 3.1'de verilmiştir. Postmenopozal grupların yaş ortalaması premenopozal gruplardan yüksektir ($P<0,05$). Ayrıca, postmenopozal obez grubun yaş ortalaması da postmenopozal normal gruptan yüksekti ($P<0,05$). Postmenopozal normal grubun boyu premenopozal obez gruba göre yüksekti ($P<0,05$). Postmenopozal obez grupta ise boy uzunluğu premenopozal normal ve postmenopozal normal gruplara göre düşüktü ($P<0,05$). Kruskal-Wallis analizi sonucuna göre VKİ değerileri gruplara göre değişim gösterdi ($P<0,001$). En yüksek VKİ değerleri Post- ve premenopozal obez gruplarında görülürken, en düşük VKİ değeri premenopozal normal grupta tespit edildi. Hem menopoz öncesi hem de menopoz sonrası obez grupların vücut ağırlıkları obez olmayan gruplardan yüksekti ($P<0,001$). Vücut yağ yüzdesi, gövde yağ yüzdesi ve iç yağ skoru değerleri postmenopoz obez ve premenopoz obez gruplarda normal gruplara göre yüksekti ($P<0,001$). Obez grupların vücut yağ yüzdesi ve gövde yağ yüzdesi değerleri birbirinden farklı değildi. BMR premenopozal obez grupta premenopozal normal gruba göre yüksekti ($P<0,05$). Postmenopozal normal grupta ise premenopozal obez gruba göre düşüktü ($P<0,05$). Postmenopozal obez grupta ise hem pre- hem de postmenopozal normal gruplardan yüksekti ($P<0,05$).

Çizelge 3.1. Grupların demografik özellikleri ve bazal metabolizma hızları (Ort± SS)

	PreNorm n= 17	PreObez n= 23	PostNorm n= 25	PostObez n= 18
Yaş (yıl)	30,52±6,25	35,0±8,0	51,17±5,04[ab]	59,08±6,35[abc]
Boy (cm)	160,56±4,77	157,11±7,81	163,7±7,19[b]	154,86±6,53[ac]
Ağırlık (kg)	59,23±5,84	81,56±16,6[a]	63,48±6,68[b]	80,18±12,08[ac]
VKİ (kg/m^2)	22,92±1,85	32,76±4,11[a]	23,68±1,89[b]	33,96±4,76[ac]
Vücut Yağ%	25,86±5,61	40,14±4,26[a]	30,1±3,76[ab]	40,86±4,53[ac]
İç Yağ skoru	2,44±1,35	8,22±2,34[a]	5,58±1,17[ab]	11,6±2,42[abc]
Gövde Yağ %	21,38±7,71	36,35±4,95[a]	27,3±4,4[ab]	36,15±5,23[ac]
BMR (kcal)	1298,8±73,5	1537,2±284,7[a]	1294,8±125,8[b]	1460,9±169,9[ac]

PreNorm: Premenopozal Normal Grup; PreObez: Premenopozal Obez Grup; PostNorm: Postmenopozal Normal Grup; PostObez: Postmenopozal Obez Grup.
[a]PreNorm'a göre P<0,05; [b]PreObez'e göre P<0,05; [c]PostNorm'a göre P<0,05

Grupların rutin biyokimyasal değerleri Çizelge 3.2'de verilmiştir. Glikoz ve D vitamini seviyeleri bakımından gruplar arasında fark yoktu (P>0,05). Üre seviyesi postmenopozal obez grupta her iki premenopozal gruptan yüksekti (P<0,05). Kolesterol ve ferritin seviyeleri postmenopozal gruplarda premenopozal gruplara göre yüksekti (P<0,05). HDL, postmenopozal normal grupta her iki obez gruba göre yüksekti (P<0,05). LDL ve AST seviyeleri postmenopozal normal grupta her iki premenopozal gruptan da yüksekti, ayrıca postmenopozal obez grupta premenopozal normal gruba göre yüksekti (P<0,05). ALT seviyesi her iki postmenopozal grupta premenopozal normal gruba göre yüksekti (P<0,05). Trigliserit seviyesi premenopozal normal grupta diğer tüm gruplardan düşüktü (P<0,05). B12 vitamini seviyesi postmenopozal normal grupta diğer tüm gruplardan yüksekti (P<0,05).

Çizelge 3.2. Grupların rutin biyokimya değerleri (Ort±SS)

	PreNorm n= 17	PreObez n= 23	PostNorm n= 25	PostObez n= 18
Glikoz (mg/dl)	84,32±5,47	87,72±6,78	90,93±9,53	90,39±13,56
Üre (mg/dl)	21,28±4,36	22,05±5,11	26,58±7,45	30,04±9,22[ab]
Kolesterol (mg/dl)	167,48±23,35	174,88±26,33	227±44,96[ab]	203,47±38,63[ab]
HDL (mg/dl)	55,96±9,18	50,27±9,59	61,00±15,65[b]	50,69±9,37[c]
LDL (mg/dl)	95,36±20,99	100,92±22,46	138,83±41,06[ab]	124,71±30,93[a]
AST (U/L)	16,64±3,34	16,88±3,81	20,70±4,14[ab]	19,86±4,12[a]
ALT (U/L)	11,72±4,67	15,27±5,59	19,52±5,91[a]	16,56±5,01[a]
Trigliserit (mg/dl)	74,8±24,61	118,44±78,73[a]	124,75±61,01[a]	140,26±75,68[a]
B12 vit (pg/ml)	292,60±89,82	378,33±263,01	416,64±167,66[a]	286,82±83,48[c]
Ferritin (ng/ml)	16,99±14,90	25,40±22,99	48,29±33,87[ab]	66,93±47,74[ab]
Dvitamini (µg/L)	18,50±13,26	20,86±13,77	14,06±7,87	13,43±3,92

PreNorm: Premenopozal Normal Grup; PreObez: Premenopozal Obez Grup; PostNorm: Postmenopozal Normal Grup; PostObez: Postmenopozal Obez Grup.
[a]PreNorm'a göre P<0,05; [b]PreObez'e göre P<0,05; [c]PostNorm'a göre P<0,05

Grupların çeşitli hormon seviyeleri Çizelge 3.3'de gösterilmiştir. TSH ve insülin seviyeleri bakımından gruplar arasında herhangi bir fark yoktu (P>0,05). Postmenopozal gruplarda progesteron ve östradiol seviyeleri premenopozal gruplara göre düşük, LH ve FSH seviyeleri ise yüksekti (P<0,05). Prolaktin seviyesi postmenopozal obez grupta, diğer tüm gruplardan düşüktü (P<0,05).

Çizelge 3.3. Grupların hormon seviyeleri (Ort±SS)

	PreNorm n= 17	PreObez n= 23	PostNorm n= 25	PostObez n= 18
TSH (µIU/ml)	2,22±1,32	1,98±1,12	2,63±1,54	1,87±1,01
İnsülin (IU)	7,48±4,31	11,13±4,85	7,98±3,76	9,87±6,75
LH (mIU/ml)	5,89±3,37	5,35±3,65	33,1±13,07[ab]	23,09±8,52[ab]
FSH (mIU/ml)	7,21±5,6	6,46±2,67	78±35,73[ab]	46,86±19,17[abc]
Prolaktin (ng/ml)	16,09±12,09	11,12±5,18	9,40±4,79	4,53±1,94[abc]
Progesteron (ng/ml)	1,65±4,30	1,57±3,98	0,34±0,4[ab]	0,24±0,18[ab]
Östradiol (pg/ml)	73,92±40,16	66,69±39,92	23,54±17,40[ab]	21,03±12,08[ab]

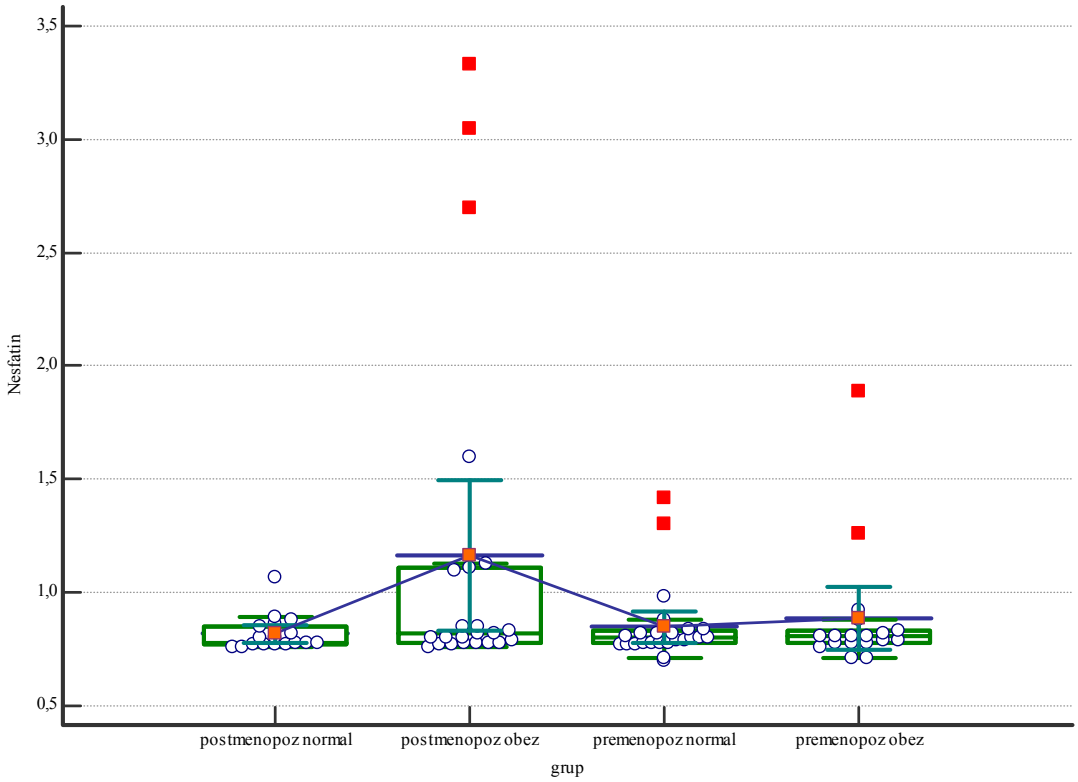
PreNorm: Premenopozal Normal Grup; PreObez: Premenopozal Obez Grup; PostNorm: Postmenopozal Normal Grup; PostObez: Postmenopozal Obez Grup.
[a]PreNorm'a göre P<0,05; [b]PreObez'e göre P<0,05; [c]PostNorm'a göre P<0,05

Grupların nesfatin-1, leptin ve kisspeptin seviyeleri Çizelge 3.4'te verilmiştir. Nesfatin-1 ve kisspeptin seviyeleri gruplar arasında farklı değildi (P>0,05) (Şekil 3.1 ve 3.3). Leptin seviyeleri ise obez gruplarda normal gruplara göre yüksekti (P<0,05) (Şekil 3.2).

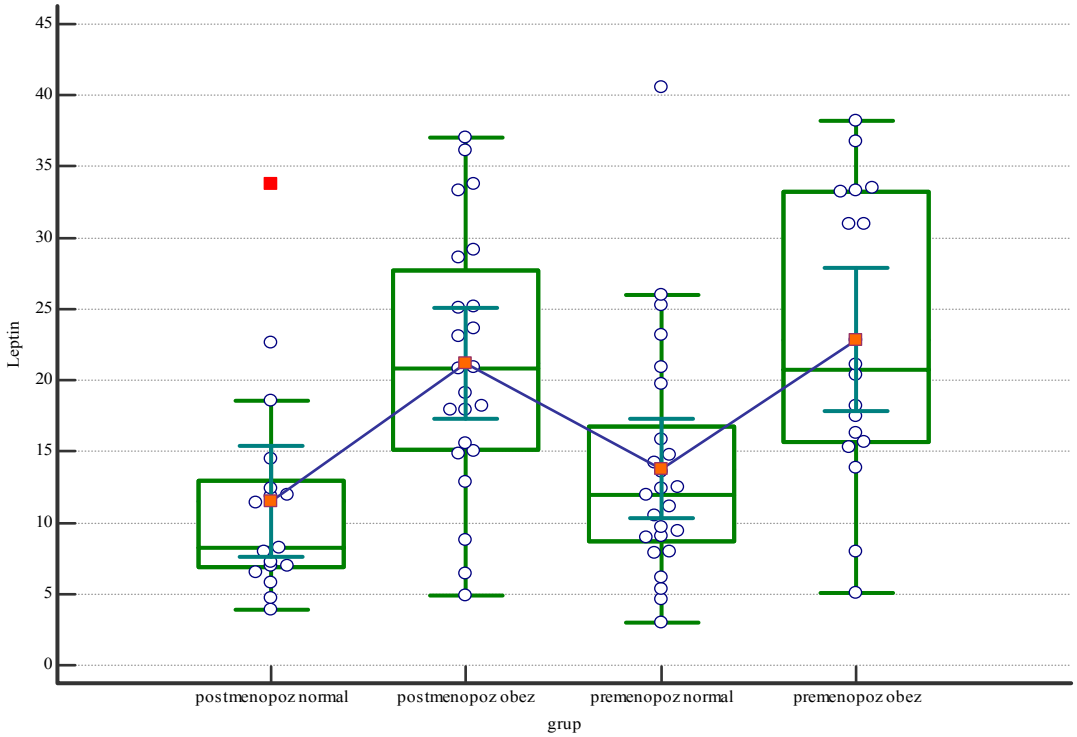
Çizelge 3.4. Grupların Nesfatin-1, Leptin ve Kisspeptin Seviyeleri (Ort ± SS)

	PreNorm n= 17	PreObez n= 23	PostNorm n= 25	PostObez n= 18
Nesfatin-1(µg/ml)	0,84±0,16	0,88±0,27	0,81±0,07	1,16±0,76
Leptin (ng/ml)	13,79±8,37	22,84±10,05[a]	11,5±7,59[b]	21,22±9,01[ac]
Kisspeptin (pmol/L)	288,79±81,29	269,02±117,69	311,39±105,22	317,3±95,65

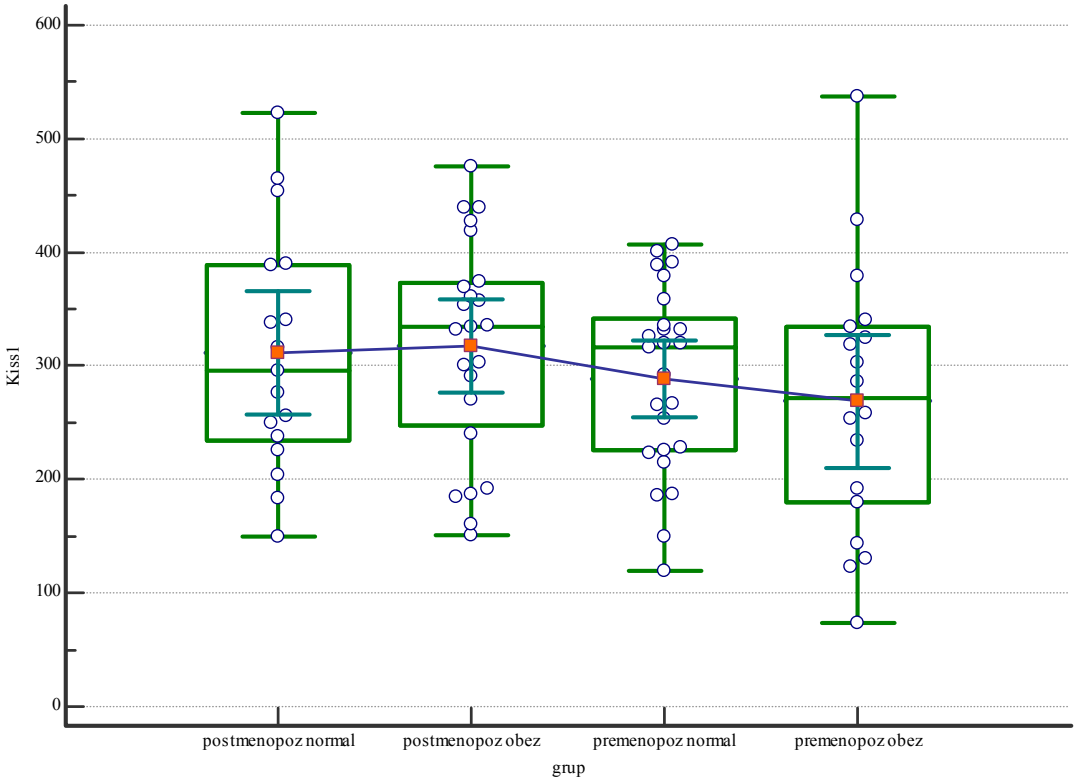
PreNorm: Premenopozal Normal Grup;PreObez: PremenopozalObez Grup;PostNorm: Postmenopozal Normal Grup;PostObez: PostmenopozalObez Grup.
[a]PreNorm'a göre P<0,05; [b]PreObez'e göre P<0,05; [c]PostNorm'a göre P<0,05



Şekil 3.1. Grupların nesfatin-1 değerlerinin dağılımı



Şekil 3.2. Grupların leptin değerlerinin dağılımı



Şekil 3.3. Grupların kisspeptin değerlerinin dağılımı

Çizelge 3.5. Kisspeptin ile diğer değişkenler arasındaki Pearson korelasyon analizi sonuçları

İstatistikler	ALT	AST	Bacak yağ Yüzdesi	Beden yoğunluğu	Boy	Glikoz
R	0.200	0.415	0.016	0.001	-0.262	-0.196
P	0.0699	0.0001	0.8853	0.9867	0.0164	0.0771
İstatistikler	**Gövde Yüzdesi**	**HDL**	**İç Yağ Skoru**	**İnsülin**	**Kolesterol**	**Kol Yağ Yüzdesi**
R	-0.020	0.127	0.034	-0.342	0.125	-0.017
P	0.8562	0.2527	0.7594	0.0017	0.2585	0.8746
İstatistikler	**LDL**	**Leptin**	**Metabolizma Yaşı**	**Mineral Yüzdesi**	**Protein Yüzdesi**	**Sıvı Yüzdesi**
R	0.115	-0.162	0.134	-0.032	0.023	0.004
P	0.2986	0.1428	0.2270	0.7732	0.8363	0.9661
İstatistikler	**TSH**	**Üre**	**Yağsız Kütle Yüzdesi**	**Yağ Yüzdesi**	**Yaş**	
R	0.146	0.058	0.004	-0.004	0.202	
P	0.1857	0.5979	0.9681	0.9705	0.0664	

Kisspeptin değişkeni ile normal dağılıma sahip değerler arasındaki ilişki incelenirken Pearson Korelasyon ilişki katsayısından yararlanılmıştır. Kisspeptin değişkeni ile en yüksek ilişkiye sahip değişken % 41,5 ile AST değişkenidir. Kisspeptin seviyesi arttıkça AST düzeyinin de artış gösterdiği saptandı. İnsülin düzeyleri ile kisspeptin seviyesi arasında negatif korelasyon bulunmuştur ve kisspeptin düzeyi arttıkça insülin düzeyleri azalmıştır (Çizelge 3.5).

Kisspeptin değişkeni ile normal dağılıma sahip olmayan değişkenler arasındaki ilişki durumu Spearmans' Rho ilişki katsayısı ile incelenmiştir. BMR, kisspeptin ile negatif bir ilişki göstermektedir. Bazal metabolizma hızı arttıkça kisspeptin seviyesinin azaldığı bulundu (Çizelge 3.6).

Çizelge 3.6. Kisspeptin ile diğer değişkenler arasındaki Spearmans' Rho analizi sonuçları

İstatistikler	Ağırlık	B12	BMI	BMR	D Vitamini	Estradiol	Ferritin
R	-0.117	0.164	-0.038	-0.296	-0.089	-0.134	0.160
P	0.2937	0.1384	0.7317	0.0067	0.4284	0.2285	0.1568
İstatistikler	**FSH**	**Kreatinin**	**LH**	**Nesfatin**	**Progesteron**	**Prolaktin**	**Trigliserid**
R	0.203	0.001	0.107	0.146	-0.213	-0.151	-0.014
P	0.0671	0.9897	0.3392	0.1899	0.0532	0.1797	0.8990

Leptin değişkeni ile normal dağılıma sahip değerler arasındaki ilişki incelenirken Pearson Korelasyon ilişki katsayısından yararlanıldı. Yağ yüzdeleri arttıkça leptin düzeyinin de arttığı görülmüştür. Buna karşın, vücut mineral, protein ve sıvı yüzdeleri leptin düzeyi ile ters orantılıdır. Vücut sıvı, mineral ve protein yüzdeleri arttıkça leptin düzeyleri azaldı (Çizelge 3.7).

Çizelge 3.7. Leptin ile diğer değişkenler arasındaki Pearson korelasyon analizi sonuçları

İstatistikler	**ALT**	**AST**	**Bacak Yağ Yüzdesi**	**Beden yoğunluğu**	**Boy**	**Glikoz**
R	0.086	0.106	0.503	-0.511	-0.041	-0.002
P	0.4379	0.3384	<0.0001	<0.0001	0.7108	0.9792
İstatistikler	**Gövde Yüzdesi**	**HDL**	**İç Yağ Skoru**	**İnsülin**	**Kolesterol**	**Kol Yağ Yüzdesi**
R	0.475	-0.123	0.537	0.285	0.060	0.558
P	<0.0001	0.2652	<0.0001	0.0094	0.5840	<0.0001
İstatistikler	**Kisspeptin**	**LDL**	**Metabolizma Yaşı**	**Mineral Yüzdesi**	**Protein Yüzdesi**	**Sıvı Yüzdesi**
R	-0.162	0.070	0.321	-0.463	-0.501	-0.514
P	0.1428	0.5264	0.0030	<0.0001	<0.0001	<0.0001
İstatistikler	**TSH**	**Üre**	**Yağsız Kütle Yüzdesi**	**Yağ Yüzdesi**	**Yaş**	
R	0.156	0.207	-0.514	0.515	0.111	
P	0.1570	0.0595	<0.0001	<0.0001	0.3151	

Leptin değişkeni ile normal dağılıma sahip olmayan değişkenler arasındaki ilişki durumu Spearmans' Rho ilişki katsayısı ile incelenmiştir. Leptin seviyeleriyle ağırlık, VKİ ve BMR arasında pozitif yönde bir ilişki vardı (Çizelge 3.8).

Çizelge 3.8. Leptin ile diğer değişkenler arasındaki Spearmans' Rhoanalizi sonuçları

İstatistikler	**Ağırlık**	**B12**	**BMİ**	**Bmr**	**D Vitamini**	**Estradiol**	**Ferritin**
R	0.531	-0.044	0.570	0.531	0.027	0.075	0.047
P	<0.0001	0.6915	<0.0001	<0.0001	0.8075	0.4973	0.6780
İstatistikler	**FSH**	**Kreatinin**	**LH**	**Progesteron**	**Prolaktin**	**Trigliserid**	
R	-0.086	0.134	-0.044	-0.077	-0.093	0.161	
P	0.4381	0.2271	0.6923	0.4858	0.4080	0.1475	

Nesfatin değişkeni normal dağılıma sahip olmadığından değişkenler arasındaki ilişki durumu Spearmans' Rho ilişki katsayısı ile incelenmiştir. Elde

edilen bulgular çerçevesinde AST değerinin Nesfatin-1 seviyesi arttıkça yükseldiği görüldü (Çizelge 3.9).

Çizelge 3.9. Nesfatin ile diğer değişkenler arasındaki Spearmans' Rhoanalizi sonuçları

İstatistikler	**Ağırlık**	**ALT**	**AST**	**B12**	**Bacak yağ Yüzdesi**	**Beden yoğunluğu**	**BMI**
R	0.190	0.066	0.230	-0.011	0.137	-0.181	0.159
P	0.0881	0.5543	0.0377	0.9208	0.2194	0.1045	0.1526
İstatistikler	**Bmr**	**Boy**	**D Vitamini**	**Estradiol**	**Ferritin**	**FSH**	**Glukoz**
R	0.138	0.022	-0.086	0.045	0.015	-0.001	-0.089
P	0.2169	0.8441	0.4447	0.6835	0.8925	0.9907	0.4253
İstatistikler	**Gövde Yüzdesi**	**HDL**	**İç Yağ Yüzdesi**	**İnsülin**	**Kisspeptin**	**Kolesterol**	**Kol Yağ Yüzdsi**
R	0.194	0.156	0.168	-0.032	0.146	0.139	0.206
P	0.0815	0.1613	0.1303	0.7762	0.1899	0.2115	0.0638
İstatistikler	**Kreatinin**	**LDL**	**Leptin**	**LH**	**Metabolizma Yaşı**	**Mineral Yüzdesi**	**Progsteron**
R	-0.005	0.104	0.033	-0.025	0.144	-0.121	0.058
P	0.9577	0.3512	0.7647	0.8241	0.1966	0.2804	0.6013
İstatistikler	**Prolaktin**	**Protein Yüzdesi**	**Sıvı Yüzdesi**	**Trigliserid**	**TSH**	**Üre**	**Yağsız Kütle Yüzdesi**
R	-0.150	-0.202	-0.191	0.010	-0.027	-0.011	-0.186
P	0.1829	0.0690	0.0853	0.9232	0.8097	0.9182	0.0947
İstatistikler	**Yağ Yüzdesi**	**Yaş**					
R	0.186	0.066					
P	0.0936	0.5559					

4. TARTIŞMA

Nesfatin-1 seviyesinin menopozal dönemdeki vücut ağırlığı ve yağ oranı artışıyla ilgili olabileceğini düşünerek yaptığımız çalışmada nesfatin-1 seviyeleri premenopoz normal, premenopoz obez, postmenopoz normal ve postmenopoz obez olmak üzere belirlenen 4 grupta da farklı değildi. Nesfatin-1'in özellikle kadınlarda pubertenin başlamasında önemli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Kauffman ve ark 2009) ancak menopozla ilgisi araştırılmamıştır. Nesfatin-1 ile ilgili yapılan araştırmalar özellikle son birkaç yıldır artmıştır. Postmenopozal obez grupta nesfatin-1 düzeylerinin postmenopozal normal gruba göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Nesfatin-1 düşüklüğünün obeziteyle ilişkilendirilebileceğini savunan çalışmalar mevcuttur (Blüher 2014), ancak bizim çalışmamızda en yüksek Nesfatin-1 düzeyine sahip bireylerin postmenopoz obez grubundan olmasına rağmen VKİ ve Nesfatin-1 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki elde edilmemiştir. Oh-I ve ark (2006) nesfatin-1'in beslenme davranışının fizyolojik kontrolünde etkili olduğunu bulmuşlardır. Nesfatin-1'in gastrointestinal sistem peristaltizmini baskılayarak besin alımını azalttığını ve dolayısıyla vücut ağırlığının kontrolünde görev aldığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada katılımcıların beslenme durumu sorgulanmamış, 12 saatlik açlık sonrası nesfatin-1 düzeylerine bakılmıştır. Beslenme durumu farklılıkları da nesfatin-1 düzeyine etki edebilecek bir unsur olduğundan göz önünde bulundurulmalıdır. Katılımcıların beslenme alışkanlıklarını sorgulamak nesfatin-1 düzeylerinin daha doğru şekilde ölçülebilmesi için faydalı olacaktır.

Leptin yağ dokudan salınan, üreme ve açlık- tokluk mekanizmasının kontrolünde etkili bir hormondur. Bu çalışmada leptinin menopoz ve obeziteyle olan ilişkisi araştırılmıştır. Leptin salınımını düzenleyen en önemli faktörlerden biri vücut ağırlığıdır. Sinha ve ark (1996) çalışmasında serum leptin seviyeleri ile vücuttaki yağ dokunun toplam ağırlığı arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bulmuştur. Aynı şekilde çalışmamızda da leptinin vücut ağırlığı ile kuvvetli bir ilişkisinin olduğu görülmüştür; vücut ağırlığı arttıkça leptin düzeyi de yükselmektedir. Vücut ağırlığının yanı sıra vücuttaki yağ oranı ve iç yağlanma düzeyi de leptin seviyesini önemli düzeyde etkilemektedir. Vücuttaki yağ dokunun oranı arttıkça leptin düzeyi de artmaktadır. Bunun en önemli nedeni leptinin yağ dokudan salınması ve obezitede bir negatif geribildirim ögesi olarak görev yapmasıdır (Blüher 2014). Vücuttaki

yağsız kas kütlesi oranıyla leptin düzeyi de bu çalışmada ters ilişkili bulunmuştur. Guadalupe ve arkadaşları da (2014) leptin ile ilgili çalışmalarında bizim çalışmamıza benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Mishra ve ark (2013) HRT almayan postmenopozal kadınlarda vücutta bulunan östrojenin leptin seviyeleriyle direkt ilişkili olduğunu göstermiştir. Morad ve ark (2014) da östrojen ve leptinin ilişkili olduğunu göstermiş ve östrojen düzeyindeki artışın leptin düzeyini artırdığını bulmuşlardır; ancak buna karşın çalışmamızda leptin ve östradiol düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmada menopoz durumu leptin düzeylerini etkilememiştir.

Leptin seviyeleri genel olarak beslenme ve hormonal faktörlerden etkilenir. 24 saatlik açlık leptin seviyelerini % 30 oranında azaltırken, aşırı besin alımı leptin seviyelerini 12 saatte % 50 oranında artırır. Leptin seviyeleri, yağdan zengin diyetle daha fazla yükselir (Goumenou ve ark 2003). Çalışmamızda 12 saat açlık sonrası leptin düzeylerine bakılmıştır, beslenme durumları göz önüne alınmamıştır. Leptin seviyesi ölçümünde daha doğru sonuç elde etmek için beslenme durumu sorgulanmalıdır.

Kisspeptin, açlık durumu ve kadınlarda üreme sistemiyle ilişkilendirilmiş bir peptittir. Puberteye erişmemiş dişi sıçanlarda yapılan deneysel çalışmalarda kisspeptinin puberteyi başlattığı kanıtlanmıştır (Shahab ve ark 2004, Fernandez ve ark 2006). Aç bırakılan farelerin Kiss-1 mRNAsının normal beslenen farelere göre daha düşük seviyelerde bulunduğu gösterilmiştir (Castellano ve ark 2005). Bizim çalışmamızda kisspeptinin sadece BMR, insülin ve AST ile olan ilişkileri bulunmuştur; menopoz veya obezite ile kisspeptin düzeylerinin arasındaki ilişki anlamlı değildir. Kisspeptin düzeyi BMR, kan glikoz düzeyi ve insülin arttıkça azalmış; AST düzeyi yükseldikçe artmıştır. Kan glikoz düzeyi ve insülinle olan ilişkisi açlık durumuyla olan ilişkiyle bağdaştırılabilir, ancak Kisspeptinin östrojenle olan ilişkisi çalışmamızda görülmemiştir. De Bond ve Smith (2014) kisspeptinin glikoz metabolizmasını düzenlediğini, insülin ve glukagon salınımıyla ilişkili olduğunu ve pankreasta da kisspeptin sentezlenmesinin bununla ilişkili olabileceğini belirtmiştir.

Leptin eksikliği olan farelerin arkuat nükleusundaki kisspeptin mRNA düzeyinin düşük olduğu ve leptin tedavisi ile konsantrasyonun arttığı bildirilmiştir (Smith ve ark 2006). Bizim çalışmamızda ise leptin düzeyi ve kisspeptin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Kühl (1991), cinsiyet hormonlarının (östrojen, testosteron) hipotalamustaki arkuat nükleusta Kisspeptin mRNA sentezini baskıladığını rapor etmiştir. Bizim çalışmamızda ise östrojen (estradiol) seviyesiyle kisspeptin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki yoktur.

Trigliserid düzeyi beslenme, hareket durumu ve vücut yapısıyla önemli düzeyde etkili bir parametredir. Kan trigliserid düzeyi bu çalışmada da premenopoz ve postmenopozal dönemde obez gruplarda normal gruplara göre yüksek bulunmuştur. Trigliserid düzeyi 'iyi kolesterol' olarak da bilinen ve kalp damar sağlığının korunmasında görev alan High Density Lipoprotein 'HDL' düzeyiyle negatif korelasyon göstermektedir. HDL kolesterol, aktivite azlığı durumunda kandaki düzeyi düşük bulunan bir lipoproteindir. Trigliserid düzeyi ise aktivite azlığı durumunda yükselmektedir (Gomez ve ark 2013). Bu çalışmanın verilerine göre premenopozal normal grup en düşük trigliserid düzeyine sahipken postmenopozal obez grup en yüksek trigliserid düzeyine sahiptir. Bunu hem beslenme hem de hareket durumuyla ilişkilendirebiliriz.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda nesfatin-1 ve kisspeptinin belirlenen premenopoz obez ve normal ve postmenopoz obez ve normal gruplarda farklı olmadığını gösterdik. Leptin seviyeleri ise obez gruplarda diğer gruplardan daha yüksekti ancak menopoz öncesi ve sonrası değerlerde fark yoktu. Nesfatin-1 ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı, fakat en yüksek Nesfatin-1 değerlerine özellikle postmenopoz obez grupta rastlandı. Leptinin vücut ağırlığı, vücuttaki yağ yüzdesiyle pozitif korelasyon yağsız vücut kütlesi ve sıvı yüzdesiyle negatif korelasyon gösterdiği bulundu. Kisspeptinin menopoz ve obeziteyle direkt ilişkisi saptanmamış, ancak glikoz ve insülin değerleri, BMR ve AST değerleriyle ilişkili olduğu görülmüştür. HDL ve trigliserit gibi rutin parametrelerde önceki çalışmalarla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Sonuç olarak, gruplardaki örneklem sayısı artırılarak ve beslenme ve aktivite durumu da göz önüne alınarak menopoz, obezite ve nesfatin-1, leptin ve kisspeptin düzeyleri arasındaki ilişki ilerde yapılacak daha detaylı çalışmalarla araştırılabilir.

6. ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Postmenopozal Kadınlarda Nesfatin-1 Düzeyleri

Feyza ÇELİK

Danışman
Doç.Dr. Muaz BELVİRANLI

Fizyoloji (Tıp) Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA - 2014

Bu tezin amacı, postmenopozal dönemde NUCB2/nesfatin-1, kisspeptin ve leptinin enerji metabolizması ve üreme üzerine etkilerini ortaya koymak ve premenopozal ve postmenopozal dönemler arasındaki enerji metabolizması farkının bu faktörlerden kaynaklanıp kaynaklanmadığını saptamaktır. Çalışma Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği bünyesinde bulunan Menopoz Polikliniğine başvuran menopoza girmemiş ve postmenopozal toplam 83 kadında yapılmıştır. Katılımcılar boy, kilo ve vücut yağ yüzdelerine göre menopoza girmemiş normal kilolu kadınlar (n=25), menopoza girmemiş obez kadınlar (n=18), postmenpozal normal kilolu kadınlar (n=17) ve postmenopozal obez kadınlar (n=23) olmak üzere dört gruba ayrılarak incelenmiştir. Katılımcılardan alınan kanlarda nesfatin-1, leptin ve kisspeptin düzeylerine ek olarak hemogram değerleri, rutin biyokimya parametreleri, obezite ve menopozla ilgili hormonlar, B12 ve D vitaminlerinin seviyeleri ölçülmüştür. Vücut analizleri yapılarak kilo, boy, beden kitle indeksi ve vücut yağ oranı ölçülmüştür. Çalışma sonucunda elde edilen veriler gruplara göre karşılaştırılarak analiz edilmiştir. Çalışmamızda nesfatin-1 ve kisspeptin-1'in belirlenen premenopoz obez ve normal ve postmenopoz obez ve normal gruplarda farklı düzeylerde değildi ($p > 0.05$). Leptin seviyeleri ise obez gruplarda diğer gruplardan daha yüksekti ($p < 0.05$) ancak menopoz öncesi ve sonrası değerlerde fark yoktur ($p > 0.05$).

Anahtar kelimeler: Nesfatin-1, Menopoz, Obezite, Leptin, Kisspeptin

7. SUMMARY

Nesfatin-1 Levels in Postmenopausal Women

The aim of this thesis was to investigate the effects of nesfatin-1, kisspeptin and leptin in energy metobolism and reproduction, and determine whether the difference on energy metabolism between pre and post menoposal terms arise from these hormones. The participants of this study were the 83 women who has applied to Menopause Clinic in Konya Education and Research Hospital. The participants divided into four groups according to their heights, weights and the body fat percentages as premenopausal normal weighted women (n=25), premenopausal obese women (n=18), postmenopausal normal weighted women (n=17) and postmenopausal obese women (n=23). In participants' blood samples together with nesfatin-1, leptin and kisspeptin; hemogram, routine biochemical analyses, obesity and menopause related hormones and B12 and vitamin D analyses were performed. The participants' height, weight, body mass index and body fat percentage were measured by body analyzer. Each group's results were compared and analysed. Neither nesfatin-1 nor kisspeptin-1 were not different in pre and postmenopausal groups ($p > 0.05$). Obese groups' leptin levels were higher than normal groups, on the other hand leptin levels were not different in pre and postmenopausal groups ($p < 0.05$).

Key words: Nesfatin-1, Menopause, Obesity, Leptin, Kisspeptin

8. KAYNAKLAR

1. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, Hollenbeck A, Leitzmann MF. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. New Eng J Medicine; 2006;355:763–78.

2. Aparicio SAJR. Kisspeptins and GPR54 - The new biology of the mammalian GnRH axis. Cell Metabolism 2005;1:293-96.

3. Ashworth CJ, Hoggard N, Thomas L, Mercer JG, Wallace JM, Lea RG. Placental leptin. Rev Repr 2000;5:18–24.

4. Aulinger B, D'Alessio D. Glucagon-like peptide 1: Continued advances, new targets and expanding promise as a model therapeutic. Cur Op in Endocrinol Diabetes and Obesity. 2007;14:68-73.

5. Blüher M. Adipokines - removing road blocks to obesity and diabetes therapy. Mol Met 2014;21:230-40.

6. Bowe JE, King AJ, Kinsey-Jones JS, Foot VL, Li XF, O'Byrne KT. Kisspeptin stimulation of insulin secretion :Mechanism of action in mouse islets and rats. Diabetologia 2009;52:855-62.

7. Brabant G, Nave H, Mayr B. Secretion of free and protein-bound leptin from subcutaneous adipose tissue of lean and obese women. J Clin Endocrinol and Metab 2002; 87:3966-70.

8. Carter S, Caron A, Richard D, Picard F: Role of leptin resistance in the developmentof obesity in older patients. Clin Interven in Aging 2013;8.

9. Castano JP, Martinez-Fuentes AJ, Gutierrez-Pascual E, Vaudry H, Tena-Sempere M, Malagon MM. Intracellular signaling pathways activated by kisspeptins through GPR54: Do multiple signals underlie function diversity? Peptides 2009;30:10-15.

10. Castellano JM, Navarro VM, Fernandez-Fernandez R, Roa J, Vigo E, Pineda R. Expression of hypothalamic kiss-1 system and rescue of defective gonadotropic responses by kisspeptin in streptozotocin-induced diabetic male rats. Diabetes 2006;55:2602-10.

11. Chedraui P,HidalgoL, Chavez–D, Morocho, Alvarado M, Huc A. Quality of life among postmenopausal ecuadorian women participating in a metabolic syndrome screening program. Maturitas 2007; 20:56:45-53.

12. Claret M, Smith MA, Batterham R, Selman C, Choudhury AI, Fryer LGD, Clements M, Al-Qassab H, Heffron H, Xu AW, Speakman JR, Barsh GS et al. AMPK is essential for energy homeostasis regulation and glucose sensing by POMC and AgRP neurons J Clin Invest 2007;117:8.

13. Cummings D, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. J Clin Invest 2007; 117.

14. De Bond JA, Smith JT. Kisspeptin and energy balance in reproduction. Reproduction. 2014;3:53-63.

15. Dhillo WS. Appetite regulation: An overview. Thyroid 2007; 17:5.

16. Dungan R. The role of Kisspeptin–GPR54 signaling in the tonic regulation and surge release of gonadotropin releasing hormone/luteinizing hormone. J Neuroscience 2007;27:12088–95.

17. Fajardo ME, Malacara JM, Martinez-Rodriguez HG. Hormone and metabolic factors associated with leptin mRNA expression in pre and postmenopausal women. Steroids 2004;69:425-30.

18. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA, O'Rahilly SN. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. New Eng J Medi 1999; 341:879–84.

19. Fernandez-Fernandez R, Martini AC, Navarro VM, Castellano JM, Dieguez C, Aguilar E. Novel signals for the integration of energy balance and reproduction. J Mol Cell Endocrinol 2006; 254-255: 127-32.

20. Foo KS, Brauner H, Ostenson CG, Broberger C. Nucleobindin-2/nesfatin in the endocrine pancreas: Distribution and relationship to glycaemic state. J Endocrinol. 2010; 204:255–63.

21. Foo KS, Brismar H, Broberger C. Distribution and neuropeptide coexistence of nucleobindin-2 mRNA/nesfatin-like immunoreactivity in the rat CNS. Neuroscience 2008;156:563–79.

22. Forbes S, Li XF, Kinsey-Jones J, O'Byrne K. Effects of ghrelin on kisspeptin mRNA expression in the hypothalamic medial preoptic area and pulsatile luteinising hormone secretion in the female rat. Neurosci Lett 2009;460:143-47.

23. Galliano DG, Navarro VM, Gaytan F, Tena- Sempere M. Expanding roles of NUCB2/nesfatin-1 in neuroendocrine regulation. J Mol Endocrinol 2010;45:281–90

24. Garrido MA, Tena-Sempere M: Metabolic control of puberty: Roles of leptin and kisspeptins. Horm Behavior 2013;64:187–94.

25. Gianetti E, Seminara SSS. Kisspeptin and Kiss1R: A critical pathway in the reproductive system. Reproduction 2008;136:295-301.

26. Goebel M, Stengel A, Wang L, Taché Y. Central nesfatin-1 reduces the nocturnal food intake in mice by reducing meal size and increasing inter-meal intervals. Peptides 2011;32:36–43.

27. Gottsch ML, Cunningham MJ, Smith JT, Popa SM , Acohido BV, Crowley WF. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. J Endocrinol 2004;145:4073-77.

28. Goumenou AG, Matalliotakis IM, Koumantakis GE. The role of leptin in fertility. Eur J Obst & Gynecol Repr Biol 2003;106:118-24.

29. Guyton A, Hall JE. Textbook Med Physiol. 12nd. Ed Elsevier 2011; 843- 57.

30. Halaas JL, Friedman JM. Leptin and its receptor. J Endocrinol 1997;155.

31. Hardie L, Trayhurn P, Abramovich D. Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy. J Clin Endocrinol 1997;47:101-6.

32. Hauge-Evans AC, Richardson CC, Milne HM, Christie MR, Persaud SJ, Jones PM. A role for kisspeptin in islet function. Diabetologia 2006;49:2131-5.

33. Kauffman A, Navarro VM, Kim J, Clifton DK, Steiner RA : Sex differences in regulation of Kiss 1 /NKB neurons in juvenile mice: implications fort he timing of puberty Am J Physiol Endocrinol Metab 2009; 297:1212–21.

34. Kieffer TJ, Heller RS, Habener JF. Leptin receptors expressed on pancreatic beta-cells. Biochem Biophysic Res Commun. 1996;224:522-7.

35. Kirchner H, Tong J, Tschöp MH, Pfluger PT. And metabolism: Lessons from mouse mutants ghrelin and PYY in the regulation of energy balance Am J Physiol Endocrinol Metab 2010; 298:909-19.

36. Klaman LD, Boss O, Peroni OD, Kim JK, Martino JL, Zabolotny JM, Moghal N, Lubkin M, Kim YB, Sharpe AH, Stricker-Krongrad A, Shulman GI, Neel BG, Kahn BB. Increased energy expenditure, decreased adiposity, and tissue-specific insulin sensitivity in protein-tyrosine phosphatase 1B-deficient mice. Molec & Cell Biol 2000;20:5479–89.

37. Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans. Obesity Rev 2007; 8:21-34.

38. Kohno D, Nakata M, Maejima Y, Shimizu H, Sedbazar U, Yoshida N, et al. Nesfatin-1 neurons in paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus coexpress oxytocin and vasopressin and are activated by refeeding. Endocrinol 2008;149:1295–301.

39. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin structure and function J Physiol Rev 2005;85: 495- 522.

40. Kojima S, Ueno N, Asakawa A,Sagiyama K, Naruo S, Mizuno S, Inui A. A role for pancreatic polypeptide in feeding and body weight regulation, Peptides 2007;28:459–63.

41. Kriegsfield LJ. Driving reproduction: RFamide peptides behind the Wheel. Horm Behaviour 2006;655-66.

42. Kühl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM: Implications for diagnosis and management. Diabetes. 1991;2:18-24.

43. Laferrère B, Fried SK, Osborne T, Pi-Sunyer X. Effect of one morning meal and a bolus of dexamethasone on 24- hour variation of serum leptin levels in humans. Obes Res & Clin Prac. 2000;8:481–6.

44. Lenard N, Berthoud HR. Central and peripheral regulation of food intake and physical activity: Pathways and genes. Obesity (Silver Spring). 2008; 16:11-22.

45. Lizcano F,Guzmán G: Estrogen deficiency and the origin of obesity during menopause. Int J Biomed Res 2014;757461.

46. Ludwig DS, Tritos NA, Mastaitis JW, Kulkarni R, Kokkotou E, Elmquist J, Lowell B, Flier JS, Maratos-Flier E. Melanin-concentrating hormone overexpression in transgenic mice leads to obesity and insulin resistance. J Clin Invest 2001;107:379–86.

47. Mendoza-Nunez VM, Garcia-Sanchez A, Sanchez-Rodriguez M. Overweight, waist circumference, age, gender, and insulin resistance as risk factors for hyperleptinemia. Obesity Research 2002;10:253-59.

48. Mishra S, Harris T, Hue T, Miljkovic I, Satterfield S, Rekeneire R, Mehta M, Sahyoun N. Hyperleptinemia, adiposity and risk of metabolic syndrome in older adults. J Nutr Metab 2013;327079.

49. Morad V, Abrahamsson A, Dabrosin C. Estradiol affects extracellular leptin: Adiponectin ratio in human breast tissue in vivo. J Clin Endocrinol & Metab. 2014;5:1129.

50. Moran TH, Katz LF, Plata-Salaman CR, Schwartz GJ. Cholecystokinin A receptors: Disordered food intake and obesity in rats lacking American journal of physiology. Reg Integ & Comp Physiol 1998;274:618-25.

51. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. Nature 2006; 443:289–295.

52. Ogiso K, Asakawa A, Amitani H, Nakahara T, Ushikai M, Haruta İ,Koyama K, Amitani M, Harada T, Yasuhara D, Inui A. Plasma nesfatin-1 concentrations in restricting-type anorexia nervosa. Peptides 2011;32 150–53.

53. Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, Eguchi H, Yamamoto M, Imaki T, Hashimoto K, Tsuchiya T, Monden T, Horiguchi K, Yamada M, Mori M. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. Nature 2006; 443:709–12.

54. Ozkan Y, Timurkan E, Aydin S, Sahin I, Timurkan M, Citil C, Kalayci M. Acylated and desacylated ghrelin, preptin, leptin, and nesfatin-1 peptide changes related to the body mass index Int J Endocrinol 2013;236085.

55. Plank LD, Hill GL. Energy balance in critical illness. Proc of Nutr Soc . 2003; 62-2:545-52.

56. Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, Piper M, Pelleymounter MA, Cullen MJ, Mathes WF, Przypek R, Kanarek R, Maratos-Flier E. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. Nature 1996;380:243–7.

57. Riondino S, Roselli M, Palmirotta R, Della-Morte D, Ferroni P, Guadagni F: Obesity and colorectal cancer: Role of adipokines in tumor initiation progression. World J Gastroenterol 2014;14: 5177-90.

58. Roseweir AK, Millar RP. The role of kisspeptin in the control of gonadotrophin secretion. Human Repr Update 2009;15:203-12.

59. Saad MF, Riad-Gabriel MG, Khan A. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: Effects of gender and adiposity. J Clin Endocrinol &Metab 1998;83:453-9.

60. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Arch JR, Buckingham RE, Haynes AC, Carr SA, Annan RS, McNulty DE, Liu WS, Terrett JA, Elshourbagy NA, Bergsma DJ, Yanagisawa M. Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. Cell 1998;92:573–585.

61. Schwartz M, Baskin D. Leptin and the brain: Then and now. J Clin Invest 2013;123:2344-45.

62. Seminara SB. Metastin and its G protein-coupled receptor, GPR54: Critical pathway modulating GnRH secretion. Frontiers in Neuroendocrinol 2005;26:131-38.

63. Shahab M, Mastronardi C, Seminara S, Crowley W, Ojeda S, Plant T. Increased hypothalamic GPR54 signaling: A potential mechanism for initiation of puberty in primates. Proceed Nat Academy Scien 2005;8:2129-34.

64. Shaled A, Kelly A. Young KA. Differential ovarian expression of kiss-1 and GPR-54 during the estrous cycle and photoperiod induced recrudescence in Siberian hamsters (Phodopus sungorus) Mol Rep & Dev 2009;76: 444–52.

65. Shimada M, Tritos NA, Lowell BB, Flier JS, Maratos-Flier E. Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean. Nature 1998;396:670–74.

66. Shimizu H, Ohsaki A, Oh-I S, Okada S, Mori M. A new anorexigenic protein, nesfatin-1 Peptides 2009; 30: 995- 98.

67. Silvestre RA, Egido E M, Herna´ndez R, Marco J. Kisspeptin-13 inhibits insulin secretion without affecting glucagon or somatostatin release: Study in the perfused rat pancreas. J Endocrinol 2008;196:283–90.

68. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP. Evidence of free and bound leptin in human circulation: Studies in lean and obese subjects and during short term fasting. J Clin Invest 1996;15:1277-82.

69. Smith GP, Gibbs J. The satiating effect of cholecystokinin. Curr Con in Nutr 1988;16: 35-40.

70. Smith JT, Acohido BV, Clifton DK, Steiner RA. Kiss-1 neurons are direct targets for leptin in the ob/ob Mouse. J Neuroendocrinol 2006;18:298-303.

71. Smitka K, Papezova H, Vondra K, Hill M, Hainer V, Nedvidkona J. The role of mixed orexigenic and anorexigenic signals and autoantibodies reacting with appetite-regulating neuropeptides and peptides of the adipose tissue-gut-brain axis: Relevance to food intake and nutritional status in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. Int J of Endocrinol 2013; 483145.

72. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility 7th edition. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005;785-97.

73. Stengel A, Goebel M, Yakubov I,WangL, Witcher D, Coskun T, Tache Y, Sachs G, Lambrecht NWG. Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa. Endocrinol 2009;150: 232–8.

74. Stengel A, Taché Y. Regulation of food intake: The gastric X/A-like endocrine cell in the spotlight current gastroenterology. Reports 2009;11:448–54.

75. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X. Identification and expression cloning of a leptin receptor OB-R. Cell 1995; 29:1263-71.

76. Tsuchiya T, Shimizu H, Yamada M, Osaki A, Oh-I S, Ariyama Y, et al. Fasting concentrations of nesfatin-1 are negatively correlated with body mass index in non-obese males. J Clin Endocrinol 2010;73:484-90.

77. Tüfekçi Alphan E,Yılmaz N. Endokanabionoid sistemin enerji metabolizması ve obeziteye etkisi Marmara Med J 2007;20:202-14.

78. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: From an adipocyte hormone to an endocrine mediator. Eur J Endocrinol. 2000;143:293-311.

79. White HD, Ahmad AM, Guzder R, Wallace AM: Gender variation in leptin circadian rythm and pulsatility in adult growth hormone deficiency: effects of growth hormone replacement J Clin Endocrinol 2003;58:482-8.

80. World Health Organization Obesity: Preventing and managing the global epidemic. WHO Obesity Technical Report Series 2000;894.

81. Williams L, Hollis J, Collins C, Morgan P. The 40-something randomized controlled trial to prevent weight gain in mid-age women. BMC Pub Health 2013;13:1007.

82. Wynne K, Park AJ, Small CJ, Patterson M, Ellis SM, Murphy KG, Wren AM, Frost GS, Meeran K, Ghatei MA, Bloom SR. Subcutaneous oxyntomodulin reduces body weight in overweight and obese subjects: A double-blind, randomized, controlled trial. Diabetes 2005; 54: 2390–95.

83. Xavier T, Colledge WH: The Role of Kisspeptin Signaling in Reproduction. Physiology 2010;25:207-17.

84. Yufang H, Hui C, Quon M, Reitman M. The Mouse obese gene: Genomic organization; promoter activity and activation by CCaat/enhancer binding protein α. J Biol Chem 1995;270:28887-91.

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

9. ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Sivas'ta doğdu. İlköğrenimini Kocaeli'nde Amiral Karamürsel İlköğretim Okulu'nda, orta öğrenimini Konya'da Meram Anadolu Lisesi'nde tamamladı. 2008 yılında Ankara'da Başkent Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nden mezun oldu. Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri Bölümü'nde diyetisyen olarak görev yapmaktadır. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine devam etmektedir.