



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ECZACILIKTA BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**LUTEOLİN-5-O-GLUKOZİT, LİTOSPERMİK
ASİT VE β -SİTOSTEROL BİLEŞİKLERİNİN
PANKREATİK LİPAZ İNHİBİSYONLARININ
VE MOLEKÜLER MODELLEMELERİNİN
İNCELENMESİ**

Zeine ABDYKASYMOVA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Rezzan ALİYAZICIOĞLU

TRABZON-2024

BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak yapıldığını ve yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

26/12/2024

Zeine ABDYKASYMOVA

TEŐEKKÖR

Tez yazım sürecimizin her aşamasında bilgileri, tecrübeleri ve değerli zamanını esirgemeyerek bana her fırsatta yardımcı olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Rezzan ALİYAZICIOĞLU'na ve bana bu süreçte göstermiş olduğu anlayış, sabır ve yardımları için sorumlu hocalarım Dr. Öğretim Üyesi Merve BADEM'e ve Dr. Öğretim Üyesi Şeyda KANBOLAT'a çok teşekkür ederiyorum. Son olarak, tüm hayatım boyunca beni her konuda destekleyen, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan canım aileme ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Zeine ABDYKASYMOVA

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇ KAPAK SAYFASI

ONAY

BEYAN

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

v

ŞEKİLLER DİZİNİ

vii

TABLolar DİZİNİ

viii

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

ix

ÖZET

xi

ABSTRACT

xii

1. GİRİŞ ve AMAÇ

1

2. GENEL BİLGİLER

2

2.1. Obezitenin Tanımı ve Önemi

2

2.2. Obezitenin Sınıflandırılması

3

2.2.1. Yağ Dokusunun Dağılımı ve Anatomik Özelliklerine Göre

4

2.2.1.1. Hiperselüler Obezite

4

2.2.1.2. Hipertrofik Obezite

4

2.2.2. Yağ Birikimi Tipine Göre Obezite

4

2.2.3. Başlangıç Yaşına Göre Obezite

5

2.2.4. Etiyolojik Obezite

5

2.3. Etiyoloji ve Patogenez

5

2.3.1. Hipotalamus-Gastrointestinal Sistem-Adiposit Aksı

5

2.3.2. Enerji Tüketimi

6

2.4. Obezitede Kalıtımın Rolü

6

2.5. Türkiye'deki Durum

6

2.6. Dünya'daki Durum

8

2.7. Tedavi

8

2.7.1. Tıbbi Beslenme (Diyet) Tedavisi

9

2.7.2. Fiziksel Aktivite Tedavisi

9

2.7.3. Davranışsal Değişim Terapisi

10

2.7.4. İlaç Tedavisi	11
2.7.5. Cerrahi Tedavi	13
2.8. Lipazlar	14
2.8.1. Pankreatik Lipazlar	14
2.9. Sekonder Metabolitlerin Obezitedeki Rolü	16
2.9.1. Luteolin-5-O-Glikozit	18
2.9.2. Litospermik Asit	20
2.9.3. β -sitosterol	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM	23
3.1. Materyal	23
3.1.1. Cihazlar	23
3.1.2. Kimyasal Madde	23
3.2. Çözeltiler	23
3.2.1. Tris-HCL Tamponu Hazırlanışı	23
3.2.2. Lipaz Enzim Çözeltilisinin Hazırlanışı	23
3.2.3. Substrat Çözeltilisinin Hazırlanışı	24
3.2.4. Orlistatin (Standartın) Hazırlanışı	24
3.3. Yöntem	24
3.3.1. Luteolin-5-O-Glikozit, Litospermik Asit ve B-sitosterol Bileşiklerinin Temini	24
3.3.2. Pankreatik Lipaz İnhibisyonu Çalışmaları	24
3.3.3. Moleküler Docking Çalışmaları	25
4. BULGULAR	27
4.1. Pankreatik Lipaz İnhibisyonu Sonuçları	27
4.2. Moleküler Docking Sonuçları	29
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	37
7. KAYNAKLAR	38
ÖZGEÇMİŞ	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa
Şekil 1. Obezitenin sınıflandırılması	3
Şekil 2. Bir triaçilgliseolün, gliserol ve yağ asitlerine hidroliz edilmesi	14
Şekil 3. Pankreatik lipaz ve inhibitör kompleksi moleküllerinin incelenmesi	15
Şekil 4. Orlistatın formülü	15
Şekil 5. Luteolin-5-O-glikozit bileşiği	19
Şekil 6. β -sitosterol'ün yapısı	21
Şekil 7. Orlistat'ın lipaz enzim inhibisyonu grafiği	27
Şekil 8. Litospermik asit'in lipaz enzim inhibisyonu grafiği	28
Şekil 9. Luteolin 5-O-glukozit'in lipaz enzim inhibisyonu grafiği	28
Şekil 10. β -sitosterol'ün lipaz enzim inhibisyonu grafiği	28
Şekil 11. Örneklerin IC ₅₀ (μ g/mL) değerleri	29
Şekil 12. Yaban domuzu lipaz enzimi-Orlistat molekülü etkileşimini ortaya koyan kompleks 3D ve biyokimyasal etkileşimlerini belirten 2D görseli	31
Şekil 13. Yaban domuzu lipaz enzimi-beta-Sitosterol molekülü etkileşimini ortaya koyan kompleks 3D ve biyokimyasal etkileşimlerini belirten 2D görseli	31
Şekil 14. Litospermik asit-insan lipaz enzim kompleksinin moleküler docking sonuçlarına ait 3D görseli ve 2D biyokimyasal etkileşim şeması	32
Şekil 15. Luteolin-5-O-glukozit-insan lipaz enzim kompleksinin moleküler docking sonuçlarına ait 3D görseli ve 2D biyokimyasal etkileşim şeması	32
Şekil 16. β -sitosterol-insan lipaz enzim kompleksinin moleküler docking sonuçlarına ait 3D görseli ve 2D biyokimyasal etkileşim şeması	33

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa
Tablo 1. DSÖ'ye göre uluslararası obezite sınıflandırması	3
Tablo 2. Obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar	12
Tablo 3. Çalışmalarda kullanılan cihazlar	23
Tablo 4. Örneklerin lipaz inhibisyonu sonuçları	27
Tablo 5. β -sitosterol, Luteolin-5-O-glukozit, Litospermik asit ve Orlistat'ın lipaz önleyici potansiyelleri	30



KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

A.B.D.	Amerika Birleşik Devleti
AChE	Asetilkolinesteraz
AGRP	Agouti salgılatıcı hormon
Apo B100	Apolipoprotein B100
BKİ	Beden kitle indeksi
BKO	Bel kalça oranı
BMR	Bazal metabolizma hızı
BuChE	Bütirilkolinesteraz
CART	Kokain amfetamin düzenleyici transkript
CRH	Kortikotropin salgılatıcı hormon
DMSO	Dimetil sülfoksit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EC	Enzim Komisyonu
EMA	Avrupa Tıp Ajansı
FDA	Gıda ve İlaç İdaresi
GHRH	Büyüme salgılatıcı hormon
HİV	İnsan immün yetmezlik virüsü
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
MSH	Melanosit uyarıcı hormon
NPY	Nöropeptid Y
PDP	Potenyodinin polarizasyon
pH	Hidrojen iyonu konsantrasyonunun eksi logaritma değeri
PL	Pankreatik Lipaz
p-NPB	P-nitro-fenilbütirat
ROS	Reaktif oksijen türleri
SMR	Uyku metabolizma hızı
<i>T. orientalis</i>	<i>Trachystemon orientalis</i>
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon
UV	Ultraviyole

Simgeler

%	Yüzde işareti
°C	Santigrat Derece
<	Küçük işareti
>	Büyük işareti
≥	Büyük veya eşit işareti
β	Beta (Fonksiyonel gruba komşu ikinci konum)
μL	Mikrolitre
μg/mL	Mililitre başına mikrogram
dk	Dakika
g	Gram
g/mL	Mililitre başına gram
g/mol	Mol başına gram
IC₅₀	%50'sini inhibe eden inhibitör konsantrasyonu
Kcal/mol	Mol başına kilokalori
Kg/m²	Metrekare başına kilogram
L	Litre
M	Molar
Ma	Atom kütlesi
mg	Miligram
mg/mL	Mililitre başına miligram
mL	Mililitre
mM	Milimolar
mm	Milimetre
nm	Nanometre
ünite/mL	Mililitre başına unite
μg/mL	Mililitre başına microgram

Formüller

HCL	Hidroklorik asit
Ca²⁺	Kalsiyum

ÖZET

Luteolin-5-O-Glukozit, Litospermik Asit ve β -Sitosterol Bileşiklerinin Pankreatik Lipaz İnhibisyonlarının ve Moleküler Modellemelerinin İncelenmesi

Fenolik bileşiklerin antiinflamatuvar, antidiyabetik ve antioksidan gibi çeşitli biyolojik aktiviteleri, obezite ile doğrudan ilişkilidir. Bu bağlamda, fenolik bileşiklerin obezite tedavisindeki potansiyeli büyük önem taşımaktadır. Bu tez kapsamında Luteolin-5-O-glukozit, Litospermik asit ve β -sitosterol bileşiklerinin pankreatik lipaz inhibisyonları ve moleküler modellemeleri incelenerek farmasötik alanda kullanılabilirliği araştırılmıştır. En yüksek lipaz inhibisyon aktivitesi standart olarak kullanılan orlistat ile karşılaştırıldığında IC_{50} değeri $48.924 \pm 2.10 \mu\text{g/mL}$ olan β -sitosterol bileşiğinde gözlenmiştir. Bileşiklerimiz karşılaştırıldığında lipaz inhibisyon aktivitesi küçükten büyüğe doğru Luteolin 5-O-glukozit < Litospermik asit < β -sitosterol olarak bulunmuştur. Moleküler modelleme çalışmaları sonucunda; β -sitosterol, Luteolin-5-O-glukozit ve Litospermik asit bileşikleri, sırasıyla -10,3, -9,7 ve -9,5 kcal/mol bağlanma serbest enerjileri varlığında, insan lipaz enzimi aktif bölgesine bağlanma afiniteleri yüksek bileşikler olarak belirlenmiştir. Çalışmamız prelinik aşamalara ışık tutarak, eczacılık, kimya ve tıp bilimlerinde obezite tedavisinde yeni bilgi ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunacaktır.

Anahtar Sözcükler: β -sitosterol, Flavonoidler, Lipaz inhibitör aktivite, Litospermik Asit, Luteolin-5-O-glukozit, Obezite

ABSTRACT

Investigation of Pancreatic Lipase Inhibition and Molecular Modeling of Luteolin-5-O-Glucoside, Lithospermic Acid and β -Sitosterol Compounds

Various biological activities of phenolic compounds such as anti-inflammatory, antidiabetic and antioxidant are directly related to obesity. In this context, the potential of phenolic compounds in the treatment of obesity is of great importance. Within the scope of this thesis, pancreatic lipase inhibition and molecular modeling of Luteolin-5-O-glucoside, Lithospermic acid and β -sitosterol compounds were investigated and their usability in the pharmaceutical field was investigated. The highest lipase inhibitory activity was observed in β -sitosterol compound with an IC₅₀ value of 48.924 ± 2.10 μ g/mL when compared to orlistat used as standard. When our compounds were compared, lipase inhibitory activity was found to be Luteolin 5-O-glucoside < Lithospermic acid < β -sitosterol, from smallest to largest. As a result of molecular modeling studies; β -Sitosterol, Luteolin-5-O-glucoside and Lithospermic acid compounds were determined as compounds with high binding affinity to the human lipase enzyme active site in the presence of binding free energies of -10.3, -9.7 and -9.5 kcal/mol, respectively. Our study will contribute to the development of new knowledge and treatment methods in the treatment of obesity in pharmacy, chemistry and medical sciences by shedding light on the preclinical stages.

Keywords: β -sitosterol, Flavonoids, Lipase inhibitor activity, Lithospermic Acid, Luteolin-5-O-glucoside, Obesity.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Obezite, dünya genelinde hızla yayılan, vücuttaki yağ oranının sağlığı tehdit edecek şekilde artması ve ciddi sağlık sorunlarına yol açabilen bir unsurdur. Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre obezite “anormal veya aşırı yağ birikiminin sağlık riskini artırdığı” bir durum olarak belirtilir. Obezite, diyabet, kalp hastalıkları ve bazı kanser türleri gibi birçok sağlık sorununa neden olabilir (1).

Değişen beslenme alışkanlıkları ve işlenmiş gıdaların artan tüketimi nedeniyle obezite ve diyabet günümüzde kronik bir hal almış, tedavi için kullanılan ilaçların yan etkileri ise sağlığı olumsuz yönde etkilemektedir. Gelişmiş ülkelerde, toplumun %40'ı aşırı kilolu olup, %20'si ise obezdir. Bazı ülkelerde, yetişkin nüfusun üçte ikisinden fazlasında kilo fazlası bulunmaktadır. Gelişmiş ülkelerde ise, genetik geçmişin değişmemiş olmasına rağmen obezite oranındaki bu hızlı artış, aşırı enerji alımı ve fiziksel aktivitenin azalmasıyla ilişkilidir. Ayrıca, “tutumlu gen” hipotezinin de bu durumu etkileyen faktörlerden biri olabileceği düşünülmektedir (2).

Hipokrat, “Şişmanlık sadece bir hastalık değil, aynı zamanda başkalarının habercisidir” demiştir ve obezitenin birçok eşlik eden hastalığa yol açan tıbbi bir rahatsızlık olduğunu kabul etmiştir. Bu ilişki, etkilenen bireyler için son derece önemlidir; ancak ilişkili morbidite toplum için ekonomik olarak da zararlıdır. Obeziteye atfedilebilen yıllık ölüm sayısı İngiltere’de yaklaşık 30 000’dir ve obezitenin 2005 yılında sigarayı geride bırakarak hastalık ve erken ölümün başlıca önlenabilir nedeni haline geleceği Amerika Birleşik Devleti’nde ise bu sayı on katına çıkmaktadır (1).

Obezite tedavisinde birçok tedavi yöntemi bulunmaktadır. Obezite tedavisinde uygulanan yöntemlerin amacı, pankreatik lipazın inhibe edilmesini sağlamaktır. Piyasada kullanılan lipaz inhibitörü olan orlistatin tedavi edici etkinliğinin yanısıra karın ağrısı ve spazm, gaz çıkarma, yağlı kıvamda dışkılama, bağırsak kontrolsüzlüğü gibi yan etkileri de gözlenebilmektedir. İlaçların ortaya çıkardığı yan etkilerin azaltılması ve insan sağlığı refahının geliştirilmesi amacıyla doğal ürünlerin bileşiminde bulunan etken maddelerin obezite tedavisinde kullanılabilirliği düşüncesiyle tez şekillendirilmiştir. Bu bağlamda amacımız; Luteolin-5-O-glukozit, litospermik asit ve β -sitosterol bileşiklerinin pankreatik lipaz inhibisyonlarının ve moleküler modellemelerinin incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezitenin Tanımı ve Önemi

Obezite, insan sağlığını bozacak ölçüde vücutta anormal ya da aşırı yağ birikimi olarak ifade edilmektedir. Kas-iskelet sistemi ve kalp-damar hastalıkları, bazı kanser türleri, hipertansiyon ve diyabet gibi hastalıklar yaşam kalitesinin düşmesine ve yüksek ölüm oranlarına yol açan önemli sağlık problemleri arasında yer almaktadır. Obezite ve aşırı kilo sorunu, dünya genelinde bir epidemik boyuta ulaşmıştır. 2030 yılına kadar dünya popülasyonunun %20'sinin obez, %38'inin de aşırı kilolu olacağı öngörülmektedir. Bu artış, sağlık sistemlerini zorlayarak kalp hastalıkları, diyabet ve diğer ciddi sağlık problemleri risklerini yükseltmektedir. Bu nedenle, şişmanlık küresel bir sağlık problemi oluşturacak ve ekonomik kayıplara neden olacaktır (3).

18 yaşındaki erkeklerin vücut ağırlığının yaklaşık %15-18'i, kızların ise yaklaşık %20-25'i yağ dokusundan oluşmaktadır. Zamanla, bu oran yaşla birlikte artış göstermektedir. Kadınların vücut ağırlığının %30'unu, erkeklerin ise %25'ini geçtiğinde şişmanlık meydana gelir (4).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yürütülen “Kardiyovasküler Hastalıkların Belirleyicileri ve Eğilimlerinin İzlenmesi” (MONICA) araştırmasına göre, obezite sıklığı ülkeler ve bölgeler arasında farklılık göstermektedir. Ayrıca, obezite oranlarının kadın ve erkekler arasında aynı seviyede olmadığı da gözlemlenmiştir. Bu bulgular, obezitenin küresel bir sağlık sorunu haline gelmiş olmasının yanı sıra, toplumsal cinsiyet, kültürel ve ekonomik faktörlerin de bu durumu etkileyebileceğini ortaya koymaktadır (5, 6).

Obezitenin oluşumunda, pozitif enerji dengesi oldukça önemlidir. Besinlerle alınan kalorinin harcanan kalorigen fazla olması sonucunda vücutta biriken fazla kalori, yağ dokusuna dönüşür ve depolanır (7, 8). Obezite, yağ dokusunun aşırı artışı ile meydana gelen tedavi edilmediği durumda metabolik yolları olumsuz etkileyen bir hastalıktır. Obezite sadece kişinin kendisini etkilemez, toplumu da etkiler. Obezite yarattığı olumsuz etkileri nedeniyle metabolik, fizyolojik, organik, sistemik, estetik, hormonal, sosyal ve psikolojik sorunlara yol açabilen bir halk sağlığı sorunudur (9).

Obezite, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, Tip 2 diyabet ve bazı kanser türlerinin gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Aşırı vücut ağırlığı, metabolizmayı olumsuz etkileyerek insülin direncine yol açabilir, kalp ve damar sağlığını bozar, kan

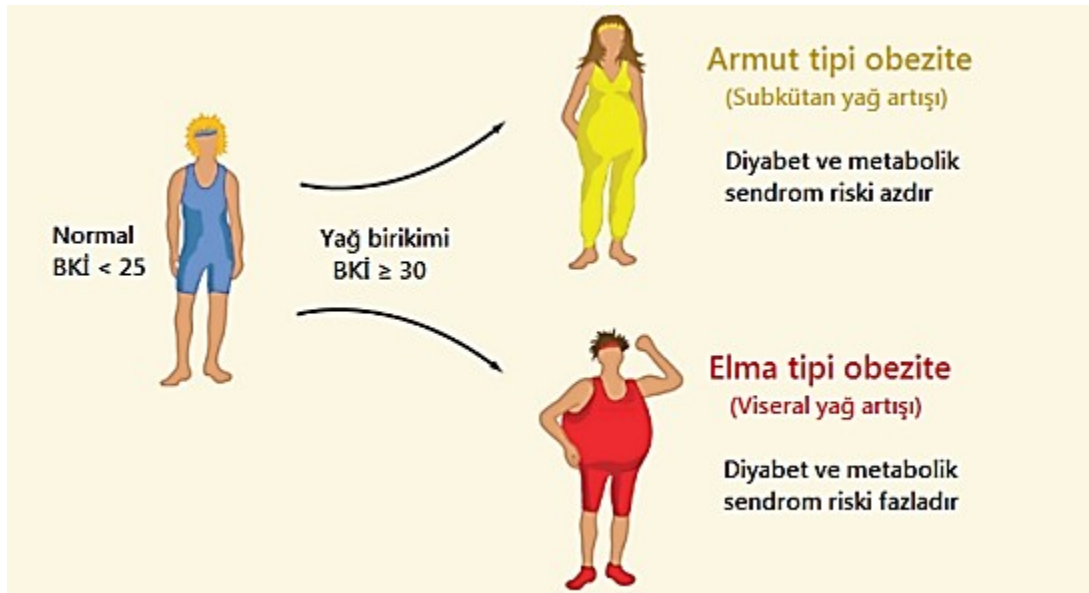
basıncını yükseltir ve vücuttaki iltihaplanma süreçlerini artırabilir. Bu da, bu hastalıkların ortaya çıkma olasılığını önemli ölçüde artırır (10, 11).

2.2. Obezitenin Sınıflandırılması

DSÖ, Beden Kitle İndeksi'ne (BKİ) göre obezitenin sınıflandırılmasını önermektedir. BKİ, bize vücuttaki yağ dağılımı hakkında bilgi vermemektedir. Ancak bu parametre vücut ağırlığının kilogram cinsinden değerinin, boy uzunluğunun metre cinsinden karesine (kg/m^2) bölünmesiyle elde edilebilir (7, 12). DSÖ'ye göre uluslararası obezitenin sınıflandırılması Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. DSÖ'ye göre uluslararası obezite sınıflandırması (DSÖ'dan, 13)

BKİ	Değerler
Zayıf	<18.50
Normal	18.50-24.99
Hafif şişman	25.00-29.00
Obez	≥ 30.00



Şekil 1. Obezitenin sınıflandırması (Gesta'dan, 14).

Obezite, vücutta farklı bölgelerde yağ birikimine bağlı olarak çeşitli kategorilere ayrılabilir.

2.2.1. Yağ Dokusunun Dağılımı ve Anatomik Özellikleri

2.2.1.1. Hiperselüler Obezite

Yağ hücre sayısındaki bir artış, genellikle adipoz doku hiperplazisi olarak bilinir ve çocukluk çağında ortaya çıkar. Bu durum, genetik, çevresel ve beslenme faktörlerine bağlı olarak çocukluk döneminde yağ hücrelerinin sayısının artmasına yol açar (15).

2.2.1.2. Hipertrofik Obezite

Bu durum, adipoz doku hipertrofisi olarak bilinir ve yağ hücrelerinin büyümesi ve içerdiği lipid miktarının artışıyla ilişkilidir. Yağ hücrelerinin büyümesi, vücudun yağ depolama kapasitesini artırır. Bu tür obezite, genellikle ergenlik dönemi ve gebelik sırasında daha yaygın olarak görülür. Ergenlikte, hormonal değişiklikler nedeniyle yağ dokusunun artışı olabilirken, gebelikte de vücut, fetüsü beslemek için ekstra yağ depolayarak bu tür bir artışı tetikleyebilir. Bu dönemde oluşan yağ hücrelerinin büyümesi, genellikle geçici olsa da, bazı kadınlar için uzun vadeli obezite riskini artırabilir (15, 16).

2.2.2. Yağ Birikimi Tipine Göre Obezite

- a. Ovoid tip obezite, vücutta aşırı yağ birikimi ve genel vücut ağırlığında belirgin bir artışla karakterizedir. Bu tür obezitede, yağ kütlesi vücutta belirli bir bölgeye orantılı şekilde birikir. Genellikle, yağlar karın bölgesinde, basenlerde ve kalçalarda yoğunlaşır, bu da vücuda “oval” bir şekil kazandırır. Ovoid tip obezite, daha çok kadınlarda görülür ve bu tür yağ birikimi, genetik faktörler, hormonal değişiklikler ve yaşam tarzı gibi faktörlerden etkilenebilir.
- b. Android tip (elma biçimli) obezite, özellikle üst karın ve bel bölgesinde yağ kütlesinin birikmesiyle karakterizedir. Bu tür obezite, genellikle erkeklerde daha yaygın olmakla birlikte, kadınlarda da menopoz sonrası hormonal değişikliklerle birlikte görülebilir. Vücutta “elma şekli” olarak tanımlanan bu yağ dağılımı, karın bölgesindeki visceral yağ oranının yüksek olduğunu gösterir. Visceral yağ, iç organların etrafında biriken yağdır ve bu tür yağ birikimi, sağlık açısından daha tehlikeli kabul edilir.
- c. Jenoid tip (armut biçimli) obezite, yağın özellikle kalça, basen ve uyluk bölgelerinde birikmesiyle karakterizedir. Bu tür obezitede, visceral yağın karın bölgesinde yoğunlaşmasının aksine, yağ daha çok alt vücutta toplanır. Armut biçimli obezite, genellikle kadınlarda daha yaygındır ve bu yağ birikimi,

vücudun alt kısmındaki yağ depolama kapasitesinin artması ile ilgilidir. Ancak, visseral yağ (iç organların etrafında biriken yağ) artışı, jenoid tip obeziteyle de ilişkilidir, ancak bu yağın yerleşimi farklıdır. Visseral yağ dokusunun artışı, glukoz duyarlılığı (insülin hassasiyeti), hiperlipidemi (kan yağ düzeylerinin yüksekliği) ve hipertansiyon (yüksek tansiyon) gibi sağlık sorunlarıyla güçlü bir şekilde bağlantılıdır (17, 18).

2.2.3. Başlangıç Yaşına Göre Obezite

- a. Çocukluk döneminde başlayan şişmanlık.
- b. Yetişkinlikte ortaya çıkan şişmanlık (15).

2.2.4. Etiyolojik Obezite

- a. Basit (eksojen şişmanlık),
- b. Sekonder (endojen şişmanlık),
- c. Genetik sendromlarla birlikte olan obezite (8, 15)

2.3. Etiyoloji ve Patogenez

Şişmanlık, vücutta harcanan enerji ile vücuda alınan enerji arasındaki dengenin bozulmasıyla ortaya çıkar. Fazla kalori alımı ile birlikte bu kalorilerin yeterince yakılmaması, zaman içinde vücutta aşırı kilo birikimine neden olur ve obeziteye yol açar. Bu dengesizlik, uzun vadede sağlık sorunlarına yol açabilir ve kişinin yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Genetik, çevresel, sosyokültürel ve davranışsal faktörler ise obeziteyle ilişkili olan önemli etmenlerdir. Karın bölgesindeki yağ birikiminin hormonlardan kaynaklandığı vurgulanmıştır. Karın bölgesinde yağ birikiminde, fiziksel aktivitenin ve genetik faktörlerin önemli bir etkisi olduğu belirtilmektedir. Apo B100 geni polimorfizmine sahip bireylerin karın bölgelerinde daha fazla yağ birikimi gözlemlenmektedir. Bu durum, genetik yatkınlık ve yaşam tarzının yağ dağılımı üzerinde belirleyici bir rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca, erkeklerde fiziksel aktivitenin artmasıyla karın bölgesindeki yağlanma azalmakta olduğu belirtilmektedir (19).

2.3.1. Hipotalamus-Gastrointestinal Sistem-Adiposit Aksı

Nöropeptit Y-kolesistokin-leptin aksı, hipotalamusun arkuat, ventromediyal ve paraventriküler nükleusları, yeme davranışını düzenleyen bazı peptitlerin salgılandığı önemli bölgelerdir. Bu peptitler, açlık ve doyumluk hissini kontrol ederek, enerji dengesinin sağlanmasında önemli rol oynar. Nöropeptit Y (NPY) 36 aminoasitli bir

peptittir ve arkuat nükleusda sentez edilmektedir. Sempatik aktiviteyi azaltır ve parasempatik aktiviteyi artırır. İştahı uyarak yemek yemeyi başlatır. Serotonin ise yemek yemeyi inhibe eder ve enerji tüketimini artırır. İştahı artıran faktörler arasında adrenalin ve noradrenalin (alfa adrenerjik etki), aldosteron, galanin, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH), insülin, opioidler, dinorfin, “agouti ilişkili peptid” (AGRP) ve oreksin A ile B bulunur. Öte yandan, iştahı baskılayan faktörler arasında ise TRH (Tirotropin salgılatıcı hormon), kalsitonin, enterostatin, somatostatin, dopamin, ürokortin, vazopressin, anorektin, nörotensin, “kokain-amfetamin düzenlenen transcript” (CART), MSH (Melanosit-stimüle edici hormon), oksitosin, CRH (Kortikotropin serbestleştirici hormon) ve bombesin yer alır (19).

2.3.2. Enerji Tüketimi

İnsanlar enerji tüketimini üç farklı şekilde gerçekleştirirler: Bazal metabolizma hızı, vücudun toplam enerji harcamasının %65-75’ini oluştururken gıdaların termik etkisi ise %15’ini ve fiziksel egzersiz de %8-15’ini oluşturur (19).

Bazal metabolizma hızı, uyku sırasında ve uyanırken harcanan enerji miktarlarının birleşimiyle oluşur. Bu, sabah uyandıktan sonra yataktan kalkmadan önce vücudun harcadığı enerjiyi de içerir (19).

Üçüncü enerji tüketim yolu egzersizdir. Spontan fiziksel aktivite ve istemli fiziksel aktiviteden oluşur (19).

2.4. Obezitede Kalıtımın Rolü

Washington Carnegie Enstitüsü tarafından 1923’te yayınlanan bir raporda kalıtımın insan vücut kütleindeki ve boydaki rolüne değinilmiştir. Bulgular arasında normal kilolu ebeveynlerin bazen obez yetişkin çocuklara, obez ebeveynlerin de normal kilolu yetişkin çocuklara sahip olabileceği de yer almaktadır. Obezite hakkında gün geçtikçe daha fazla literatür bilgisine sahip olunsu da hala açıklanması gereken çok fazla konu bulunmaktadır (20).

2.5. Türkiye’deki Durum

Obezite hem dünyada hem de Türkiye’de giderek artan halk sağlığı sorunlarından biridir. DSÖ’nün açıkladığı veriler, kronik solunum yolu hastalıkları, diyabet, inme, kalp hastalığı ve kanser gibi kronik hastalıkların dünyada tüm ölümlerin %60’ından sorumlu olduğunu belirtmiştir. Obezite de kronik bir hastalıktır. Türkiye’de yaklaşık olarak

22 milyon erişkin bir veya daha fazla kronik hastalıkla başa çıkmaktadır. Obezite, kronik hastalıklar için çok önemli bir risk faktörüdür ve mortaliteyi artıran nedenler arasında gelmektedir (21).

Türkiye’de obezite prevalansı üzerine yapılan çalışmalar, çarpıcı sonuçlar ortaya koymuştur. Bu araştırmalar, obezite oranlarının giderek arttığını ve bu durumun toplum sağlığı üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermektedir (22). Bu araştırmalar, 30 yaş üzeri Türk erkek bireylerin %25.2’sinde ve kadın bireylerin neredeyse yarısında (%44.2) obezite bulunduğunu göstermektedir. Yapılan bir çalışmada yaşlı (50 yaş ve üzeri) grup ve orta yaşlı (31-49 yaş) grup incelenerek birbiriyle karşılaştırılmıştır. Obezite prevalansının erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermediği (%24.8 ve %25.7), ancak kadınlarda ise istatistiksel olarak önemli düzeyde arttığı (%38 ve %50.2) gözlemlenmiştir. Obezite prevalansı zamana bağlı olarak artmıştır; 1990 yılı incelendiğinde benzer yaş grubundaki erkeklerde oran %12.5 iken, şu anda iki katına çıkarak daha yüksek bir seviyeye ulaşmıştır (22). Obezite prevalansı elli yaş ve üzeri kadınlar için incelendiğinde, başlangıçta %40’ın altında iken, zamanla yaklaşık %50’ye kadar artmıştır.

Türk erkeklerinin %22.6’sı ve kadınların %61’i, bel çevresi ölçümüne göre (kadınlarda >88 cm, erkeklerde >102 cm) obeziteye sahiptir. Ortak görüş kriterlerine göre, abdominal obezite, özellikle orta yaşlı ve üzerindeki bireylerde yaygın bir durum olarak öne çıkmaktadır. İstatistiklere göre, Türkiye’deki erkeklerde bu durumun görülme sıklığı, kadınlara göre daha yüksek seviyelerdedir. Abdominal obezitenin, sağlık üzerinde önemli etkileri olduğundan, kişinin yaşam tarzını ve beslenme alışkanlıklarını gözden geçirmesi önemlidir (22).

Türkiye’deki yetişkinler arasında bel çevresi kriterleri kullanılarak yapılan tahminlere göre, abdominal obezitenin toplamda 10.5 milyon yetişkinde olduğu düşünülmektedir. Bu kişilerin 2.8 milyonu erkek, 7.6 milyonu ise kadındır. Bu sayılar, belirli bir yaş ve cinsiyet grubunda abdominal obezitenin yaygınlığını göstermektedir. Bel kalça oranı (BKO) sınırları tartışmalı olsa da, erkekler için 0.95 ve kadınlar için 0.85 değerleri sıkça referans alınan sınırlar olarak kabul edilmektedir. Bu ölçütlere göre, kadınların %60.7’si ve Türk erkeklerin ise %47’si abdominal obeziteye sahiptir. Elli yaş ve üzeri bireylerde ise bu oranlar daha da artmaktadır (22).

2.6. Dünyadaki Durum

Dünya genelinde her yıl en az 2.8 milyon yetişkinin, obezite veya aşırı kilonun yol açtığı sağlık sorunları nedeniyle hayatını kaybettiği bilinmektedir (23). Küresel çapta obezite, önemli bir halk sağlığı sorunu olarak öne çıkmaktadır. DSÖ, dünya genelinde 400 milyondan fazla obezin ve yaklaşık olarak 1.6 milyar kilolu bireyin olduğunu tahmin etmektedir. 2015 yılı itibarıyla ise bu sayının yaklaşık olarak 700 milyon obez ve 2.5 milyar kilolu kişiye ulaşması beklenmektedir. Bu artış, obezitenin sağlık üzerindeki olumsuz etkilerini ve buna bağlı hastalıkların küresel sağlık maliyetlerini ciddi şekilde artırmaktadır (24). Prevalansın tüm dünyada yükseldiği ve pandemi boyutlarına ulaştığı ifade edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde obezite prevalansı, kadınlarda %25, erkeklerde ise %20 olarak saptanırken; Kanada'da bu oran, kadınlarda %14, erkeklerde ise %13 olarak belirlenmiştir. Avrupa'da ise obezite yaygınlık oranı, kadınlarda %22, erkeklerde ise %15 olarak tespit edilmiştir. 1960-1991 yılları arasında Amerika'da obezite prevalansı, erkeklerde %10'dan %20'ye, kadınlarda ise %15'ten %25'e yükselmiştir. TEKHARF çalışmasında ülkemizde şişmanlık prevalansı erkeklerde % 9 ve kadınlarda % 29 olarak bulunmuştur (19).

2.7. Tedavi

Obezite tedavisinde asıl amaç, yeterli bir vücut ağırlığı kaybının hedeflenmesi, bireye yeterli ve dengeli beslenme alışkanlığının kazandırılması, yaşam kalitesinin yükseltilmesi, obezite ile ilişkili mortalite ve morbidite riskinin azaltılmasıdır (25).

Obezite tedavisi için kullanılan başlıca yöntemleri aşağıdaki gibi sıralayabiliriz (26):

1. Tıbbi beslenme (diyet) tedavisi,
2. Egzersiz tedavisi,
3. Davranışsal değişim terapisi,
4. İlaç tedavisi,
5. Cerrahi tedavisi.

Obezite tedavisi, hekim, diyetisyen, fizyoterapist ve psikologtan meydana gelen sağlık çalışanları tarafından yönetilmelidir.

2.7.1. Tıbbi Beslenme (Diyet) Tedavisi

Obezite tedavisinde diyetin hedefi, belirlenen vücut ağırlığı ve beden kitle indeksi (BKİ) değerlerine ulaşmak, bireyin besin gereksinimlerini dengeli bir şekilde karşılamak, yanlış beslenme alışkanlıklarını düzeltmek için davranış değişikliği sağlamak ve hedef kiloyu koruyarak yeniden kilo alımını önlemektir (27).

Çoğunlukla, düşük kalorili diyetteki enerji alımının yaklaşık olarak %55-%60'ı karbohidratlardan, %30 veya daha azı yağlardan, %12-18'i ise proteinlerden gelmesi beklenmektedir. Bu oranlar, dengeli bir beslenme sağlamak ve kilo kaybını desteklemek için önerilen makro besin ögeleri dağılımını temsil etmektedir. Yüksek posa içeren ve düşük glisemik yükü olan besinleri seçmek, kilo kontrolüne yardımcı olur ve serum lipit profilini iyileştirir. Bu tür besinler, sindirim sistemini düzenleyerek tokluk hissini artırır ve kan şekerinin dengelenmesine katkı sağlar, aynı zamanda kolesterol seviyelerinin iyileşmesine yardımcı olur (28, 29).

Obezite tedavisinde, yüksek karbonhidrat, düşük lif ve yüksek yağlı gibi bazı gıdaların sınırlandırılarak verilen düşük kalorili diyetler güvenilir yöntemler olarak belirtilebilir. Öğün sayısı sık sık ve az az olarak 4-6 öğün şeklinde önerilir.

2.7.2. Fiziksel Aktivite Tedavisi

Obezite, dünya genelinde bir epidemik haline gelmiş ve hızla yayılmaya devam etmektedir. Bu nedenle, obezite ve diğer türlerinin önlenmesinde egzersiz ve fiziksel aktivitenin kritik rolü vurgulanmaktadır. Düzenli fiziksel aktivite, sadece enerji dengesini sağlamaz, aynı zamanda obeziteye bağlı ölüm hızlarını da düşürür (30).

Alışkanlık haline gelen fiziksel aktivite, obezite tedavisinde hem hastanın kilo vermesine hem de kilo korumasına önemli faydalar sağlar. Düzenli egzersiz, enerji harcamasını artırarak yağ kaybını teşvik eder, aynı zamanda metabolizmayı hızlandırır ve kas kütlesini koruyarak uzun vadeli kilo kontrolüne yardımcı olur. Maksimum kalp hızının yaklaşık %60-70'ine ulaşan bir egzersiz programı, kardiyovasküler sağlığı iyileştirmek ve genel fitness seviyesini artırmak için etkili bir yöntemdir. Bu tür egzersizlerin, haftada 2-3 defa 45-60 dakika süre ile veya haftada 4-5 defa 20-30 dakika süre ile yapılması önerilmektedir. Bu yoğunlukta yapılan egzersiz, kalp sağlığını güçlendirir, yağ yakımını destekler ve dayanıklılığı artırır. Özellikle kardiyo egzersizleri, uzun vadede kalp-damar

hastalıkların ve diyabet gibi metabolik hastalıkların riskini minimuma indirmeye yardımcı olabilir (19).

Egzersiz tedavisinin temel prensipleri şu şekilde sıralanabilir (31):

- a. Egzersizin Türü: Düzenli yürüyüş, günlük yaşam. Düzenli yürüyüş, kalori yakımını artırır, kardiyovasküler sağlığı destekler ve kas-iskelet sistemi üzerinde olumlu etkiler yapar. Ayrıca, yürüyüş, stresin azalmasına ve genel ruh halinin iyileşmesine de yardımcı olabilir.
- b. Egzersizin Sıklığı: Her gün veya haftada birkaç kez.
- c. Egzersizin Süresi: Günde 1 kez, 40-60 dakika.
- d. Egzersizin Şiddeti: Hedef kalp atım hızında aktivitelerde artış sağlamak için, düzenli ve programlı bir şekilde yapılabilen tüm kuvvet ve esneklik egzersizleri, haftada en az 5 gün ve günde 2 kez, 20-30 dakika süreyle uygulanmalıdır. Bu egzersizlerin şiddeti, maksimum oksijen tüketiminin %50-70 arasında olmalıdır. Bu tür bir egzersiz programı, kardiyovasküler sağlığı iyileştirmek ve genel fiziksel kapasiteyi artırmak için etkilidir.

2.7.3. Davranış Değişim Terapisi

Davranış değişikliği tedavisi, vücut ağırlığının kontrol edilmesi için, kilo alımına neden olan olumsuz fiziksel aktivite ve beslenme alışkanlıklarını değiştirmeyi hedefleyen, olumlu davranışları pekiştirerek kalıcı bir yaşam şekli olarak benimsemeyi hedefleyen bir tedavi yöntemidir. Davranışsal değişim terapisi adımları (32):

- a. Kendi kendini değerlendirme: Birey, yeme alışkanlıklarını ve fiziksel aktivite düzeyini gözden geçirerek davranışlarını değerlendirebilir.
- b. Uyarı kontrolü: Kişi, aşırı yemek yeme isteği uyandıran ortam ve durumları tanıyarak, bu uyarılardan kaçınmak veya onlara karşı daha sağlıklı tepkiler geliştirmek için stratejiler uygular.
- c. Alternatif davranış geliştirme: Olumsuz davranışları, daha sağlıklı alışkanlıklarla değiştirme sürecidir, örneğin atıştırma yerine sağlıklı atıştırmalıklar tercih etmek.
- d. Pekiştirme ve kendi kendini ödüllendirme: Başarılar ödüllendirilir; örneğin, belirli bir kilo kaybı hedefine ulaşıldığında, birey kendini sevdiği bir aktiviteyle ödüllendirir.

- e. Bilişsel yeniden yapılandırma: Olumsuz düşünce ve inançları, daha sağlıklı ve gerçekçi düşüncelerle değiştirme sürecidir.
- f. Sosyal destek: Aile, arkadaşlar veya destek gruplarından alınan moral ve pratik destek, davranış değişikliği sürecini güçlendirir.

Davranış tedavisinin, on kişilik gruplar halinde haftada 1-2 saat süreyle ve 12-20 hafta şeklinde uygulanması önerilmektedir. Bu tedavinin temel hedefi, gıda alımını azaltmak ve fiziksel aktiviteyi artırmaktır. Bu yaklaşım, sağlıklı alışkanlıkların geliştirilmesi ve sürdürülebilir davranış değişikliklerinin sağlanmasında etkili olabilir.

2.7.4. İlaç Tedavisi

Obezitenin farmakolojik tedavisi, genellikle belirli kriterlere sahip hastalara uygulanır. Bu tedavi, hastanın BKİ 27 ile 30 kg/m² arasında olması ve obeziteye bağlı risk faktörlerinin veya komplikasyonların bulunması durumunda tercih edilir. Ayrıca, hastanın sağlıklı beslenme ve egzersizi içeren davranış tedavilerine yeterli yanıt vermemesi de farmakolojik tedaviye başlama koşuludur (33, 34). Piyasada bulunan birçok farklı etki mekanizmasına sahip antiobezite ilacı yan etkilerinden dolayı uzun süreli kullanılamamıştır (35). Psikiyatrik hastalıklarda ve obezite tedavisinde kullanılan ve hızlı kilo verilmesini sağlayan amfetamin ve türevi ilaçlar bağımlılık, inme ve miyokard enfarktüsü gibi yan etkilerinden dolayı piyasadan çekilmiştir (36). Obezite tedavisinde kullanılan fenfluramin ve fentermin 1997 yılında ABD’nde kardiyak valvülopatiye neden olduğunun gözlemlenmesi sonucu piyasadan kaldırılmıştır. Obezite tedavisi için kullanılan dinitrofenol; katarakt ve nöropatiye, aminoreks; primer pulmoner hipertansiyona, tiroid hormonu; hipertiroidizme yol açtığı belirlenmesi sonucunda bu ilaçların klinikte kullanımı sona erdirilmiştir (35, 36).

İdeal bir antiobezite ilacı şu özellikleri taşımalıdır (37):

- Dozla ilişkili olarak kilo kaybına neden olmalı,
- Ulaşılan hedef kilonun sürekliliğini sağlamalı,
- Kronik kullanımı güvenilir olmalı,
- Bağımlılık yapmamalı,
- Tolerans gelişimi gözlenmemelidir.

Obezite tedavisi için kullanılan ilaçlar Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar (Gülcan'dan, 38)

Orlistat (Xenical, Alli)	Orlistat, bağırsakta yağ emilimini engelleyerek çalışır. Bu ilaç, yağların vücuda emilmesini %30 oranında azaltır ve fazla yağın dışkı ile atılmasını sağlar. Yan etkileri arasında sindirim problemleri (örneğin gaz, şişkinlik) yer alabilir.
Sibutramin (Reductil, Zelim)	Sibutramin, obezite tedavisinde kullanılan bir ilaçtır ve genellikle iştahı baskılayarak kilo kaybına yardımcı olur. Reductil ve Zelim, sibutramin içeren ilaçların ticari isimleridir. Bu ilaç, genellikle günde bir kez olacak şekilde 5 mg ile 15 mg doz aralığında kullanılır.
Dietilpropion (Tenuate)	Dietilpropion, kilo kaybı tedavisinde kullanılan bir ilaçtır ve genellikle iştah kesici (anorektik) özelliklere sahiptir. Tenuate, dietilpropion içeren ticari bir markadır ve genellikle günde üç kez 25 mg dozda kullanılır (3x1).
Fentermin (Adipex)	Fentermin, iştah kesici (anorektik) özelliklere sahip bir ilaçtır ve genellikle obezite tedavisinde kullanılır. Fentermin, genellikle günde bir kez 15 mg ile 37.5 mg arasında doz aralığında kullanılır. Bu ilaç kısa vadeli kullanım için önerilir, genellikle 3-6 hafta süreyle kullanılır.
Benzfetamin (Didrex)	Benzfetamin, iştah kesici (anorektik) özelliklere sahip bir ilaçtır ve genellikle obezite tedavisinde kullanılır. Benzfetamin, merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olarak iştahı baskılar ve böylece kilo kaybını teşvik eder. Benzfetamin genellikle günde üç kez 25 mg ile 50 mg arasında bir dozda (3x1) kullanılır.
Fendimetrazin (Bontril)	Fendimetrazin, iştah kesici (anorektik) özelliklere sahip bir ilaçtır ve obezite tedavisinde kullanılır. Fendimetrazin, merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olarak iştahı baskılar ve kilo kaybına yardımcı olur. Fendimetrazin genellikle günde üç kez (3x1) 17.5 mg ile 70 mg arasında bir dozda kullanılır.
Diğer	Sentralin, Efedrin, Fluoksetin, Fenilpronolamin, Mazindol, Tiroid Hormonları, Bupropion, Akarboz, Metformin, Topiramatin, Venflaksin, Hidroksisitat, Kafein, Dihidroepiandrosteron, B3 Reseptör Agonistleri, Testoteron ve Dihidrotestosteron.

Bu ilaçlar arasında en yaygın olarak kullanılanlar, santral sinir sistemi üzerinde serotoninerjik ve adrenerjik etkilerle iştahı baskılayan sibutramin ve lipaz enzimini inhibe ederek yağ emilimini engelleyen orlistattır. Obezitenin tedavisinde günümüzde kullanılan ilaçların sayısı ve etkinliği oldukça sınırlıdır. Obezite tedavisinde FDA onaylı gastrointestinal lipaz inhibitörü ilaçlar, serotonin agonistleri sempatomimetik ilaçlar ve kombine ilaçlar kullanılmaktadır. Uykusuzluk, kalp hızında artış, kusma, anksiyete, huzursuzluk, baş dönmesi, baş ağrısı, tat duyusunda farklılaşma, ağız kuruluğu, diyare, titreme, kabızlık bu ilaçlarda görülebilen yan etkilerdir (39).

Obezite tedavisindeki bu durum, obezitenin tedavi için doğal kaynaklı ya da sentez bileşiklerin önemini artırmaktadır. Doğal kaynaklı ürünler, enerji tüketimini artırmak, lipid absorpsiyonunu azaltmak, lipojenezi inhibe etmek ve adipositlerin farklılaşmasını ve çoğalmasını engellemek gibi birbirleriyle ilişkili mekanizmalarla antiobezite etkisi gösterdiği bilinmektedir. Obezite tedavisinde daha etkili ve güvenli ilaçların

geliştirilmesinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülen doğal kaynaklı ürünlerin kullanımıyla ilgili yapılan çalışmalar hızla artmakta, ancak bu ürünlerin etkinliği henüz istenen düzeye ulaşmamıştır (40, 41).

2.7.5. Cerrahi Tedavi

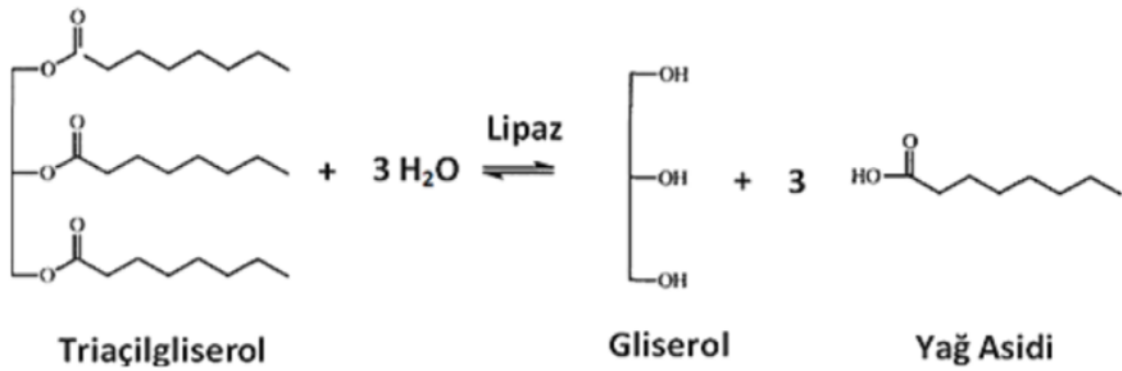
Obezitede cerrahi tedavi, temel olarak iki ana yaklaşımdan oluşur. Bariyatrik cerrahi, besinlerle alınan enerjiyi sınırlamayı amaçlar ve bunun için besinlerin gastrointestinal sistemde emilimini azaltan çeşitli yöntemler kullanılır. Bu yöntemler arasında bypass, gastropласти, gastrik bantlama ve gastrik balon gibi prosedürler yer alır. BKİ >40 olan ve diğer tedavilere yanıt vermeyen seçilmiş hastalarda, bariyatrik cerrahi bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilir. Bariyatrik cerrahi kararı, endokrinolog, obezite cerrahisi uzmanı, psikiyatrist, gastroenterolog ve kardiyolog gibi çeşitli uzmanlardan oluşan bir ekip tarafından verilmelidir. Bu multidisipliner yaklaşım, hastanın genel sağlık durumu ve cerrahinin uygunluğu konusunda daha kapsamlı bir değerlendirme yapılmasını sağlar. Rekonstrüktif cerrahinin amacı ise, vücudun belirli bölgelerinde biriken fazla yağ dokularının uzaklaştırılmasıdır. Bu tür cerrahiler, genellikle estetik amaçlarla veya fonksiyonel iyileşme sağlamak için uygulanır. Rekonstrüktif cerrahide, hasta obezite tedavisi için gerekli koşulları yerine getirmez ise, yağ birikimi yeniden gerçekleşebilir. Bariyatrik cerrahi veya diğer obezite tedavi yöntemlerinin başarılı olabilmesi için, hastanın sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz ve yaşam tarzı değişikliklerini sürdürebilmesi önemlidir (42).

Obez hastalarda, obezite gelişiminde etkin rol oynayan doğru enerji dengesinin oluşturulması (alınan enerji < harcanan enerji), genetik, nöroendokrin ve hormonal etkenlerin tespit edilmesi obezite tedavisinin ilk basamağını oluşturmaktadır (43, 44). Obezite tedavisinde ilk altı aylık dönem diliminde vücut ağırlığının %10 azaltılması, obezitenin yol açacağı sağlık sorunlarının bir kısmının engellenmesini sağlamaktadır. Obez hastalarda hedeflenen kilo verilmesi ve ideal kilonun korunması, uzun süreli davranış değişikliğine, fiziksel aktivitenin artırılmasına, dengeli ve sağlıklı beslenmeye bağlıdır. Bu sebeptendir ki kronik bir hastalık olarak nitelendirilen obezite tedavi edilirken, sağlıklı beslenme tedavisi, davranış tedavisi, egzersiz, cerrahi tedavi ve farmakolojik tedavi gibi birçok tedavi yöntemleri ya tek başına ya da kombine olarak uygulanmaktadır (23, 25).

Yaşam tarzı değişiklikleri uygulandıktan üç ila altı ay sonra, obez bireyler %10'dan az kilo kaybı gerçekleştirmişse ve BKİ 30 kg/m²'nin üzerinde ise, farmakolojik tedavi düşünülmesi gerekebilir (45).

2.8. Lipazlar

Lipazların lipit metabolizmasında önemli görevleri bulunmaktadır. Lipazlar, yağların hidrolizini katalizleyen enzimlerdir. Günlük beslenmede bulunan 50-120 g lipitin %95'ten fazlası trigliseritlerden oluşmaktadır. Triaçilgliserolü hidroliz eden enzimler lipazlardır ve bu enzimlerin fonksiyonu olan hidroliz reaksiyonu Şekil 2'de görülmektedir.



Şekil 2. Bir triaçilgliseolün, gliserol ve yağ asitlerine hidroliz edilmesi (Reyhan'dan, 46)

2.8.1. Pankreatik Lipazlar

Pankreatik lipaz, pankreas tarafından salgılanan ve triaçilgliserollerin (yağların) sindirimini katalizleyen bir enzimdir (Şekil 3). Triaçilgliseroller ve monoaçilgliserollerin yağ asidi ile hidrolizinde rol oynar. Obeziteye karşı pankreatik lipaz inhibitörlerinden faydalanılmaktadır. Antiobezite etkisi nedeniyle geliştirilen birçok ilaç; yol açtığı anksiyete, intihar eğilimi, hipertansiyon ve çeşitli kardiyovasküler yan etkileri sebebiyle piyasadan çekilmesine karşın pankreatik lipaz inhibitörleri, günümüzde en sık kullanılan, uzun süreli FDA onaylı, sınırlı sayıda antiobezite etkili ilaç sınıfındandır (47, 48). Pankreatik lipaz inhibisyonu, küresel sağlık problem olan obezite tedavisinde geçerliliğini koruyan tedavi yaklaşımlarından biridir. Orlistat gibi pankreatik lipaz inhibitörleri, vücudun trigliseritleri sindirmesini engelleyerek yağ alımını azaltır.

Bu enzim, ince bağırsakta, özellikle duodenumda aktif hale gelir ve diyetle alınan yağların parçalanarak daha küçük yağ asitleri ve monogliseritlere dönüşmesini sağlar. Bu,

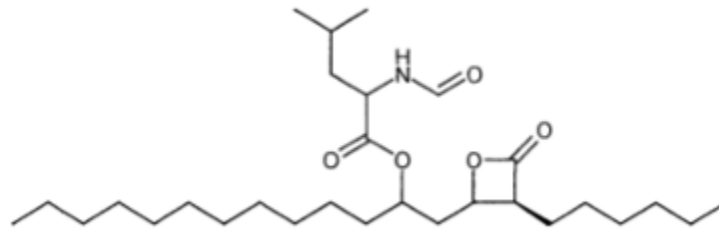
yağların emilimini kolaylaştırarak, vücuda enerji sağlar ve yağların sindirilebilmesi için gereklidir. Pankreatik lipazın düzgün çalışmaması, yağların düzgün bir şekilde sindirilmemesine ve emilim bozukluklarına yol açabilir. Özellikle trigliseritlerin parçalanması için önemlidir. Lipazın eksikliği veya yetersizliği durumunda, yağların sindirimi etkilenmekte, yağlı dışkı, kilo kaybı ve besin emiliminde bozulmalar gibi sorunlar ortaya çıkmaktadır. Bu durumlar pankreatik enzim yetmezliği olarak adlandırılır ve tedavi edilmesi gerekebilir.



Şekil 3. Pankreatik lipaz ve inhibitör kompleksi moleküllerinin incelenmesi (Egloff'tan, 49)

Pankreatik lipazın inhibe edilmesi, obezite tedavisinin temel amaçlarından biri olan yağ emilimini engelleyerek enerji alımını azaltır (50). Bu nedenle, pankreatik lipaz inhibisyonu antiobezite tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır (50).

Fazla kilolu bireylerin tedavisinde orlistat sıklıkla kullanılmaktadır (Şekil 4). Orlistat, pankreatik lipaz enzimini inhibe ederek yağ sindirimini azaltır.



Şekil 4. Orlistatın formülü (Clapham'dan, 51)

Yapılan bir çalışmada, 4 yıl süre ile 3304 hastanın takip edilmesi sonucunda, orlistat kullanımı ve yaşam tarzı değişikliklerinin birlikte uygulanmasının, yalnızca yaşam tarzı değişikliği ve plasebo tedavisi ile karşılaştırıldığında, Tip 2 diyabet gelişme riskini belirgin şekilde azalttığı gözlemlenmiştir (52).

Orlistat, yağlı dışkı, daha fazla defekasyon, yağlı lekelenme, artan dışkılama sıklığı, gaz çıkarma, ani dışkılama gereksinimi ve sulu dışkı gibi yan etkilere neden olabilir. Bu etkiler, yağın emilmeden gaita yoluyla atılmasını sağlamasından kaynaklanır (47, 53).

Orlistat, Food and Drug Administration ve European Medicines Agency tarafından onaylanan tek reçetesiz kilo verme ilacıdır ve ticari olarak satılmaktadır. Ana işlevi diyetteki yağı sindirmek olan mide ve pankreas lipaz enzimlerinin etkili, seçici bir inhibitör olduğu bildirilmiştir (47).

2.9. Sekonder Metabolitlerin Obezitedeki Rolü

Bitkiler, doğanın en temel yapı taşlarından biri olup, birçok bileşiği üretme kapasitesine sahip canlılardır. Bu bileşiklerin çoğu fenolik bileşikler olup, genellikle aromatik özellik gösterirler. Fenolik bileşikler, bitkilerin savunma mekanizmalarında önemli bir rol oynar ve bitkilerin renk, tat, koku gibi özelliklerini belirler. Bitkiler alemi içinde, 8000'den fazla farklı fenolik yapının tanımlandığı bilinmektedir. Bu bileşiklerin çoğu, bitkilerin çevresel streslere karşı korunmasına yardımcı olur ve aynı zamanda sağlık için faydalı olan antioksidan özelliklere de sahiptir (54, 55).

Polifenoller, lipaz, proteaz ve glikozidaz enzimlerini inhibe ederek kalori alımını, obeziteyi ve kan glukoz kontrolünü iyileştirebilir. Bu enzimler, lipid ve nişasta sindiriminde rol oynar (56). Prosiyanidinler gibi fenolik bileşiklerin, lipoprotein lipaz, pankreatik lipaz ve gliserofosfat dehidrogenaz gibi enzimleri inhibe ettiği tespit edilmiştir. Polifenol ekstreleri, trigliserit, LDL-kolesterol ve kan glukozunu azaltarak, vücut ağırlığını ve yağlanmayı düşürür; aynı zamanda yağ oksidasyonunu ve enerji harcamasını artırır (56).

Flavonoitler, bitkilerin sekonder metabolitleri arasında yer alan ve genellikle bitkilere renk, tat ve koku gibi özellikler kazandıran önemli bileşiklerdir. Flavonoitler, en az bir aromatik hidroksil grubu bulunduran ve bir karbon köprüsüyle bağlanmış iki veya daha fazla sayıda aromatik halka içerir. Bazı flavonoitler, bitkilerde polimerleşerek büyük moleküller haline gelir ve taninler oluşturur. Proantosiyanidinler, kondanse tanin olarak

da bilinmektedir. Çeşitli bakliyat, hububat, meyve, sebze ve içeceklerde bulunarak kardiyovasküler hastalıklar, enflamatuar süreçler ve diğer bazı patolojiler üzerinde olumlu etkiler gösterirler (57).

Flavonoitler, kırmızı ve mor meyve ile sebzelere koyu rengini veren, güçlü antioksidan özelliklere sahip doğal bileşiklerdir. Bu bileşikler, flavanoller, flavonoller, flavonlar, flavanonlar, isoflavonlar ve antosiyaninler olmak üzere altı gruba ayrılmaktadır (58).

Flavonoitler, aglikonlar, glikozitler ve metillenmiş türevler olarak bulunmaktadır. Temel flavonoit yapısı aglikondur. Flavonoitler, sitozolde (pH 7.4) fenolat anyonları ve nötr fenollerin bir karışımını oluşturur. Flavonoitler, zayıf hidrofobik asitlerdir (59).

Obezite ve prediyabette, kronik olarak yükselmiş insülin seviyeleri mitokondriyal solunumun artmasına ve sonuçta reaktif oksijen türlerinin oluşumunun artmasına neden olmaktadır. Yükselen reaktif oksijen türleri üretimi, antioksidan savunmaların nötrleştirme kapasitesini arttırmakta ve oksidatif strese neden olmaktadır. Uzun süreli oksidatif stress, kas ve yağ dokusunda glukoz alımını bozar ve pankreas beta hücrelerinden insülin salgılanmasını azaltır, böylece Tip 2 Diabetes Mellitus'un patolojik sürecini hızlandırır. Obezite ve prediyabette, kronik olarak yükselmiş insülin seviyeleri mitokondriyal solunumun artmasına ve sonuçta reaktif oksijen türlerinin oluşumunun artmasına neden olmaktadır.

Artan ROS üretimi, antioksidan savunmaların nötralize etme kapasitesini artırarak oksidatif strese yol açmaktadır. Sürekli devam eden oksidatif stres, kas ve yağ dokusunda glukoz alımını engelleyebilir, ayrıca pankreas beta hücrelerinden insülin salgılanmasını azaltarak Tip 2 Diyabet Mellitus'un patolojik sürecini hızlandırabilir (58).

Meyve ve sebze alımını artırmaya yönelik bir beslenme düzeni oluşturmak, kronik dejeneratif hastalıkların gelişimini önlemede etkili bir stratejidir. Bu sayede obezitenin önüne geçilirken, obezitenin neden olduğu Tip 2 Diyabetes Mellitus riskinin de azalması sağlanır (58).

Flavonoitlerin gıdalardaki baskın formu glikozid şeklinde olanıdır. Glikozit şeklindeki formun bağırsaklardan emilimi yalın formuna göre daha zordur. Flavonoit glikozitleri bağırsağa girmeden önce şeker kısmından ayrılırlar ve aglikonları ise hücre

membranlarından serbestçe geçebilirler (60). Yapılan bazı çalışmalar flavonoidlerin biyoyararlılıklarının oldukça yüksek olduğunu göstermiştir (61, 62).

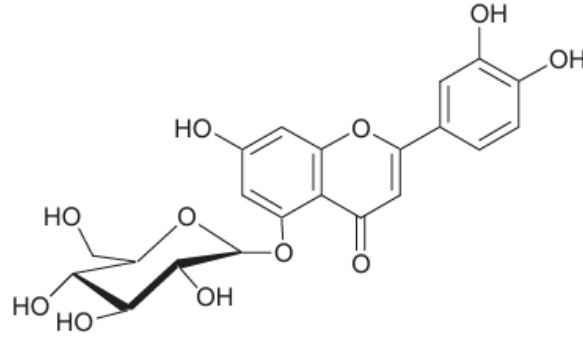
Flavonoidlerin ayrıca obeziteye ve diyabete karşı etkilerinin olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada antosiyaninler ve flavonoidlerin fazla miktarda alımının, daha düşük yağ kütlesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (63). Yapılan diğer bir çalışmada alışılmış çay tüketimi (10 yıl için ortalama 434 mL/gün), daha önce hiç çay tüketilmemesiyle karşılaştırılmış ve bulgular bel çevresi ve düşük vücut yağı ile ilişkilendirilerek rapor edilmiştir (64).

Gün geçtikçe sayısı artan kronik hastalıklar ve bu hastalıklardan kaynaklanan iş gücü kayıplarına karşın insanlarda kaliteli ve uzun yaşama isteği flavonoid gibi fonksiyonel gıdaların önemini tekrar gündeme getirmiştir. Flavonoidlerin insan sağlığı üzerindeki olumlu etkilerini gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Flavonoidlerin konjugat oluşumuna, biyoyararlılığına ve insanlardaki biyoaktivitelerine ilişkin ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (65).

Flavonoidlerle beraber, kalkon ve tanen gibi polifenoller de pankreatik lipaza karşı inhibitör aktivite gösterirler (56). Flavonoidler, fenolik bileşiklerin, kalkonlar da flavonoidlerin alt üyesi olarak bilinirler. Bitkilerden izole edilerek elde edilen bileşiklerin taşıdıkları fonksiyonel grupların antikanser (57), anti inflamatuvar (66), antihiperglisemik (67), anti-HIV (68), antifungal (69), antibakteriyal (66), antioksidan (70), antimitotik (71) ve antitüberküloz (72) gibi biyolojik aktivitelere sahip oldukları bildirilmiştir.

2.9.1. Luteolin-5-O-Glikozit

Çalışmamızda Luteolin 5-O-glikozit, *Thymus praecox* subsp. *grossheimii* bitkisinin toprak üstü kısımlarının arta kalan su alt ekstrelerinden izole edilmiştir. Lamiaceae familyasının Nepetoideae alt familyasına ait olan *Thymus* cinsi, 64 taksonla temsil edilmekte ve bunların 27'si Türkiye florası için endemik türler olarak bilinir (73). Luteolin-5-O-beta-D-glukozit olarak da bilinen Luteolin-5-O-glukozit, flavonoid grubuna ait doğal olarak oluşan bir bileşiktir. Maydanoz, kereviz, kekik ve papatya gibi çeşitli bitkilerde yaygın olarak bulunan bir flavon olan luteolin'in glikozit formudur. Bu bileşikte luteolin, beta-glikosidik bağı ile bir glukoz molekülüne bağlanır (Şekil 5) (74).



Şekil 5. Luteolin-5-O-glikozit bileşiği (Hyun'dan, 74)

Halk arasında “Kekik” olarak bilinir ve halk arasında mide ilacı olarak kullanılır. Ayrıca sedatif, antiseptik, antihelmintik ve soğuk algınlığına karşı kullanımı vardır (75, 76). Yara iyileşmesinde, ağız boşluğu hastalıklarında ve ağız hijyeninin sağlanmasında da kullanılır. Timus özlerinin, hazımsızlık ve diğer mide bağırsak bozukluklarında, bronşit ve boğmaca kökenli öksürükte ağızdan kullanımı vardır ve bunlar larenjit ve bademcik iltihabına karşı gargara olarak kullanılır (75). Çeşitli çalışmalar güçlü antibakteriyel ve balgam söktürücü aktiviteye sahip olduklarını göstermiştir. Kekik suyu ülkemizde genel olarak hastalıklardan koruyucu (profilaktik), sindirim sistemi düzenleyici, antiülser, antidiyabetik, tansiyon düşürücü ve lipid düşürücü olarak kullanılır. Farmakolojik çalışmalarda safra akışını arttırdığı, sindirim sistemi kontraksiyonlarının inhibisyonuna sebep olduğu ve antihipertansif etkili olduğu bulunmuştur (77).

Luteolin ve Luteolin 5-O-glikozit bitkilerde bulunan doğal bir fenolik bileşiktir. Antioksidan ve antiinflamatuvar etkiler de dahil olmak üzere biyolojik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Luteolin ayrıca bitkiden ekstrakte edilebildiği bir gıda katkı maddesi olarak da kullanılır. *Thymus praecox* subsp. *grossheimii* bitkisinden izole edilen Luteolin 5-O-glikozit'in pankreatik lipaz inhibisyonuna dair çalışmanın olmayışı bizi bu konunun araştırılmasına sevk etmiştir.

Luteolin-5-O-glukozit, potansiyel sağlık yararları ve biyolojik aktivitelerinden dolayı obezite araştırmalarında ilgi konusu olmuştur. Bu etkiler şunlardır:

1. Anti-inflamatuvar Özellikler: Luteolin-5-O-glukozit, çeşitli çalışmalarda anti-inflamatuvar etkiler göstermiştir (78), bu durum obezite ile ilişkili inflamasyonun hafifletilmesine yardımcı olabilir.

2. Antioksidan Aktivite: Luteolin-5-O-glukozit, obez bireylerde oksidatif hasarın azaltılmasına yardımcı olabilecek antioksidan özelliklere sahiptir (79).
3. Metabolik Etkiler: Bazı araştırmalar luteolin-5-O-glukozitin obezite tedavisinde yararlı olabilecek metabolik etkilere sahip olabileceğini öne sürmektedir (80). Örneğin lipid metabolizmasını ve adiposit fonksiyonunu etkileyebilir.
4. Adipokinlerin Düzenlenmesi: Adipokinler, yağ dokusundan salgılanan, enerji dengesi ve metabolizmada rol oynayan hormonlardır. Luteolin-5-O-glukozit, adipokinlerin salgılanmasını ve aktivitesini düzenleyerek obezite ve ilgili metabolik bozuklukları potansiyel olarak etkileyebilir (81).
5. Potansiyel Obezite Karşıtı Etkiler: Bazı çalışmalar luteolin-5-O-glukozit'in obezite karşıtı etkileri olabileceğini öne sürmektedir (82). Bu etkiler iştahın düzenlenmesi, yağ emiliminin modülasyonu ve enerji harcamasının artırılması gibi mekanizmaları içerebilir.

Luteolin-5-O-glukozitin'in obeziteye karşı etkili olabileceğine dair umut verici bulgular mevcuttur, ancak etki mekanizmasının net bir şekilde anlaşılması için daha ileri düzeyde araştırmalar gerekmektedir. Ek olarak luteolin- 5- O- glukozit'in diyet, egzersiz ve diğer yaşam tarzı faktörlerini içeren kapsamlı bir obezite yönetimi yaklaşımının bir parçası olarak dikkate alınması önemlidir (83, 84).

2.9.2. Litospermik Asit

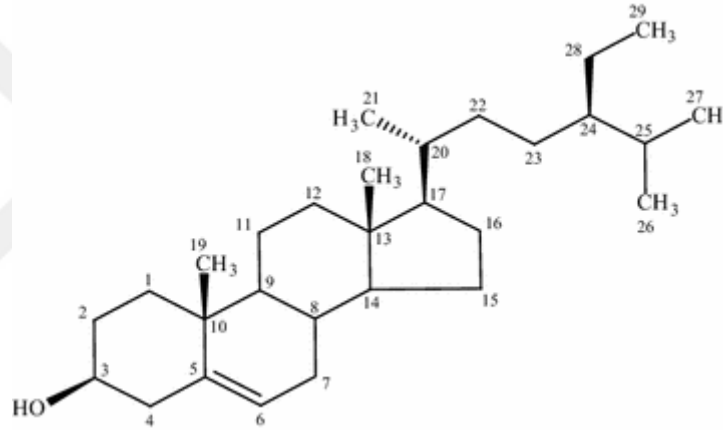
Litospermik asit, *Origanum rotundifolium*'un topraküstü kısımlarının arta kalan su alt ekstresinden izole edilmiştir. *Origanum rotundifolium*'un doğal antioksidan etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (85). Antioksidan aktiviteye ek olarak Alzheimer hastalığının patogenezinde rol alan Asetilkolinesteraz (AChE) ve Butirilkolinesteraz (BChE) üzerinde inhibitör aktivite gösterdiği vurgulanmıştır (86). Başka bir çalışmada ise *Origanum rotundifolium* ekstresinden 1-tetradekanol, litospermik asit ve rosmarinik asit izole edilmiştir (87).

Litospermik asit, rosmarinik ve kafeik asitin dihidro benzofuran çekirdeğine sahip bir konjugatıdır ve yüksek bir antioksidan potansiyele sahiptir, süperoksit radikallerinin üretimini ve lipid peroksidasyonunu önler ve dokuyu ROS zararlı etkilerinden korur. Ayrıca aterosklerozun azaltılması, antiinflamatuvar, hepatoprotektif, antiviral, hyaluronidaz ve aldoz redüktaz inhibisyonu, üremik semptomlarda iyileşme, guanidino süksinik asit seviyesi gibi çok çeşitli farmakolojik aktivitelere sahiptir (88). *Origanum rotundifolium*

bitkisinden izole edilen Litospermik asit'in pankreatik lipaz inhibisyonuna dair çalışmanın olmayışı bizi bu konunun araştırılmasına sevketmiştir.

2.9.3. β -sitosterol

β -sitosterol, bitkilerde doğal olarak bulunan bir bitki sterolüdür (Şekil 6). Bitki hücre zarlarının yapı taşlarından biridir ve bitkilerin hücresel bütünlüğünü korumaya yardımcı olur. Aynı zamanda insanlar için önemli bir besin maddesidir. β -sitosterol, diğer bitki sterollerinin yanı sıra, zeytinyağı, fındık, çeşitli meyve ve sebzelerde bulunabilir. Özellikle, β -sitosterolün kolesterol düzeylerini düşürmeye yardımcı olduğu, prostat sağlığını destekleyebileceği ve iltihaplanmayı azaltabileceği düşünülmektedir. Sağlığa etkilerini tam olarak açıklayabilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (89,90).



Şekil 6. β -sitosterol'ün yapısı (Ododo'dan, 91)

β -sitosterol, *Trachystemon orientalis* topraküstü kısımlarının kloroform alt ekstresinden izole edilmiştir. *T. orientalis*'in farklı kısımlarının tanen, nitrat tuzları, müsilaj, saponin, kateşik tanen, reçine, uçucu yağ, kolin ve β -sitosterol içerdiği belirtilmiştir (92). *T. orientalis*'teki bu bileşenler alternatif tıpta çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle yapraklı gövdeleri sebze olarak tüketilir ve ateş düşürücü, kan temizleyici ve idrar artırıcı etkileriyle bilinir. Ayrıca *T. orientalis*'in bazı doku ekstraktlarının antimikrobiyal ve antioksidan aktivite gösterdiği bildirilmektedir (93). Bitkilerde doğal olarak bulunan β -sitosterol, bitkisel yağlar, kuruyemişler, avokadolar, fındıklar, tohumlar ve baklagiller gibi gıda kaynakları yoluyla tüketilebilir. β -sitosterol; astım (94), inflamasyon (94), romatoid artrit (95), kolon kanseri (96), diyabet (97), benign prostatik hiperplazi (98), hiperlipidemi (99) gibi hastalıklarda olumlu etkiler göstermiştir.

T. orientalis bitkisinden izole edilen β -sitosterol'ün pankreatik lipaz inhibisyonuna dair çalışmanın olmayışı bizi bu konunun araştırılmasına sevketmiştir.

β -sitosterol, bitkisel bir sterol olup, obezite ile ilgili birçok çalışmaya konu olmuştur. Bazı araştırmalar, β -sitosterolün obezite ve kilo yönetimi üzerinde olumlu etkileri olabileceğini öne sürmektedir. β -sitosterolün obezite ile ilişkili etkileri şunlardır:

1. Lipid Metabolizması: β -sitosterolün vücuttaki lipid (yağ) metabolizmasını düzenleyebileceği ve bu nedenle yağ birikimini azaltabileceği öne sürülmektedir (100).
2. İnflamasyon Azaltıcı Özellikler: Bazı çalışmalar, β -sitosterolün anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğunu ve bu nedenle obezite ile ilişkili inflamasyonu azaltabileceğini göstermektedir (101). Obezite, düşük derecede kronik inflamasyonla ilişkilendirilmiştir.
3. Kolesterol Düzeylerini Düzenleme: β -sitosterolün, kan kolesterol düzeylerini düşürebileceği ve dolayısıyla obeziteye eşlik eden kardiyovasküler riskleri azaltabileceği öne sürülmektedir (100). Obezite sıklıkla yüksek kolesterol ile ilişkilidir.
4. Kan Şekeri Düzeylerini Düzenleme: Bazı araştırmalar, β -sitosterolün kan şekerini düzenleyici etkilere sahip olabileceğini ve bu nedenle obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik bozuklukların yönetiminde faydalı olabileceğini öne sürmektedir (102).

Fitosterol kaynakları bitkisel yağlar, baklagiller, sert kabuklu meyveler, tahıllar, sebze ve meyvelerdir. Gıdalarda bulunan fitosterollerin miktarları hasat zamanına ve bölgesine göre değişmektedir. Ancak, β -sitosterolün obezite üzerindeki etkileri hala tam olarak anlaşılmadığından dolayı daha fazla araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Obezite tedavisi ve yönetimi genellikle çoklu bir yaklaşım gerektirir ve tek başına bir bileşenin obeziteyi etkileyebileceği sonucuna varmak zor olabilir. Beslenme, egzersiz ve yaşam tarzı değişiklikleri, obezite ile mücadelede anahtar rol oynar (103-105).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan Cihazlar

Tablo 3. Çalışmalarda kullanılan cihazlar

Cihaz Adı	Marka/Model
UV-spektrofotometre	SpectrostarNano / BMG-LABTECH
Otomatik pipetler	Eppendorf Research Plus Hamburg, Germany
pH metre	Mettler Toledo, Schwerzenbach, Switzerland
Saf Su Cihazı	Human, Zeneer Navi UP, Song Pa-Ku, Seoul, Korea
Hassas Terazı	OHAUS Pioneer
Santrifüj	EPPENDORF 5810
Isıtlıcılı Magnetik karıştırıcı	Heidolph MR
İnkübatör	Memmer
Vakum pompası	Millipore
Rotary evaporatör	Heidolph Hey-VAP Precision
Vorteks karıştırıcı	Heidolph Reax Top Vortex Mixer
Mikro plate okuyucu	BMG Labtech Spectrostar Nano

3.1.2. Kullanılan Kimyasallar

Bu tez çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler Tris-HCl, p-Nitro fenil butirat (p-NPB), orlistat, asetonitril ve pankreatik lipaz enzimi Sigma-Aldrich'ten satın alınmıştır.

3.2. Kullanılan Çözeltiler

3.2.1. Tris-HCl Tamponu Hazırlanışı (0.1 M, pH 8.0, 1 L)

12.11 g Tris bazı (Ma: 121.14 g/mol) 800 mL saf su ile seyreltilir. Sonrasında derişik HCl ile pH 8'e ayarlanır ve çözeltinin hacmi 1 L'ye saf su ile tamamlanır.

3.2.2. Lipaz Enzim Çözeltisinin Hazırlanışı: (200 U/mL, 100 mL)

Lipaz enzimi (Ham porcine PL tipi II, EC 3.1.1.3) 5 mg/mL konsantrasyonda olacak şekilde Tris-HCl tamponu ile çözölür. Çözelti 10 dakika boyunca 1500 g'de santrifüje tabi tutulur ve berrak süpernatant elde edilir.

3.2.3. Substrat Çözeltisinin Hazırlanışı (10 mM, 2 mg/mL)

Stok substrat çözeltisi: 2 mg p-nitro fenil bütirat (p-NPB) (Ma: 209.20 g/mol) 1 mL asetonitril ile çözülerek hazırlanır. Stok çözelti 1/10 oranında seyreltilerek kullanıma hazır hale getirilir.

3.2.4. Orlistat'ın (Standartın) Hazırlanışı (200 g/mL, 1 mL)

(200-100-50-25-12.5-6.25-3.125 g/mL) 200 mg standart, 1 mL Tampon-DMSO içerisinde çözülerek hazırlanır. Daha sonra yarı yarıya seyreltilerek tüm konsantrasyonlar hazırlanır.

3.3. Yöntem

3.3.1. Luteolin-5-O-glukozit, Litospermik Asit ve β -sitosterol Bileşiklerinin Temini

Luteolin 5-O-glukozit, *Thymus praecox* subsp. *grossheimii* bitkisinin toprak üstü kısımlarının arta kalan su alt ekstresinden; Litospermik asit, *Origanum rotundifolium* topraküstü kısımlarının arta kalan su alt ekstresinden; β -sitosterol, *Trachystemon orientalis* topraküstü kısımlarının kloroform alt ekstresinden izole edilmiştir. İzolasyon, Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ufuk ÖZGEN tarafından yapılmıştır ve yeterli miktarda teslim alınmıştır.

3.3.2. Pankreatik Lipaz İnhibisyonu Çalışmaları

Pankreatik lipaz inhibisyonu modifiye edilmiş metodla gerçekleştirilmiştir (106,107). Bileşikler, 0.1 M Tris-HCl tampon çözeltisi (pH 8.0) kullanılarak mikropklarda seyreltildi. Seyreltme işlemi sonucunda, her bir çözeltinin son konsantrasyonları sırasıyla 25, 50, 100, 200 ve 400 μ g/mL olarak belirlendi. Lipaz inhibisyon düzeyleri, p-NPB substratı ile ölçülmüştür. Pozitif kontrol olarak lipaz inhibitörü olarak FDA onaylı orlistat kullanılmıştır. Orlistat, pH 8.0'deki 0.1 M Tris-HCl tamponu ile mikropklardaki son konsantrasyonları 6.25, 12.5, 25, 50 ve 100 μ g/mL'ye ulaşacak şekilde dilüe edilmiştir. Örneklerin absorbans değerleri, Spectrostar Nano BMG LABTECH spektrofotometresi ile 96 kuyucuklu mikropklak üzerinde ölçülmüştür. Deney prosedürüne göre, mikropklaklar A, B, C ve D olarak kodlanmıştır.

A: 90 μ L enzim çözeltisi ((Crude porcine PL type II (Sigma, EC 3.1.1.3)) - (200 unit/mL)), 5 μ L substrat çözeltisi (10 mM p-NPB asetonitril çözeltisi); 5 μ L tampon çözeltisi;

B: 90 µL enzim çözeltisi ((Crude porcine PL type II (Sigma, EC 3.1.1.3)) - (200 unit/mL)), 10 µL tampon çözeltisi;

C, 90 µL enzim çözeltisi ((Crude porcine PL type II (Sigma, EC 3.1.1.3)) - (200 unit/mL)), 5 µL örnek çözeltisi, 5 µL substrat çözeltisi;

D, 90 µL enzim çözeltisi ((Crude porcine PL type II (Sigma, EC 3.1.1.3)) - (200 unit/mL)), 5 µL örnek çözeltisi, 5 µL tampon çözeltisi.

Mikroplaklar, her biri 37 °C’de 15 dakika süreyle inkübatöründe inkübasyona tabi tutulmuştur. Sonrasında, her bir mikroplaka substrat çözeltileri eklenerek, mikroplaklar yeniden 37 °C’de 15 dakika süreyle inkübe edilmiştir. Mikroplaklar spektrofotometreye yerleştirilmiştir. Örneklerin ve kontrol numunesinin absorbans değerleri, 405 nm dalga boyunda ölçülmüştür. A, B, C ve D olarak kodlanan kuyucuklara ait absorbans verileri, lipaz enzim inhibisyon değerlerinin hesaplanmasında aşağıdaki formüle göre kullanılmıştır. Her bir örnek, her bir konsantrasyon için üç paralel denemeyle test edilmiştir.

$$\% \text{ Pankreatik Lipaz İnhibisyonu} = \frac{[(A-B) - (C-D)]}{(A-B)} * 100$$

Deneyde belirlenen % enzim inhibisyon değerleri ve bunlara karşılık gelen konsantrasyonların logaritmaları (ordinat ve absis eksenlerinde) grafik üzerinde gösterilmiştir. Grafik denklemi yardımıyla, örneklerin lipaz enzimi üzerindeki IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır.

3.3.3. Moleküler Docking Çalışmaları

Bileşiklerin lipaz enzimi inhibitörü olma potansiyelleri *in silico* moleküler docking çalışmaları tatbik edilmek suretiyle teorik olarak irdelenmiştir. Bu bağlamda moleküler docking çalışmaları Autodock Vina programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu iş için deneysel enzim inhibisyon süreçlerinde de tercih edilmiş olan enzim kaynağı *Sus scrofa* (yaban domuzu) lipaz enzimi (PDP ID: 1ETH Çözünürlük: 2,80 Å) üç boyutlu (3D) yapısı ve yine insan pankreas dokusundan salgılanan lipaz enzimi (PDP ID: 1LPB Çözünürlük: 2,46 Å) 3D yapısı hedef protein yapıları olarak kullanılmıştır. Lipaz enzimi ve insan pankreas dokusu lipaz enzimlerinin 3D yapısı Protein Veri Bankasından (<https://www.rcsb.org/>) alınmıştır.

Bağlı ligand bileşiği Ca²⁺ dışında, su molekülleri ve diğer bağlı ligandlar basitçe yapının dışında tutulmuştur. 1ETH’nin protonasyon durumları Propka 3.1 yazılımı ile pH

7.0'da hesaplandı. Reseptör proteini için, tüm temel amino asitler pozitif olarak yüklenmişken, asidik amino asitler, AutoDock Vina yazılımı (Sürüm 1.2.5) içine yerleştirilmiş Kollman yükleri kullanılarak negatif olarak yüklenmiştir.

Ligand bileşiklerinin 3 boyutlu yapıları da moleküler yerleştirme çalışmalarından önce hazırlanmıştır. Her bileşik için özel pdbqt dosyaları oluşturmak amacıyla OpenBabel yazılımı kullanılmıştır. Her bileşik aynı zamanda AutoDock Vina'da Gasteiger yükleri uygulanarak yüklenmiştir. Afinite ile ilgili karşılaştırma için kontrol ligandı olarak Orlistat kullanılmıştır. Hazırlanan ligandlar ve hedef protein yapıları, sonunda AutoDock Vina tabanlı moleküler yerleştirmenin yürütülmesi sırasında girdi dosyaları olarak kullanılmıştır. Her bileşiğin pdbqt dosyaları oluşturulmuş ve akabinde bağımsız olarak 1ETH ve 1LPB aktif bölgelerine bağlanma modları moleküler hedefleme yoluyla tespit edilmiştir. Her bir bileşiğin lipaz enziminin aktif bölgesine bağlanırken olası biyokimyasal bağ etkileşimlerini yansıtan 2D etkileşim diyagramları, moleküler docking çalışmalarının ardından oluşturulmuştur. Izgara merkezi koordinatları $90,0\text{\AA} \times 44,0\text{\AA} \times 167,0\text{\AA}$ olarak ayarlanmıştır ve 2Y9X hedefi için ızgara boyutları sırasıyla $x = 26\text{\AA}$, $y = 26\text{\AA}$, $z = 26\text{\AA}$ olarak ayarlanmıştır. Her bileşik için AutoDock Vina tabanlı hesaplamalar AMBER kuvvet alanı parametreleri seçilerek gerçekleştirilmiştir.

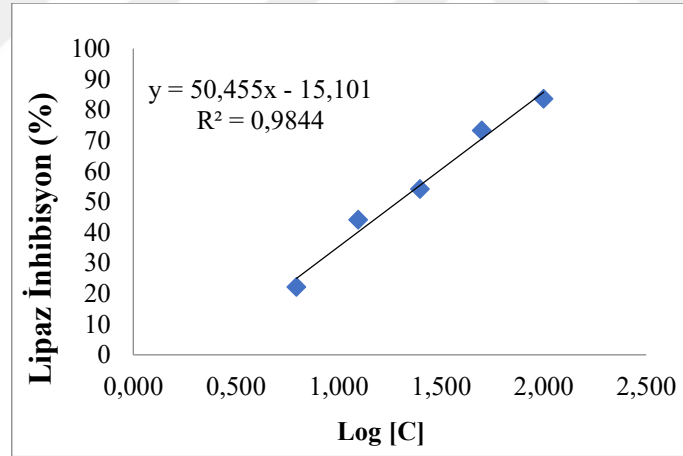
4. BULGULAR

4.1. Pankreatik Lipaz İnhibisyon Sonuçları

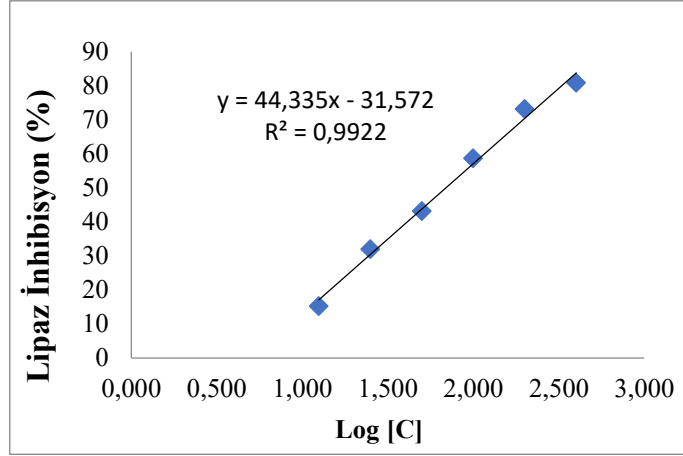
Sentezlenen bileşiklerin % enzim inhibisyon değerleri ile bu değerlere karşılık gelen konsantrasyonların logaritmaları (ordinat ve absis eksenlerinde) grafiğe aktarılmıştır. Bileşiklerin % pankreatik lipaz inhibisyon grafikleri Şekil 7-11’de ve Tablo 4’de verilmiştir.

Tablo 4. Örneklerin lipaz inhibisyonu sonuçları

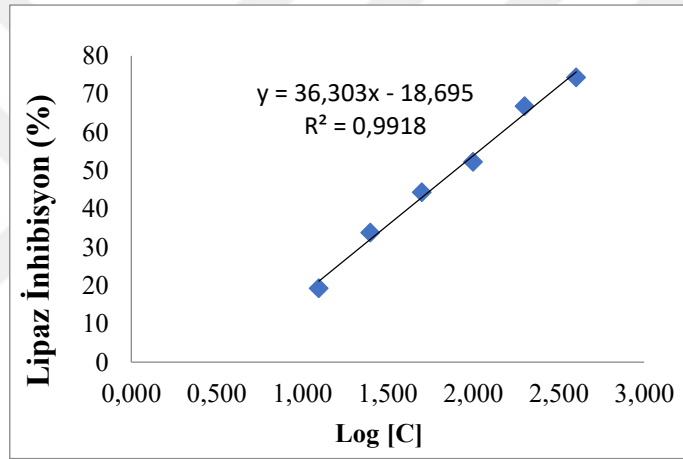
Test Bileşikleri	IC ₅₀ Değeri (µg/mL)
Orlistat	19.511 ± 0.280
Litospermik asit	68.191 ± 1.919
Luteolin 5-O-glukozit	78.031 ± 2.403
β-sitosterol	48.924 ± 2.10



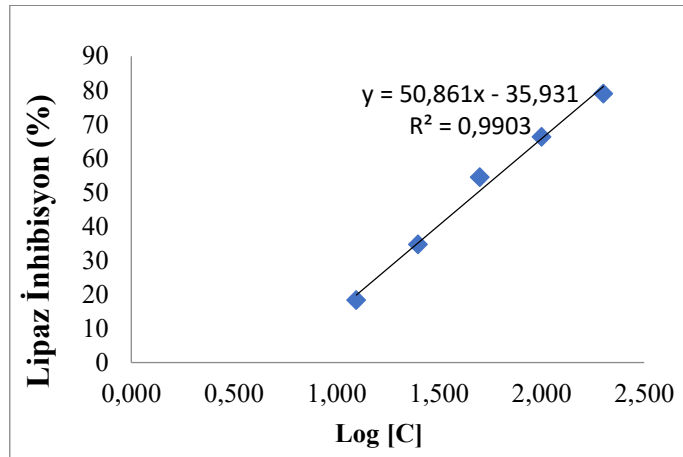
Şekil 7. Orlistat'ın lipaz enzim inhibisyonu grafiği



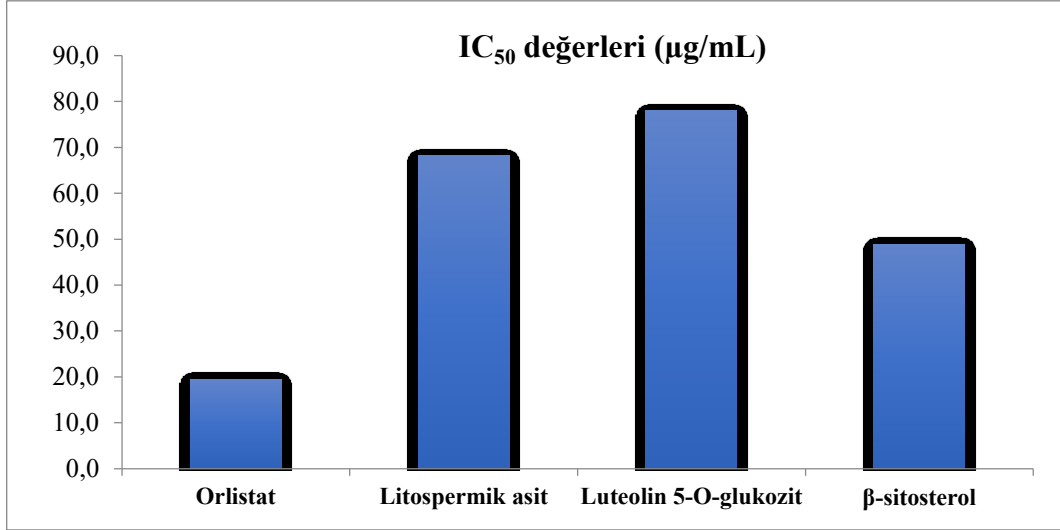
Şekil 8. Litospermik asit'in lipaz enzim inhibisyonu grafiği



Şekil 9. Luteolin 5-O-glukozit'in lipaz enzim inhibisyonu grafiği



Şekil 10. β -sitosterol'ün lipaz enzim inhibisyonu grafiği



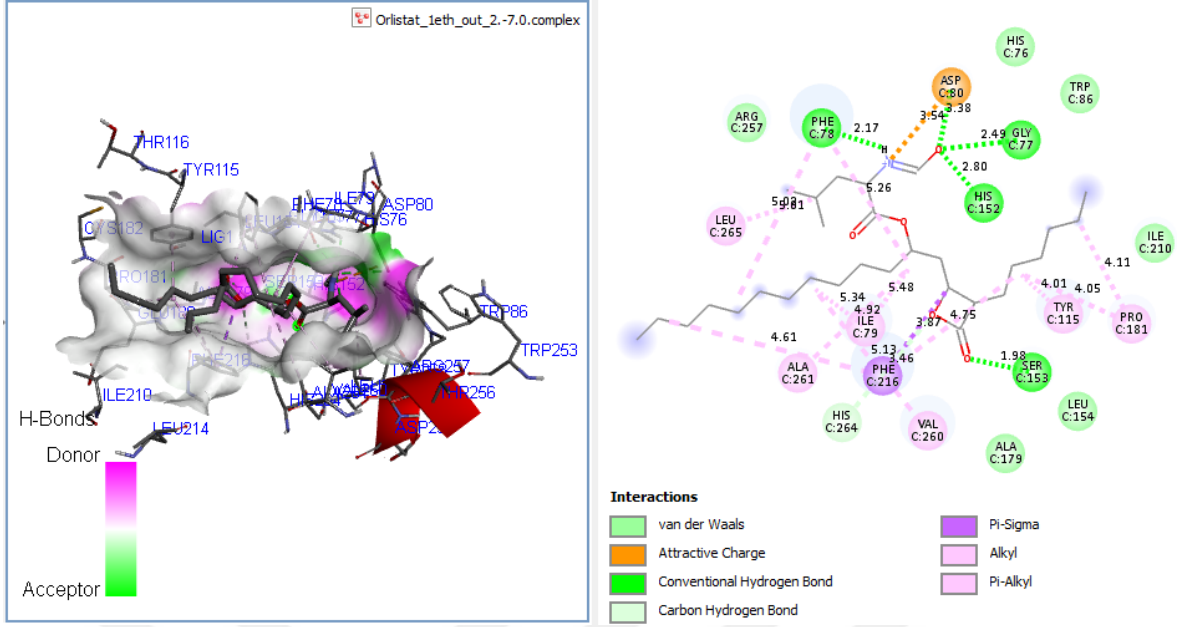
Şekil 11. Örneklerin IC₅₀ (µg/mL) değerleri

4.2. Moleküler Docking Sonuçları

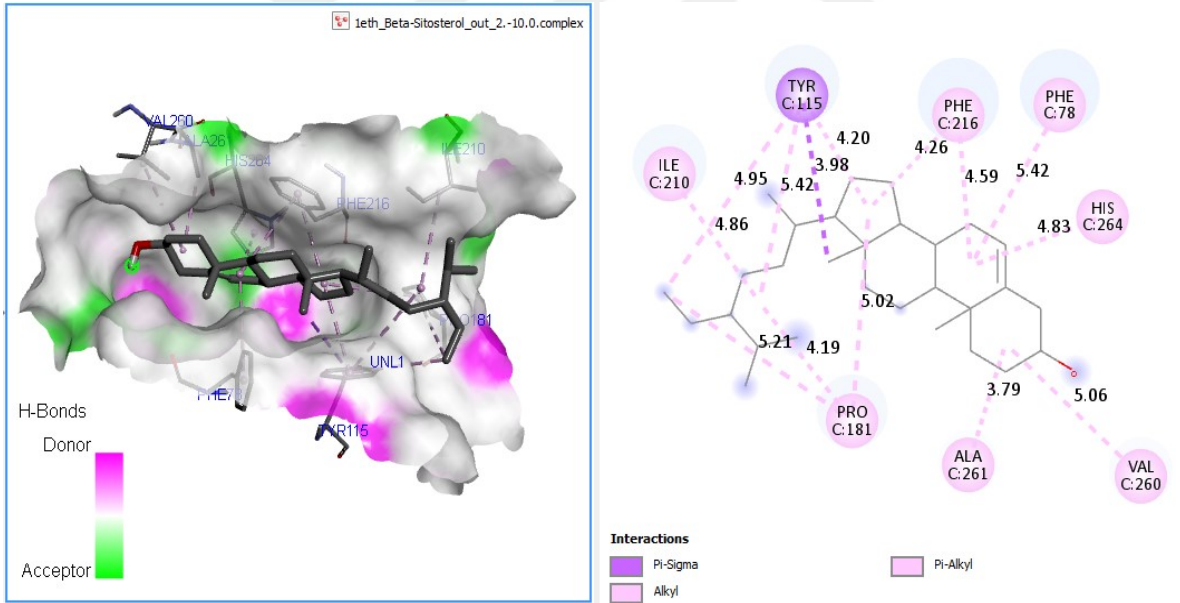
Luteolin-5-O-Glukozit, Litospermik Asit ve β-Sitosterol bileşikler, orlistat ilaç molekülü ile birlikte, lipaz enzimlerini inhibe etme potansiyelleri açısından ligand bileşikler olarak *in silico* çalışmalara konu ligand bileşik grupları olarak değerlendirilmiştir. Bu bağlamda gerçekleştirilmiş moleküler docking çalışmaları sonucunda; β-sitosterol, Luteolin-5-O-glukozit ve Litospermik asit bileşiklerinin orlistat ilaç molekülüne nazaran yaban domuzu lipaz enzimi aktif bölgesine daha düşük serbest bağlanma enerjisi varlığında yüksek afinite gösterdikleri belirlenmiştir. Bu bağlamda yapılan çalışmalar neticesinde β-sitosterol, Litospermik asit ve Luteolin-5-O-glukozit bileşiklerinin serbest bağlanma enerjisi sırasıyla -10,0, -8,9 ve -8,8 kcal/mol olarak belirlenmiştir (Şekil 12, Şekil 13). Benzer şekilde ilgili hedef moleküllerin *in silico* naalizlerle insan pankreas lipazına olafiniterli irdelendiğinde, serbest bağlanma enerjileri sırasıyla -10,3, -9,7 ve -9,5 kcal/mol olarak belirlenmiş ve insan lipaz enzimi aktif bölgesine bağlanma afiniteleri yüksek bileşikler oldukları doğrulanmıştır (Şekil 14-16).

Tablo 5. β -sitosterol, Luteolin-5-O-glukozit, Litospermik asit ve Orlistat'ın lipaz önleyici potansiyelleri

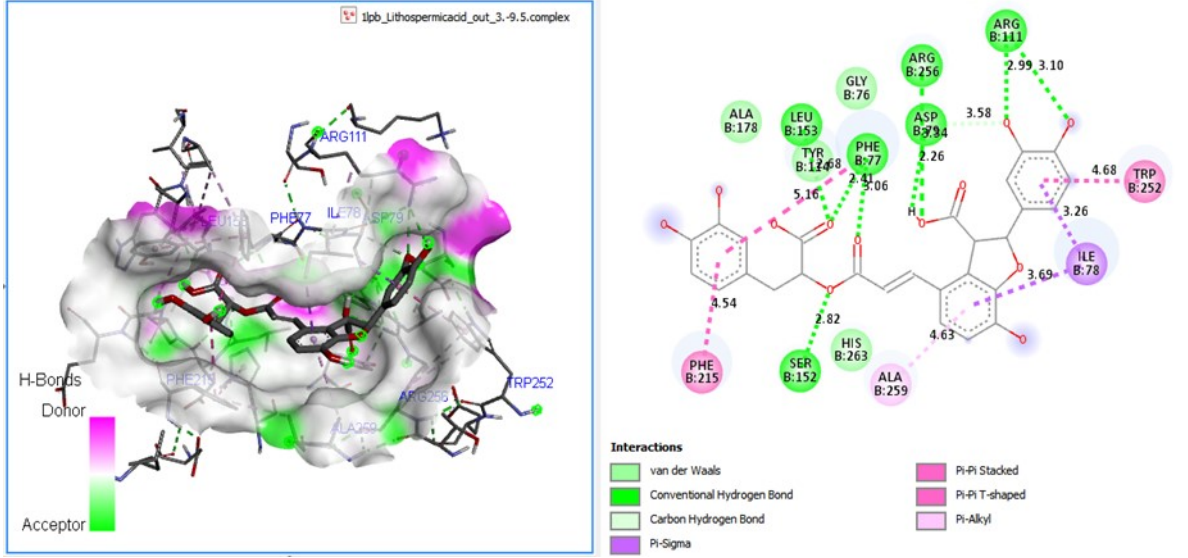
Mol Id	1ETH (Pig) kcal/mol	Interacting residues (Etkileşen kalıntılar)	1LPB (İnsan) kcal/mol	Interacting residues (Etkileşen kalıntılar)
β -sitosterol	-10	Chain C: HIS76 GLY77 PHE78 ILE79 ASP80 TRP86 TYR115 THR116 HIS152 SER153 ALA179 GLU180 PRO181 CYS182 ILE210 PHE216 TRP253 THR256 ARG257 VAL260 ALA261 HIS264 LEU265 TYR268	-10,3	Chain B: GLY76 PHE77 ILE78 ASP79 THR112 GLY113 TYR114 THR115 HIS151 SER152 LEU153 ALA178 PRO180 CYS181 ILE209 VAL210 LEU213 PHE215 TRP252 THR255 ARG256 ALA259 ALA260 HIS263 LEU264
Luteolin-5-O-glukozit	-8,8	Chain C: HIS76 GLY77 PHE78 ILE79 ASP80 GLU84 TRP86 ARG112 THR113 GLY114 TYR115 HIS152 SER153 LEU154 ALA179 GLU180 PRO181 ILE210 PHE216 TRP253 THR256 ARG257 PHE259 VAL260 ALA261 HIS264 LEU265 TYR268	-9,7	Chain B: HIS75 GLY76 PHE77 ILE78 ASP79 LYS80 GLU83 TRP85 ARG111 THR112 GLY113 TYR114 HIS151 SER152 LEU153 ALA178 GLU179 PRO180 ILE209 VAL210 LEU213 GLY214 PHE215 GLY216 TRP252 THR255 ARG256 ASP257 ALA259 ALA260 HIS263 LEU264 TYR267
Litospermik asit	-8,9	Chain C: HIS76 GLY77 PHE78 ILE79 ASP80 LYS81 GLU84 TRP86 ARG112 THR113 GLY114 TYR115 THR116 HIS152 SER153 LEU154 PRO178 ALA179 GLU180 PRO181 ASP206 ILE210 LEU214 PHE216 CYS238 TRP253 THR256 ARG257 ASP258 PHE259 VAL260 ALA261 CYS262 ASN263 HIS264 LEU265 TYR268	-9,5	Chain B: HIS75 GLY76 PHE77 ILE78 ASP79 LYS80 GLU83 TRP85 ARG111 THR112 GLY113 TYR114 HIS151 SER152 LEU153 PRO177 ALA178 GLU179 PRO180 ILE209 LEU213 PHE215 GLY216 TRP252 THR255 ARG256 ASP257 PHE258 ALA259 ALA260 HIS263 LEU264 TYR267
Orlistat	-7,7	Chain C: HIS76 GLY77 PHE78 ILE79 ASP80 TRP86 TYR115 THR116 HIS152 SER153 LEU154 ALA179 PRO181 ILE210 LEU214 PHE216 TRP253 THR256 ARG257 VAL260 ALA261 HIS264 LEU265	-7,3	Chain B: HIS75 GLY76 PHE77 ILE78 ASP79 TRP85 TYR114 HIS151 SER152 LEU153 ALA178 GLU179 PRO180 ASP205 ILE209 VAL210 ASN212 LEU213 PHE215 TRP252 THR255 ARG256 ALA259 ALA260 CYS261 ASN262 HIS263 LEU264 TYR267



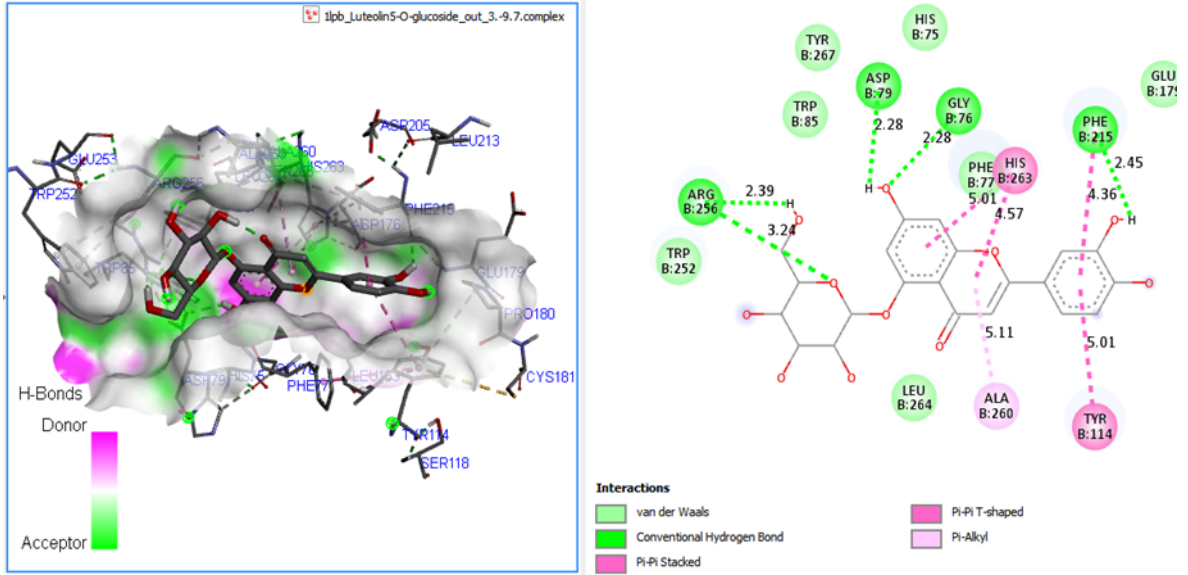
Şekil 12. Yaban domuzu lipaz enzimi-Orlistat molekölü etkileşimini ortaya koyan kompleks 3D ve biyokimyasal etkileşimlerini belirten 2D görseli



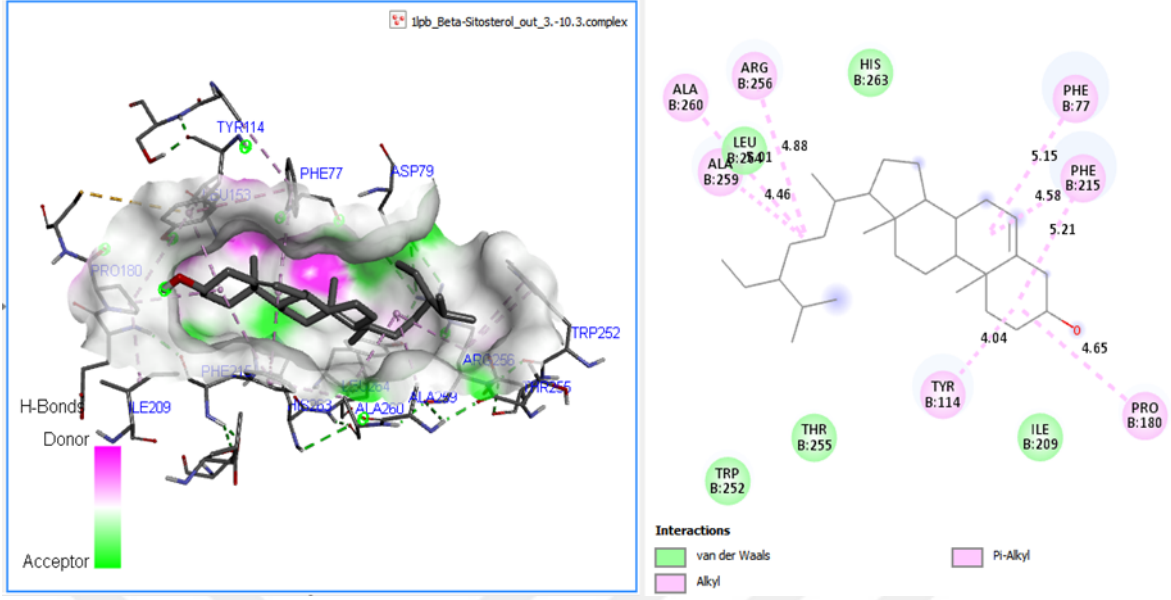
Şekil 13. Yaban domuzu lipaz enzimi-beta-Sitosterol molekölü etkileşimini ortaya koyan kompleks 3D ve biyokimyasal etkileşimlerini belirten 2D görseli.



Şekil 14. Litospermik asit-insan lipaz enzim kompleksinin moleküler docking sonuçlarına ait 3D görseli ve 2D biyokimyasal etkileşim şeması



Şekil 15. Luteolin-5-O-glukozit-insan lipaz enzim kompleksinin moleküler docking sonuçlarına ait 3D görseli ve 2D biyokimyasal etkileşim şeması



Şekil 16. β -sitosterol-insan lipaz enzim kompleksinin moleküler docking sonuçlarına ait 3D görseli ve 2D biyokimyasal etkileşim şeması

5. TARTIŞMA

Obezite birçok gelişmiş ülkede salgın haline gelmiştir ve önemli bir halk sağlığı sorunudur. Araştırma bulguları obezitenin birden fazla katkıda bulunan faktöre sahip karmaşık bir hastalık olduğunu doğrulamaktadır. Genetik, obezite riskindeki değişimin çoğunluğunu açıklamaktadır ve güçlü bir genetik bileşene işaret etmektedir. Ancak genetik tek başına obezite oranlarındaki son artışı tam olarak açıklamamaktadır. Çevresel ve yaşam tarzı faktörleri de obezite gelişimini ve obeziteyle ilişkili davranışları önemli ölçüde etkilemektedir. Son yıllarda obezite artışına katkıda bulunan en önemli davranış değişikliklerinden ikisi, enerji yoğun gıda tüketiminin artması ve fiziksel aktivitenin azalmasıdır (108).

Literatürlere göre genetik yatkınlığın obezite riskini artırdığı ve çevresel faktörlerin bu genetik yatkınlığı tetikleyebildiği gözlenmektedir. Özellikle, fast-food ve yüksek kalorili yiyecekler, düşük fiziksel aktivite seviyeleri ve giderek hareketsiz bir yaşam tarzı gibi modern yaşam tarzı faktörlerinin obezite salgınındaki artış üzerindeki etkileri vurgulanmaktadır (109).

Pankreas lipazı, ince bağırsakta lipit sindirimi ve emilimi için önemli bir enzimdir. Pankreas lipazının inhibisyonu yağ emilimini azaltabilir ve obezite yönetimi için etkili bir yaklaşım olabilir (110). Pankreatik lipaz inhibisyonu, küresel sağlık problemi olan obezite tedavisinde geçerliliğini koruyan tedavi yaklaşımlarından biridir. Orlistat gibi pankreatik lipaz inhibitörleri, trigliseritlerin sindirimini engelleyerek vücuttan yağ emilimini azaltır. Obezitenin ana hedefi olan yağ emilimi, pankreatik lipazın inhibe edilmesi yoluyla düşürülür ve bu da enerji alımının azalmasına yol açar (50). Bu sebeple, pankreatik lipaz inhibisyonu, anti-obezite tedavisinde kilit bir strateji olarak öne çıkmaktadır (46).

Şişmanlık tedavisinde orlistat, yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Orlistat, pankreatik lipazı inhibe eder. Piyasada kullanılan lipaz inhibitörü olan orlistatın tedavi edici etkinliğinin yanısıra karın ağrısı ve spazm, gaz çıkarma, yağlı kıvamda dışkılama, bağırsak kontrolsüzlüğü gibi yan etkiler de göstermektedir. Orlistat, FDA tarafından onaylanan tek reçetesiz kilo verme ilacıdır ve ticari olarak satılmaktadır (47).

Flavonoitler, saponinler ve fitosteroller dahil olmak üzere çeşitli doğal bileşiklerin pankreas lipazını inhibe edici etkileri bildirilmiştir (111-113). Kwon ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada *Dioscorea nipponica* Makino tozunun metanol özütü, domuz

pankreas lipazına karşı güçlü bir inhibitör aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Dioskin ve aglikon diosgeninin her ikisi de mısır yağı ile farelere oral yoldan enjekte edildiğinde kan triasilgliserol seviyesi artışı baskıladığı ve yağ emilimine karşı inhibitör potansiyeli gösterdiği bulunmuştur. 8 haftalık deney süresi boyunca Sprague-Dawley sıçanlara %5 Dioscorea nipponica Makino ve %40 sığır yağı içeren yüksek yağlı bir diyet verilmiş, sadece yüksek yağlı diyetle beslenen kontrol grubundaki sıçanlara göre önemli ölçüde daha az vücut ağırlığı ve yağ dokusuna sahip olduğu bulunmuştur (112). Örneğin Morenno ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada araştırmacılar, fıstık (*Arachis hypogaea* L.) kabuğu özütlerinin lipazlar üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Fıstık kabuğu özütlerinin pankreatik lipaz, lipoprotein lipaz ve hormona duyarlı lipazı inhibe ettiğini bulmuşlardır. Fıstık kabuğu özütü verilen Wistar sıçanları, kontrol grubuna göre artmış dışkı lipit atılımı göstermiştir. Fıstık kabuğu özütünün lipit metabolik enzimleri üzerindeki inhibe edici aktivitesi ve dışkı yağ atılımındaki artış, fıstık kabuğu özütünün diyetle yağ emilimini azaltmak için bir tedavi olarak yararlı olabileceğini düşündürmektedir. (113).

Luteolin, luteolin 5-O-glikozit, bitkilerde yaygın olarak bulunan doğal bir fenolik bileşiktir. Obezite tedavisinde potansiyel faydalarını gösteren umut verici araştırmalar bulunmaktadır. Bununla birlikte, etki mekanizmasının tam olarak çözülebilmesi adına daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Yaptığımız araştırmalar sonucunda, luteolin 5-O-glukozitin diyet, egzersiz ve diğer yaşam tarzı faktörlerini içeren kapsamlı bir obezite yönetimi yaklaşımının önemli bir parçası olarak dikkate alınması gerektiğini ortaya çıkarmıştır (82, 83).

Araştırma sonuçları, obezitenin çok faktörlü doğasını ortaya koyan önceki çalışmalarla uyumlu şekildedir. Hem genetik hem de çevresel faktörler, bir bireyin aşırı kilo almasına yatkınlığını belirlemede karmaşık bir etkileşim içindedir (115). Obeziteyle ilgili yapılan çalışmaların bulguları, obezitenin önlenmesi ve tedavisinde davranışsal, sosyal, kültürel ve biyolojik faktörleri dikkate alan çok yönlü bir yaklaşımın sonuçlarıdır. Ancak, genlerin ve çevresel etmenlerin obeziteyi teşvik eden yaşam boyu etkileşim mekanizmalarını daha iyi anlayabilmek için daha fazla inceleme yapılması gerekmektedir. Bireyleri zaman içinde izleyen çalışmalar, genetik riskler, yaşam tarzı ve kilo değişimleri arasındaki zamansal ilişkileri aydınlatmaya katkı sağlayabilir. Ayrıca, belirli yüksek riskli popülasyonlar için en etkili önleme ve tedavi stratejilerini belirlemek amacıyla dikkatle

kontrol edilen müdahale çalışmalarına da ihtiyaç bulunmaktadır. Bununla birlikte, mevcut sonuçlar, obez bireylerin diyet ve egzersiz yapmaları gerektiğini göstermektedir.

Obezite ile ilgili literatürler, obezitenin çok faktörlü nedenlerine dair güçlü kanıtlar sunarak, bu karmaşık durumun gelişiminde genetik yatkınlıklar ile çevresel faktörler arasındaki etkileşimin önemini vurgulamaktadır. Literatür bulguları, hem genetik hem de yaşam tarzı faktörlerinin bir bireyin aşırı kilo alma eğilimine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Özellikle, enerjice yoğun ve besin değeri düşük yiyeceklerin tüketimi ile hareketsiz yaşam tarzı, obeziteye neden olmaktadır. Obezitenin beraberinde getirdiği olumsuz sonuçlar, obezitenin önlenmesi ve yönetimi için çok boyutlu bir yaklaşıma ihtiyacın olduğunu vurgulamaktadır. Mevcut çalışma, luteolin-5-O-glukozit, litospermik asit ve β -sitosterol bileşiklerinin pankreatik lipaz inhibisyonunda kullanılabilirliğini irdelenmiştir. Ancak obezitenin karmaşık mekanizmaları açıklayabilmek, yaşam boyu çevre etkileşimlerinin zamansal dinamiklerini anlamak ve yüksek riskli popülasyonlar için etkili tedavi stratejilerini belirlemek amacıyla daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Obezitenin önlenmesinde diyet, egzersiz ve uygun tedavi seçenekleri birarada değerlendirilmelidir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

En yüksek lipaz inhibisyonu gözlenen β -sitosterol ve Litospermik asitin IC_{50} değerleri sırasıyla $48.924 \pm 2.10 \mu\text{g/mL}$ ve $68.191 \pm 1.919 \mu\text{g/mL}$ olarak tespit edilmiştir. Moleküler docking çalışmaları sonucunda üç doğal bileşik, orlistat kontrol bileşiği olarak kullanılmak suretiyle yaban domuzu ve insan lipaz enzimleri üzerinde lipaz inhibe edici potansiyelleri açısından incelenmiştir. Çalışma sonunda, çalışmaya konu her 3 bileşiğin de hemyaban domuzu lipaz enzimine hem de insan lipaz enzimine düşük balanma enerjisi varlığında yüksek balanma afinitesi gösterdiği belirlenmiştir. Bunun yanı sıra çalışılan bileşiklerin yaban domuzu lipaz enzimine kıyasla insan lipaz enzimi için daha yüksek bağlanma afinitesi gösterme potansiyelinde oldukları da belirlenmiştir. β -sitosterol, Luteolin-5-O-glukozit ve Litospermik asit bileşikleri, sırasıyla -10,3, -9,7 ve -9,5 kcal/mol bağlanma serbest enerjileri varlığında, insan lipaz enzimi aktif bölgesine bağlanma afiniteleri yüksek olan bileşikler olarak belirlenmiştir.

Tez sonucunda sentezlenen bileşiklerden elde edilen veriler ışığında lipaz enzim inhibisyonu iyi olan bileşiklerin insanlarda obezitenin önlenmesi açısından kullanılabilirliği konusunda daha kapsamlı araştırmalar yapılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Haslam DW, James WP (2005). Obesity. *Lancet* (Review) 366 (9492): 1197-209.
2. Fantuzzi C, Mazzone T (2007). Adipose tissue and adipokinines in health and disease: About Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 27(5): 996-100.
3. Hruby A, Hu FB (2015). The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmaco Economics* 33(7): 673-689.
4. Adlin EV, Braitman LE, Stanton JL (1985). Obesity and calori intake: The national health and nutrition examination survey of 1971-1975 (HANES I). *Journal of Chronic Diseases* 38(9): 727-732.
5. Pettersson J, Johansson K, Rossner S, Neovius M (2008). Prevelance of obesity and abdominal obesity in Swedish primary care and occupational health clinics. *The European Journal of Obesity* 1(5): 251-257.
6. The Who Monica Project (1988). Geographical variation in the major risk factors of coronary heart disease in men and women aged 35-64 years. *Wld Hlth Statist Quart* 41: 115-140.
7. Schooling CM, Lam TH, Li TH, Ho SY, Chan WM (2006). Obesity, Physical Activity and Mortality in a Prospective Chinese Elderly Cohort. *Arch Intern Med* 166(7): 1498-1504.
8. Insel P, Turner E, Ross DS (2007). Energy Balance, Body Composition and Weight Management. *Nutrition*. Third Edition, 329-379.
9. Kır A, Akgün M, Yılmaz A (2004). Obezite bireysel ve toplumsal boyutları. *Türk İç Hastalıkları Dergisi* 9(2): 123-135.
10. Sevdâ E (2006). Sağlık Çalışanlarında Obezite Sıklığı ve Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Afyon.
11. Fouad M, Rastam S, Ward K, Maziak W (2010). Prevalence of obesity and its associated factors in Aleppo. *Journal of Diabetes* 2: 85-91.

12. Deveci SE, Güler H, Demet M, Özmen E, Hekimsoy Z (2004). Elazığ Emniyet Müdürlüğü Kurum Hekimliği Polikliniğine Başvuran Polislerde Obezite Sıklığı. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilgileri Dergisi 18 (4): 223-228.
13. World Health Organization (1995). Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee 854: 308-369.
14. Gesta S, Tseng YH, Kahn CR (2007). Developmental origin of fat: tracking obesity to its source 131 (2): 242-256.
15. Öztora S (2005). İlköğretim çağındaki çocuklarda obezite prevalansının belirlenmesi ve risk faktörlerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
16. Ergün A (2003). Yağ Hücreleri ve Salgı Ürünlerinin Fonksiyonları. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 56 (3): 179-188.
17. Özata M (2003). Obezite Tanı ve Tedavisi. Birinci baskı. Gata Basımevi, Ankara; Sayfa: 1-9.
18. Akbulut G, Özmen M, Besler T (2007). Çağın Hastalığı Obezite. Bilim ve Teknik Dergisi. Yeni Ufuklar Eki Mart, 1-15.
19. Orhan Y (2001). Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul; Sayfa: 716-733.
20. Bouchard C (1996). Can obesity be prevented? Nutrition Reviews 54 (4 Pt 2): 125-130.
21. Koleva N (2016). Türkiye’de obezite ve kronik hastalıkların kadınlar üzerinde etkenleri ve riskleri araştırması. Hacettepe University Faculty of Health Sciences Journal 3(1): 102-103.
22. Onat A (2003). Türkiye’de Obezitenin Kardiyovasküler Hastalıklara Etkisi. Türk Kardiyoloji Dergisi 31(5): 279-289.
23. Bayraktar A (2010). Obezite tedavisinde eczacının rolü ve katkısı. Meslek İçerikli Beş Dergi 106(10): 23-24.
24. World Health Organization (2008). Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization

25. Avenell A, Broom J, Brown TJ, Poobalan A, Aucott L, Stearns SC, Smith WCS, Jung RT, Campbell MK, Grant AM (2004). Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implication for health improvement. *Health Technol Assess* 8(21): 1-182.
26. Arslan M, Başkal N, Çorakçı A, Görpe U, Korugan Ü, Orhan Y, Özbey N, Özer E (1999). Ulusal obezite rehberi. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayını, 1-24.
27. Mercanliligil S (2003). Kaybedilen Ağırlığın Korunması. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, 39-43.
28. Pawlak DB, Ebbeling CB, Ludwig DS (2002). Should obese patients be counselled to follow a low-glycemic index diet? Yes. *Obesity Reviews* 3(4): 35-43.
29. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnetho M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS, Howard B, Karanja N, Lefevre M, Rudel L, Sacks F, Van Horn L, Winston M, Wylie-Rosett J (2006). Diet and life style recommendations revision. A scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee 114: 82-96.
30. Mcinnis KJ, Franklin BA, Rippe JM (2003). Counseling for physical activity in overweight and obese patients. *Am Fam Physician* 67: 1249-1256.
31. Baltacı G (2006). Obezite tedavisinde egzersizin yeri. 1 Ulusal Adolesan Sağlığı Kongresi, Ankara; Sayfa: 131-133.
32. Akgün B (2008). Beden Ağırlığı Yönetiminde Davranış Modifikasyonu. Yetişkinlerde Ağırlık Yönetimi. Birinci baskı. Ekspres Baskı A.Ş, Ankara; Sayfa: 158-170.
33. Bağrıaçık N, Görpe U, Yiğit H (2003). Obezite tedavisinde ve ilaç kullanımında yeni ufuklar T.C. Sağlık Bakanlığı «Ulusal Diyabet ve Obezite Programı» kapsamında Diyabet ve Obezite Eğitim Kursu Notları. Türk Diabet Cemiyeti-Türkiye Obezite Araştırma Derneği, Türk Diabet ve Obezite Vakfı Yayını, İstanbul; Sayfa: 204-207.
34. Orzane AJ, Scott IG (2004). Diagnosis and treatment of obesity in Adults: an applied evidence-based review. *Journal of The American Board of Family Medicine* 17(5): 359-369.

35. Adan RAH, Vanderschuren LJM, LaFleur SE (2008). Anti-obesity drugs and neural circuits of feeding. *Trends Pharmacol Sci* 29(4): 208-17.
36. Bray GA (1994). Amphetamine: The Janus of treatment for obesity. *ObesRes* 2(3): 282-285.
37. Hainer V, Hainerová IA (2012). Do we need anti-obesity drugs. *Diabetes Metab Res Rev* 28(2): 3-20.
38. Erim G, Atakan Ö (2006). Obezite. *Journal of Science and Technology of Dumlupınar University*, 185-194.
39. Patra S, Nithya S, Srinithya B, Meenakshi S (2015). Review of medicinal plants for anti-obesity activity. *Transl Biomed* 6(3): 1-22.
40. Yun JW, (2010). Possible anti-obesity therapeutics from nature - a review. *Phytochemistry* 71(14-15): 1625-1641.
41. Tucci SA, Emma JB, Jason H (2010). The role of lipid and carbohydrate digestive enzyme inhibitors in the management of obesity: A review of current and emerging therapeutic agents. *Diabetes Metabo Syndr Obes Targets Ther* 3: 125-143.
42. Fried M, Hainer V, Basdevant A, Buchwald H, Deitel M, Finer N, Greve JW, Horber F, Mathus – Vliegen E, Scopinaro N, Steffen R, Tsigos C, Weiner R, Widhalm K (2007). Bariatric Scientific Collaborative Group Expert Panel. Interdisciplinary European Guidelines for surgery for severe (morbid) obesity. *Obes Surg* 17(2): 260-270.
43. Sağlık Bakanlığı (2013). Türkiye Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Programı; Sayfa: 1-80.
44. Hipertansiyon, Obezite ve Lipid Metabolizması Hekim için Tanı ve Tedavi Rehberi (2009). Ankara.
45. Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M (2004). *Endokrinoloji El Kitabı*. Dördüncü baskı. Güven Bilimsel Yayını, İzmir; Sayfa: 759-780.
46. Özdemir R (2019). Bitkisinin Çeşitli Kısımlarından Elde Edilen Ekstrelerin Pankreatik lipaz Enzimi Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması. Yüksek lisans Tezi. Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Çankırı.

47. Saul S (2007). Weight-Loss Drug to Be Sold Over the Counter. The New York Times. Sayfa: 1-3
48. Kang JG, Park CY (2012). Anti-obesity drugs: A review about their effects and safety. *Diabetes Metab J* 36(1): 13.
49. Egloff MP, Marguet F, Buono G, Verger R, Cambillau C, Tilbeurgh H (1995). The 2.46 Å resolution structure of the pancreatic lipase-colipase complex inhibited by a CII alkyl phosphonate. *Biochemistry* 34 (9): 2751-2762.
50. Mukherjee M (2003). Human digestive and metabolic lipases—a brief review. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* 22(5-6): 369-376.
51. Clapham JC, Arch JR, Tadayyon M (2001). Anti-obesity drugs: a critical review of current therapies and future opportunities. *Pharmacology & therapeutics* 89(1)8: 1-121.
52. Rüştü S (2003). Obizite Atlası. Birinci baskı. Karakter Color, Ankara; Sayfa: 109-112.
53. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP, Krempf M (1998). Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *The Lancet* 352(9123): 167-172.
54. Wollgast J, Anklam E (2000). Review on polyphenols in *Theobroma cacao*: changes in composition during the manufacture of chocolate and methodology for identification and quantification. *Food Res Int* 33 (6): 423-447.
55. Bravo L (1998). Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutrition reviews* 56(11): 317-333.
56. Ercan P, Nehir S (2014). Obeziteyi önleyen gıda bileşenleri. *Akademik Gıda Dergi* 12(1): 69-77.
57. Mokale SN, Dube PN, Bhavale SA, Sayed I, Begum A, Nevase MC, Shelke VR, Mujaheed A (2015). Synthesis, In-vitro screening, and docking analysis of novel pyrrolidine and piperidine-substituted ethoxy chalcone as anticancer agents. *Med Chem Res* 24(5): 1842-1856.
58. Yeliz KK (2023). Karayemiş, Lipolik Asit ve Rutin flavonoidlerinin Metformin verilen Diyabetik Ratlarda etkisi. Doktora tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Biyokimyası Anabilim Dalı, Ankara.

59. Kumar S, Pandey AK (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *The Scientific World Journal* 2013(1): 1-16.
60. De Pascual-Teresa S, Sanchez Moreno C, Granado F, Olmedilla B, De Ancos B, Cano MIP (2007). Short and Mid-term Bioavailability of Flavanones From Orange in Humans. *Curr. Top. Nutraceut. R* 5 (2/3): 129-134.
61. Awad AB, Bradford PG (2006). *Nutrition and Cancer Prevention*. CRC Press, NY, sayfa 25-50.
62. McDougall GI, Fyffe S, Dobson P, Stewart D (2005). Anthocyanins from red wine - Their stability under simulated gastrointestinal digestion. *Phytochem* 66: 2540-2548.
63. Jennings A, MacGregor A, Spector T, Cassidy A (2017). Higher dietary flavonoid intakes are associated with lower objectively measured body composition in women: evidence from discordant monozygotic twins. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 105(3): 626–634.
64. Wang L, Lee IM, Zhang SM, Blumberg JB, Buring JE, Sesso HD (2009). Dietary intake of selected flavonols, flavones, and flavonoid-rich foods and risk of cancer in middle-aged and older women. *The American Journal of Clinical Nutrition* 89(3): 905-912.
65. Merve A, İdrani K (2018). Flavonoidler ve Sağlık üzerine etkileri. *Aydın Gastronomi* 1: 31-38.
66. Ventura TLB, Calixto SD, Abrahim-Vieira BA, Souza AMT, Mello MVP, Rodrigues CR, Mariz MLS, Alves de Souza ROM, Leal ICR, Lasunskiaia EB, Muzitano MF (2015). Antimycobacterial and antiinflammatory activities of substituted chalcones focusing on an anti-tuberculosis dual treatment approach. *Molecules* 20(5): 8072-8093.
67. Satyanarayana M, Tiwari P, Tripathi BK, Srivastava AK, Pratap R (2004). Synthesis and antihyperglycemic activity of chalcone based aryloxypropanolamines. *Bioorganic Med Chemistry* 12(5): 883-889.
68. Wu JH, Wang XH, Yi H Lee H (2003). Anti-AIDS agents 54. A potent anti-HIV chalcone and flavonoids from genus desmos. *Bioorganic Med Chemistry Lett* 13(10): 1813-1815.

69. Lahtchev KL, Batovska DI, Parushev SP, Ubiyvovk VM, Sibirny AA (2008). Antifungal activity of chalcones: A mechanistic study using various yeast strains. *The European Journal of Medicinal Chemistry* 43(10): 2220-2228.
70. Vogel S, Ohmayer S, Brunner G, Heilmann J (2008). Natural and non-natural prenylated chalcones: synthesis, cytotoxicity and antioxidative activity. *Bioorganic Med Chemistry* 16(8): 4286-4293.
71. Kim DY, Kim KH, Kim ND, Lee KY, Han CK, Yoon JH, Seong BL (2006). Design and biological evaluation of novel tubulin inhibitors as antimitotic agents using a pharmacophore binding model with tubulin. *Journal of Medicinal Chemistry* 49(19): 5664-5670.
72. Lin YM, Zhou Y, Flavin MT, Nie W, Chen FC (2002). Chalcones and Flavonoids as anti-tuberculosis agents. *Bioorganic Med Chemistry* 10(8): 2795-2802.
73. Duman H, Guner A, Ozhatay N, Ekim T, Baser KHC (2000). Flora of Turkey and the East Aegean Islands. *Edinburgh University Press* 6(2): 209.
74. Hyun AJ, Seong EJ, Byung SM, Byung WK, Jae SC (2012). Anti-inflammatory activity of Korean thistle *Cirsium maackii* and its major flavonoid, luteolin 5-O-glucoside. *Food Chemistry, Toxicol* 50(6): 2171-2179.
75. Baytop T (1984). Türkiye de Bitkiler ile Tedavi. *Istanbul University Press* 40: 1-520
76. Fujita T, Sezik E, Tabata M, Yesilada E, Honda G, Takeda Y, Tanaka T, Takaishi Y (1995). *Econ. Bot* 49: 406–422.
77. Başer KHC (2022). Kekik. *Tabiat ve insan dergisi* 1(191).
78. Pérez J, Gutiérrez R, González J (2015). Luteolin and its Derivatives: Pharmacological Properties and Therapeutic Potential. *Pharmacological Research* 91: 38-54.
79. Jiang Y, Liu Y, Li Y (2014). The Role of Luteolin in Cancer Therapy: a review. *Journal of Ethnopharmacology* 154(1): 1-14.
80. Zhao J, Zhang Z, Wu J (2015). The Pharmacological Effects of Luteolin: a review. *European Journal of Pharmacology* 761: 102-110.
81. Kim H, Choi JH, Park JH (2017). Anti-Inflammatory Effects of Luteolin on Macrophages and Its Mechanism. *Journal of Nutritional Biochemistry* 44: 57-65.

82. Park J, Kim H, Lee S (2018). Luteolin: A Promising Therapeutic Agent for Inflammatory Diseases. *Phytotherapy Research* 32(4): 637-645.
83. Fang Y, Zhang Y, Liu Y, Wang W (2013). Luteolin Protects Against Inflammation and Apoptosis in Human Corneal Epithelial Cells. *Molecular Vision* 19: 2426-2437.
84. Khorshidi S, Mohammadi S, Amini M (2019). The Protective Effects of Luteolin Against Oxidative Stress and Inflammation in Various Cell Types: A Review. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 109: 1454-1461.
85. Meral B (2018). *Origanum rotundifolium* Boiss bitkisindeki sekonder metabolitlerin aktivite kontrollü izolasyonu, yapılarının aydınlatılması ve antioksidan aktivitelerinin incelenmesi. Yüksek lisans tezi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Tokat.
86. Özbek H, Güvenalp Z, Ozek T, Sevindik HG, Yuca H, Yerdelen KO, Demirezer LO, (2017). Chemical composition, antioxidant and anticholinesterase activities of the essential oil of *Origanum rotundifolium* Boiss. *Records of Natural Products* 11(5): 485-490.
87. Karaoğlu E (2011). Bazi *origanum* türleri üzerinde farmakognozik çalışmalar. Doktora tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozik Anabilim Dalı, Erzurum.
88. Semwal CB, Hussain A, Singh S (2024). An Overview on Naturally Occurring Phytoconstituent: Lithospermic Acid. *The Natural Products Journal* 14 (1).
89. Gupta, E. (2020). β -Sitosterol: Terapötik Potansiyele Sahip Baskın Fitosterol. Mishra, P., Mishra, RR, Adetunji, CO (editörler) *Gıda Teknolojisindeki Yenilikler*. Springer, Singapur.
90. Macoska JA (2023). The use of beta-sitosterol for the treatment of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *American Journal of Clinical and Experimental Urology* 11(6):467-480.
91. Ododo MM, Choudhury MK, Dekebo AH (2016). Structure elucidation of β -sitosterol with antibacterial activity from the root bark of *Malva parviflora*. *SpringerPlus* 5: 1210.

92. Akçin OE, Kandemir N, Akçin Y (2004). A Morphological and Anatomical Study on a Medicinal and Edible Plant *Trachystemon orientalis* (L.) G. Don (Boraginaceae) in the Black Sea Region. *Turkish Journal of Botany* 28: 435-442.
93. Yılar M, Onaran A, Yanar Y, Belguzar S, Kadioğlu I (2014). Herbicidal and antifungal potential of *Trachystemon orientalis* (L.) G. Don (Kaldırık). *Iğdır University Journal of the Institute of Science and Technology* 4(4): 19-27.
94. Mahajan S, Mehta A (2011). Suppression of ovalbumin induced Th2 driven airway inflammation by B-sitosterol in a guinea pig model of asthma. *European Journal of Pharmacology* 650(1): 458-464.
95. Saeidnia S, Manayi A, Gohari A, Abdollahi M (2014). The story of beta-sitosterol-a review. *European Journal of Medicinal Plants* 4 (5): 590-609.
96. Baskar AA, Ignacimuthu S, Paulraj GM, Al numair KS (2010). Chemopreventive potential of beta- Sitosterol in experimental colon cancer model an in vitro and In vivo study. *BMC Complement Altern Med* 10: 24.
97. Babu S, Jayaraman S (2020). An update on β -sitosterol: a potential herbal nutraceutical for diabetic management. *Biomed Pharmacother* 131: 1-8.
98. Wilt TJ, Ishani A, MacDonald R, Stark G, Mulrow C, Lau J (2000). Beta-sitosterols for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database System Review* 3.
99. Cabral CE, Klein MRST (2017). Phytosterols in the treatment of hypercholesterolemia and prevention of cardiovascular diseases. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 109(5): 475-182.
100. Ostlund REJ (2002). Plant sterols: A review. *Current Atherosclerosis Reports* 4(5): 418-423.
101. Ryu YH, Kim HS, Lee JH (2018). Anti-inflammatory effects of β -sitosterol in high-fat diet-induced obesity. *Nutrition Research* 56: 27-35.
102. Pérez-Jiménez J, Neveu V (2016). Scientific evidence of the anti-diabetic properties of bioactive compounds. *Nutrients* 8(12): 783.
103. Shirishkumar DA, Ashwini VM, Prashant DA (2014). Oriental Pharmacy and Experimental Medicine. Pharmacological, nutritional, and analytical aspects of B-sitosterol: a review. *Orient Pharm Exp Med* 14: 193-211.

104. Selvaraj J, Nalini D, Ponnulakshmi R, Shyamaladevi B, Senthil KG, Vişnu PV, Chella PP, Bo CE, Vijayalakshmi P, Kirubhanand Ç (2021). β -Sitosterol Circumvents Obesity Induced Inflammation and Insulin Resistance by down - Regulating IKKB/NF-kB and JNK Signaling Pathway in Adipocytes of Type 2 Diabetic Rats. *Mdpi Journal: Molecules* 26: 210-211.
105. Weihrauch J, Gardner JM (1978). Sterol contents of foods of plant origin. *Journal of the American Dietetic Association* 73 (1): 39-47.
106. Bustanji Y, Al-Masri IM, Mohammad M, Hudaib M, Tawaha K, Tarazi H, Alkhatib HS (2011). Pancreatic lipase inhibition activity of trilactone terpenes of Ginkgo biloba. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 26(4): 453-459.
107. Sener SO, Ozgen U, Kanbolat S, Korkmaz N, Badem M, Hanci H, Dirmenci T, Arabaci T, Aliyazicioglu R, Yenilmez E, Iscan GS (2021). Investigation of therapeutic potential of three endemic Cirsium species for global health problem obesity. *South African Journal of Botany*, 141, 243-254.
108. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, Gortmaker SL (2011). The global obesity pandemic: Shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 378(9793): 804–814.
109. Jones A (2021). Environmental triggers of the obesity epidemic. *Journal of Health Sciences* 22(1): 53-59.
110. Birari RB, Bhutani KK (2007). Pancreatic lipase inhibitors from natural sources: Unexplored potential. *Drug Discovery Today* 12(19-20): 879-889.
111. Kapoor K, Madaan R, Kumar S, Bala R, Walia RP (2021). Role of natural products in the treatment of obesity: Nanotechnological Perspectives. *Current Drug Metabolism* 22(6): 451-480.
112. Kwon CS, Sohn HY, Kim SH, Kim JH, Son KH, Lee JS, Kim JS (2003). Anti-obesity effect of Dioscorea nipponica Makino with lipase-inhibitory activity in rodents. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry* 67(7): 1451-1456.
113. Moreno DA, Ilic N, Poulev A, Raskin I, Ribnicky DM (2008). Effects of Arachis hypogaea nutshell extract on lipid metabolic enzymes and obesity parameters. *Life sciences* 82(21-22): 1097-1102.

114. Adisakwattana S, Sompong W, Meeprom A, Ngamukote S, Yibchok-Anun S (2012). Cinnamic acid and its derivatives inhibit fructose-mediated protein glycation. *International Journal of Molecular Sciences* 13(2): 1778-1789.
115. Williams G, Brown T, Jones M (2019). Interactions between genes and environment in the development of obesity. *International Journal of Obesity* 43(1): 18-26.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Zeine ABDYKASYMOVA

Doğum Yeri : Kırgızistan, Bişkek

Doğum Tarihi :

Medeni Hali :

Tel :

E-posta :

Adres :

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurum	Mezuniyet Yılı
Lisans	Kırgız Devlet Tıp Üniversitesi, Eczacı Fakülte	2016-2021
Yüksek Lisans	Karadeniz Teknik Üniversitesi	2021-

AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl –Yıl)
Eczane –	Eczanesi yardımcısı	2021

YABANCI DİL

İngilizce, Rusça, Kırgızca