

**DENEYSEL OBEZİTE MODELİNDE  
ARI SÜTÜNÜNÜN İNFLAMASYON VE  
MİNERAL DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Zehra Betül KUMRAL

Danışman

Doç. Dr. Ömer HAZMAN

KİMYA ANABİLİM DALI

Şubat 2021

Bu tez çalışması 18.FENBİL.33 numaralı proje ile AKÜ-BAPK tarafından desteklenmiştir.

**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DENEYSEL OBEZİTE MODELİNDE**  
**ARI SÜTÜNÜNÜN İNFLAMASYON VE**  
**MİNERAL DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

**Zehra Betül KUMRAL**

**Danışman**

**Doç. Dr. Ömer HAZMAN**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**Şubat 2021**

## TEZ ONAY SAYFASI

Zehra Betül KUMRAL tarafından hazırlanan “**Deneysel Obezite Modelinde Arı Sütününün İnflamasyon ve Mineral Düzeylerine Etkisi**” adlı tez çalışması lisansüstü eğitim ve öğretim yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca 23/02/2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından **oy birliği** ile Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Kimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

**Danışman** : Doç. Dr. Ömer HAZMAN

**Başkan** : Doç. Dr. Buğra KOCA  
Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya AD

**Üye** : Prof. Dr. Laçine AKSOY  
Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi

**Üye** : Doç. Dr. Ömer HAZMAN  
Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun

..... /..... /..... tarih ve

..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

.....

Prof. Dr. İbrahim EROL

Enstitü Müdürü

## **BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI**

### **Afyon Kocatepe Üniversitesi**

**Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;**

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eslere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

**beyan ederim.**

**23 / 02 / 2021**

Zehra Betül KUMRAL

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### DENEYSEL OBEZİTE MODELİNDE ARI SÜTÜNÜNÜN İNFLAMASYON ve MİNERAL DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Zehra Betül KUMRAL

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

**Danışman:** Doç. Dr. Ömer HAZMAN

Obezite, prevalansı son çeyrek asırda farkedilir bir şekilde artarak, toplumun en önemli sağlık sorunları arasına girmiştir. Obezitede davranışsal yaklaşım (fiziksel aktivitede bir artışla beraber günlük diyetle birlikte alınan kalori miktarının azaltılması ve hastaya gerekli sosyolojik, psikolojik vb. desteklerin sağlanması) başlangıç tedavi seçeneğidir. Bu yöntemle kilo kontrolü sağlanamadığı durumlarda farklı tedavi yaklaşımları da tedaviye eklenmelidir. Genel olarak, bu yaklaşımlar, farmakoterapi, beslenme düzeni veya kompozisyonunda değişiklikler, biyoaktif gıda bileşenleri ve takviyelerinin (fonksiyonel gıdalar) kullanılması şeklinde sıralanabilir.

Hem geleneksel hem de modern tıpta antibakteriyel, antitümör, antiallerjik, antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkileri ile hastalıkların tedavisinde kullanımı önerilen arı sütünün obeziteye etkileri son yıllarda araştırmalara konu olmaya başlamıştır. Bu bağlamda sunulan çalışmayla deney hayvanlarıyla oluşturulan deneysel obezite modelinde arı sütünün kronik etkileri belirlenmeye çalışıldı. Bu amaçla deney hayvanlarından 5 grup oluşturuldu. Bu gruplardan birisi kontrol grubu olarak planlandı ve diğer 4 deney grubuna 3 ay süre ile yüksek yağlı diyet (HFD) diyet verilerek obezite modeli oluşturuldu. Obezite gelişimi sağlanan deney hayvanlarına düşük (50 mg/kg-gün), orta (100 mg/kg-gün) ve yüksek (200 mg/kg-gün) dozlarda arı sütü 3 ay süre ile verildi.

Çalışma sonunda elde edilen numunelerde temel biyokimyasal parametreler (insülin, glukoz, gihrelin, lipid profili, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, biyoelement düzeyleri) ile inflamatuvar (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\alpha$ , IL-18, leptin, adiponectin) parametreler analiz edildi. Pankreas dokusunda Langerhans adacık hücrelerinde caspase 3 pozitif (Cas3<sup>+</sup>) ve insülin pozitif (Ins<sup>+</sup>) hücre sayıları belirlendi. Yağ dokuda arı sütünün adipogeneze etkisini belirleyebilmek için birim alandaki adiposit hücre sayısı ve büyüklükleri ile proliferasyon düzeyleri analiz edildi.

Elde edilen sonuçlar obezite oluştuğuktan sonra kronik arı sütü uygulanmasıyla kilo kontrolü sağlanmasa da, obezitenin diğer semptomları olan hiperleptinemi, inflamasyon, beta hücre disfonksiyonu ve adipogenezin arı sütü uygulanmasıyla baskılandığı anlaşıldı. Özellikle arı sütünün uzun dönemde Langerhans adacık hücrelerinde apoptozu baskılayıp insülin sentezini artırması, tip 2 diyabet tedavisi açısından arı sütünün olası etkilerinin daha detaylı incelenmesinin yararlı olabileceğini akla getirmektedir. Çünkü arı sütünün Langerhans adacıklarındaki insülin pozitif hücre sayısını nasıl artırdığının belirlenmesi önemli olabilir. Öyle ki arı sütü var olan ama fonksiyonu bozulmuş olan hücrelerin tekrar insülin sentez ve salınımını uyarıyor olabilir. Düşük bir ihtimal olsa da, arı sütünün uzun dönem kullanımı Langerhans adacıklarında insülin sentezleyen yeni  $\beta$  hücrelerinin (betagenez) oluşumunu uyarılmış olabilir. Eğer böyleyse arı sütü diyabet hastalarının tedavisi için yeni bir umut anlamına gelmektedir. Bu sebeple kronik arı sütü uygulamalarının Langerhans adacık hücrelerindeki etkilerinin ayrıntılı bir şekilde araştırılması önerilebilir.

**2021, xiii +108 sayfa**

**Anahtar Kelimeler:** Obezite, Arı sütü, İnflamasyon, Biyoelementler, Adipogenez, Betagenez.

## **ABSTRACT**

M.Sc. Thesis

### **EFFECT OF INFLAMMATION AND MINERAL LEVELS OF ROYAL JELLY IN EXPERIMENTAL OBESITY MODEL**

Zehra Betül KUMRAL

Afyon Kocatepe University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

**Supervisor:** Assoc. Prof. Ömer HAZMAN

The prevalence of obesity has increased noticeably in the last quarter of a century and has become one of the most important health problems of the society. Behavioral approach in obesity (with an increase in physical activity, reducing the amount of calories taken with the daily diet and providing the necessary sociological, psychological etc. support to the patient) is the initial treatment option. In cases where weight control cannot be achieved with this method, different treatment approaches should be added to the treatment. In general, these approaches can be listed as pharmacotherapy, changes in diet or composition, use of bioactive food ingredients and supplements (functional foods).

The effects of royal jelly, which is recommended for use in the treatment of diseases with its antibacterial, antitumor, antiallergic, anti-inflammatory and immunomodulatory effects in both traditional and modern medicine, on obesity have been the subject of research in recent years. In this context, the chronic effects of royal jelly were investigated in the experimental obesity model created with experimental animals. For this purpose, 5 groups of experimental animals were formed. One of these groups was planned as a control group and the other 4 experimental groups were given a high-fat diet (HFD) diet for 3 months, and an obesity model was created. Royal jelly was given to experimental animals that developed obesity in low (50 mg/kg-day), medium (100 mg/kg-day) and high (200 mg/kg-day) doses for 3 months.

In the samples obtained at the end of the study, basic biochemical parameters (insulin, glucose, ghrelin, lipid profile, kidney and liver function tests, bioelement levels) and inflammatory (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\alpha$ , IL-18, leptin, adiponectin) parameters were analyzed. Caspase 3 positive (Cas3<sup>+</sup>) and insulin positive (Ins<sup>+</sup>) cell numbers were determined in Langerhans' islet cells in pancreatic tissue. In order to determine the effect of royal jelly on adipogenesis in adipose tissue, the number and size of adipocyte cells per unit area and proliferation levels were analyzed.

The results obtained show that even though weight control is not achieved by chronic royal jelly after obesity occurs, it suppresses other symptoms of obesity, hyperleptinemia, inflammation, beta cell dysfunction and adipogenesis. Especially, the fact that royal jelly suppresses apoptosis and increases insulin synthesis in Langerhans islet cells in the long term suggests that it may be useful to examine the possible effects of royal jelly in terms of the treatment of type 2 diabetes. Because determining how royal jelly increases the number of insulin-positive cells in langerhans islets may be important. Royal jelly may stimulate the synthesis and release of insulin again in cells with impaired function. Although unlikely, long-term use of royal jelly may have stimulated the formation of new  $\beta$  cells (betagenesis) that synthesize insulin in the islets of Langerhans. If so, royal jelly represents a new hope for the treatment of diabetic patients. For this reason, it may be recommended to investigate in detail the effects of chronic royal jelly applications on Langerhans islet cells.

**2021, xiii + 108 pages**

**Keywords:** Obesity, Royal jelly, Inflammation, Bioelements, Adipogenesis, Betagenesis.

## TEŞEKKÜR

Sunulan bu çalışma; Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyelerinden Sayın Doç. Dr. Ömer HAZMAN danışmalığında hazırlanarak, Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'ne "Yüksek Lisans Tezi" olarak sunulmuştur.

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden her alanda yararlandığım danışmanım Sayın Doç. Dr. Ömer HAZMAN'a,

Tez çalışmam sırasında bilgi ve becerilerini paylaşmaktan çekinmeyen Sayın Prof. Dr. Laçine AKSOY'a ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ahmet BÜYÜKBEN'e, Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü çalışanlarına, Histopatoloji analizlerinde yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Fatih BOZKURT'a,

Laboratuvar çalışmalarımdayardımcı olan çalışma arkadaşlarıma, ayrıca yüksek lisans çalışmalarımı maddi anlamda 18.FENBİL.33 nolu proje ile destekleyen Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na,

Yoğun çalışmalarımdayardımcı ve maddi desteklerini esirgemeyen ve her zaman benim yanımda olarak beni destekleyen başarılarımı görmeyi en çok hak eden, beni her konuda cesaretlendiren, sevgisi ile en büyük desteği veren AİLEM'e ve hayat arkadaşım Şükrü ÜNVER'e,

sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Zehra Betül KUMRAL

Afyonkarahisar 2021

## İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa
ÖZET.....	i
ABSTRACT .....	iii
TEŞEKKÜR .....	v
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ .....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xi
ÇİZELGE DİZİNİ .....	xii
RESİMLER DİZİNİ .....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. LİTERATÜR BİLGİLERİ .....	2
2.1 Obezite .....	2
2.2 Obezite Epidemiyolojisi .....	4
2.2.1 Dünya’da Obezite Prevalansı .....	4
2.2.2 Türkiye’de Obezite Prevalansı .....	5
2.3 Obezite Gelişiminde Etkili Olan Faktörler (Obezite Etiyolojisi) .....	6
2.3.1 Genetik Faktörler.....	7
2.3.1.1 Monogenik Obezite .....	8
2.3.1.2 Sendromik Obezite .....	8
2.3.1.3 Poligenik/Yaygın Obezite .....	8
2.3.2 Endokrinolojik ( Hormonal) Faktörler .....	9
2.3.2.1 Leptin.....	11
2.3.2.2 İnsülin .....	12
2.3.3 Nörojenik (Nöropeptiderjik) Sinyaller .....	13
2.3.3.1 Nöropeptit Y (NPY) .....	13
2.3.3.2 Merkezi Melanokortin Sistemi (Pro-opiomelanokortin) Nöronları .....	13
2.3.3.3 Kokain ve Amfetamin ile Düzenlenmiş Transkript (CART) .....	14
2.3.3.4 Melanin-Konsantre Edici Hormon (MCH) .....	14
2.3.4 Tokluk ve Açlık Sinyalleri .....	15
2.3.4.1 Kolesistokinin (CCK).....	16
2.3.4.2 Glukagon Benzeri Peptid-1 (GLP-1).....	17
2.3.4.3 Peptid-YY .....	17
2.3.4.4 Açlık Sinyali Olarak Ghrelin Salgılanması ve Etkisi .....	18

2.3.5 Çevresel Faktörler .....	18
2.4 Obezite Düzeyinin Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler .....	19
2.4.1 Vücut Kitle İndeksi ( VKİ ).....	20
2.4.2 Bel/Kalça Oranı Ölçümü.....	21
2.5 Yağ Doku Sınıflandırılması .....	22
2.5.1 Beyaz Yağ Doku (WAT).....	24
2.5.2 Kahverengi Yağ Doku ( BAT) .....	24
2.5.3 Bej (Gri) Yağ Doku.....	25
2.6 Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar (Komorbiditeler) .....	25
2.7 Obezitenin Tedavisi .....	28
2.7.1 Fiziksel Aktivite ve Obezite.....	28
2.7.2 Psikolojik Faktörler ve Yaşam Tarzının Değiştirilmesi .....	29
2.7.3. İlaç Tedavisi .....	29
2.7.4 Obezitede Cerrahi Tedavi (Bariatrik Cerrahi).....	30
2.8 Obezite Tedavisinde Alternatif ve Tamamlayıcı Yöntemler .....	30
2.8.1 Apiterapi.....	32
2.8.1.1 Arı Zehiri .....	32
2.8.1.2 Bal.....	33
2.8.1.3 Propolis.....	33
2.8.1.4 Arı Poleni.....	33
2.8.1.5 Arı Sütü ( Royal Jelly).....	34
2.9 Arı Sütünün Özellikleri.....	35
2.9.1 Arı sütünün Fiziksel Özellikleri .....	35
2.9.2 Arı Sütünün Bileşenleri .....	36
2.9.2.1 Arı Sütünün Su içeriği .....	37
2.9.2.2 Arı Sütünün Protein İçeriği.....	37
2.9.2.3 Arı Sütünün Lipit İçeriği .....	38
2.9.2.4 Arı Sütünün Karbonhidrat İçeriği.....	39
2.9.2.5 Arı Sütünün Mineral ve Vitamin İçeriği.....	39
2.9.3 Arı Sütünün Yararları.....	40
2.9.3.1 Antimikrobiyal Aktivite .....	41
2.9.3.2 Antioksidan Aktivite .....	41
2.9.3.3 Nöroprotektif Aktivite .....	41
2.9.3.4 Yara İyileştirme Aktivitesi .....	42

2.9.3.5 Arı Sütünün Bağışıklığa Etkisi: İmmünomodülatör Aktivitesi .....	42
2.9.3.6 Arı Sütünün Kansere Etkisi .....	43
2.9.3.7 Arı Sütünün Diyabet Üzerine Etkisi .....	43
2.9.3.8 Arı Sütünün Üreme Sağlığı Üzerine Etkisi .....	44
2.9.3.9 Arı Sütünün Obeziteye Etkisi .....	44
3. MATERYAL ve METOD .....	46
3.1 Çalışmada Kullanılan Yemin Hazırlanması.....	46
3.2 Çalışmada Kullanılan Arı Sütünün Hazırlanması.....	49
3.3 Ratlarda Deneysel Obezite Modeli Oluşturma (HFD ile Besleme) Aşaması ve Deneysel Gruplarının Planlanması .....	49
3.4 Ratların Ağırlık Değişimleri, Açlık Kan Glukoz Düzeylerinin Ölçümleri.....	51
3.5 Çalışmanın Sonlandırılması ve Numunelerin Hazırlanması.....	51
3.6 Biyokimyasal Analizler .....	51
3.6.1 Beta Hücre Fonksiyonunun Değerlendirilmesi (HOMA- $\beta$ = Homeostasis Model Assessment Beta Cell Function) .....	52
3.6.2 İnsülin Direncinin Değerlendirilmesi (HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment İnsülin Resistan) .....	52
3.6.3 İnsülin Duyarlılığının Değerlendirilmesi (QUICKI).....	52
3.6.4 Tam Kanda Mikro/Makro Element Düzeylerinin Belirlenmesi.....	53
3.7 Histopatolojik Analizler.....	54
3.8 İmmunohistokimyasal Analizler.....	55
3.9 İstatistiksel Analiz .....	55
4. BULGULAR .....	57
4.1 Arı Sütünün Kilo Kontrolüne Etkisi .....	57
4.2 Arı Sütünün Açlık Kan Glukoz Düzeylerine Etkisi.....	60
4.3 Biyokimyasal Analiz Sonuçları .....	62
4.3.1 İnsülin, HOMA- $\beta$ , HOMA-IR ve QUICKI İndeksi Düzeyleri .....	62
4.3.2 Arı Sütünün Böbrek ve Karaciğer Fonksiyon Testlerine Etkisi.....	65
4.3.3 Arı Sütünün Serum Lipit Profiline Etkisi.....	66
4.3.4 Arı Sütünün İnflamasyona Etkisi .....	68
4.3.5 Tam Kan Mineral Madde İçeriği.....	71
4.4 Histopatolojik ve İmmunohistokimyasal Analiz Bulguları .....	73
4.4.1 Arı Sütünün Langerhans Adacık Hücrelerinde Cas3 Aktivasyonu ve İnsülin Sentezine Etkileri .....	73
4.4.2 Arı Sütünün Adipogeneze Etkileri .....	76

5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....	79
6.KAYNAKLAR.....	90
ÖZGEÇMİŞ.....	101
EKLER .....	102
EK 1. Etik Kurul Kararı.....	102
EK 2. Çalışmada Kullanılan Yağlı Diyetin ve Yağlı Diyetin Hazırlanmasında Kullanılan İç Yağın İçerik Analizi .....	103
EK 3. Çalışmada Kullanılan Arı Sütünün 10-hidroksi trans-2-dekanoik asit İçeriği Analiz Sonucu .....	108

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

### Simgeler

---

$\mu\text{g}$	Mikrogram
$\mu\text{L}$	Mikrolitre
$\mu\text{M}$	Mikromolar
$\text{H}_2\text{O}_2$	Hidrojen peroksit
$\text{HClO}_4$	Perklorik asit
$\text{HNO}_3$	Nitrik asit

### Kısaltmalar

---

10-H <sub>2</sub> DA	Trans-10-hidroksi-2-dekanoik asit
10-HDA	10-hidroksi-2-dekanoik-asit
AgRP	Agouti ile ilişkili peptit
ALT	Alanin transaminaz
AST	Aspartat transaminaz
BAT	Kahverengi yağ doku
BUN	Kan üre azotu
CCK	Kolesistokinin
CREA	Kreatin
CRP	C- reaktif protein
DPP-4	Dipeptidil peptidaz 4
ELISA	Enzime bağlı immünosorbent testi
GI	Gastrointestinal sistem
GLP-1	Glukagon benzeri peptid-1
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HFD	Yüksek yağlı diyet
HOMA-IR	İnsülin direnci indeksi
HOMA- $\beta$	Pankreatik beta hücre fonksiyonu indeksi
IFN- $\gamma$	İnterferon-gama
IL-18	İnterlökin-18
IL-1 $\alpha$	İnterlökin-1 alfa
IL-6	İnterlökin-6
LDH	Laktat dehidrogenaz
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
MJRP	Major royal jelly proteinleri
NAYKH	Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
NPY	Nöropeptid Y
PBS	Fosfat tamponu
POMC	Pro-opiomelanokortin
PYY	Peptid YY
RJ	Royal jelly
TNF- $\alpha$	Tümör nekroz faktör alfa
TURDEP	Türkiye diyabet edipemiyolojisi
VKİ	Vücut kitle indeksi
WAT	Beyaz yağ doku
WHO	Dünya sağlık örgütü

---

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Şekil 2.1 Obezite gelişimi ve komplikasyonları (komorbiditeleri) .....	3
Şekil 2.2 Türkiye`de yetişkin toplumunda obezite prevalansı .....	6
Şekil 2.3 Obeziteye neden olan faktörler. ....	7
Şekil 2.4 Enerji denge sistemi. ....	10
Şekil 2.5 Tokluk sinyalleri ve metazbolizmaya etkisi.....	16
Şekil 2.6 Yağ doku depolanma bölgeleri. ....	23
Şekil 2.7 Arı sütünde en çok bulunan yağ asitleri.....	39
Şekil 2.8 Arı sütünün farmakolojik etkileri.....	40
Şekil 3.1 Arı sütünün hazırlanması. ....	49
Şekil 3.2 ICP analizi için numunelerin hazırlanması. ....	53
Şekil 4.1 Aylara göre ağırlık değişimi.....	58
Şekil 4.2 Aylara göre kan glukoz seviyeleri.....	60
Şekil 5.1 Arı sütünün obeziteye etkisi.....	87

## ÇİZELGE DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Çizelge 2.1 Vücut kütle indeksi sınıflandırılması. ....	21
Çizelge 2.2 Farklı ülkelere özgü bel çevresi değerleri .....	22
Çizelge 2.3 Arı sütü bileşimi.....	36
Çizelge 2.4 Arı sütünün aminoasit içeriği .....	38
Çizelge 3.1 Çalışmada kullanılan yemlerin içerik analiz sonuçları. ....	47
Çizelge 3.2 Yağlı diyet yapımında kullanılan iç yağ asit kompozisyonu. ....	48
Çizelge 3.3 Çalışmada oluşturulan deney grupları ve yapılan uygulamalar. ....	50
Çizelge 4.1 Çalışma süresince deney gruplarında belirlenen ağırlık değişimleri. ....	59
Çizelge 4.2 Çalışma süresince deney gruplarında belirlenen açlık glukoz düzeyleri. ...	61
Çizelge 4.3 Çalışma sonunda elde edilen temel biyokimyasal parametre düzeyleri.....	64
Çizelge 4.4 Deney gruplarına ait çalışma sonu inflamatuvar/antiinflamatuvar parametre düzeyleri. ....	69
Çizelge 4.5 Tam kanda mineral madde içeriği.....	72
Çizelge 4.6 Pankreatik dokuda yapılan patolojik analizler. ....	74
Çizelge 4.7 Yağ dokuda yapılan patolojik analizler.....	76

## RESİMLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Resim 2.1</b> Arı sütü. ....	36
<b>Resim 4.1</b> Langerhans adacıklarında insülin pozitif alanlarının ölçümü .....	73
<b>Resim 4.2</b> Pankreas dokusunda yapılan immunohistokimyasal analizlerin .....	75
<b>Resim 4.3</b> Yağ dokuda yapılan histopatolojik analizlerin mikroskopi görüntüleri. ....	77

## 1. GİRİŞ

Obezite, birey ve toplum sağlığı açısından risk oluşturan hastalıkların başında gelmektedir. Obezite; tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, kanser gibi birçok hastalığın risk faktörlerinden birisidir. Bu nedenle obezitenin tedavisi veya obezite gelişiminin önlenmesi yönünde yapılacak çalışmalar toplum sağlığına çok yönlü katkı sağlayabilecek nitelikte görülmektedir. Obezite tedavisinde kullanılan tedavilerde (cerrahi yaklaşım, ilaç tedavisi vb.), obezitede verilen kiloların tekrar alınmaması hedeflenir. Bu nedenle sağlıklı beslenme ve düzenli olarak yapılacak fiziksel egzersizler de obezite tedavisinde yer almalıdır.

Günümüzde obeziteye karşı etkili olabilecek, yan etkileri olmayan veya minimize edilmiş doğal tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi bilimsel çalışmaların odak noktası haline gelmiştir. Bu doğal tedavi yöntemlerinden birisi de apiterapidir. Apiterapi, çeşitli hastalıklardan korunma ve tedavi amacıyla arı ürünlerinin kullanılmasıdır. Bu amaçla kullanılan arı ürünlerinden birisi de arı sütüdür. Son yıllarda yapılan çalışmalar arı sütünün lipit ve glukoz metabolizmasına önemli etkileri olabileceğini göstermiştir. Bu nedenle çalışmalar arı sütünün obeziteye olası etkileri konusunda odaklanmaya başlanmıştır.

Sunulan tez çalışması metninde arı sütü ve obeziteyle ilgili güncel verilere literatür bilgileri kısmında yer verilmiştir. Materyal ve metod kısmında çalışmada kullanılan malzeme ve yöntemlere değinilmiş olup, bulgular kısmında ise laboratuvar analizlerinden elde edilen veriler sunulmuştur. Tartışma ve sonuç kısmında ise elde edilen verilerle literatürde bu konuda yapılan güncel çalışmalar birlikte değerlendirilmiştir.

Bu tez çalışma konusu belirlendiğinde (2018 yılında) kronik arı sütü uygulamalarının obeziteye etkisi ile ilişkili herhangi bir çalışma yokken, son iki yılda bu konuda hem deney hayvanları ile hem de insanlarla çalışmalar yapıldığı görülmektedir. Yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde sunulan çalışmadaki deney modeli ve elde edilen verilerin özgünlüğünü koruduğu bu nedenle literatüre önemli bir katkı sunabileceği düşünölmektedir.

## 2. LİTERATÜR BİLGİLERİ

### 2.1 Obezite

Obezite, normal olmayan oranlarda ağırlık artışı ile karakterize olan ve dünya nüfusunun önemli bir kısmını etkileyen yaygın sağlık sorunlarından birisidir. Obezitenin dünya çapındaki artışı “globezite (globesity)” olarak ifade edilmektedir. Literatürde "global" ve "obesity" kelimelerinin birleşimiyle oluşan "globesity" dünya çapında gözlenen sosyal bir problem veya küresel olarak toplumun büyük bir kısmını etkileyen küresel obezite olarak tanımlanmaktadır (Afshin vd. 2017).

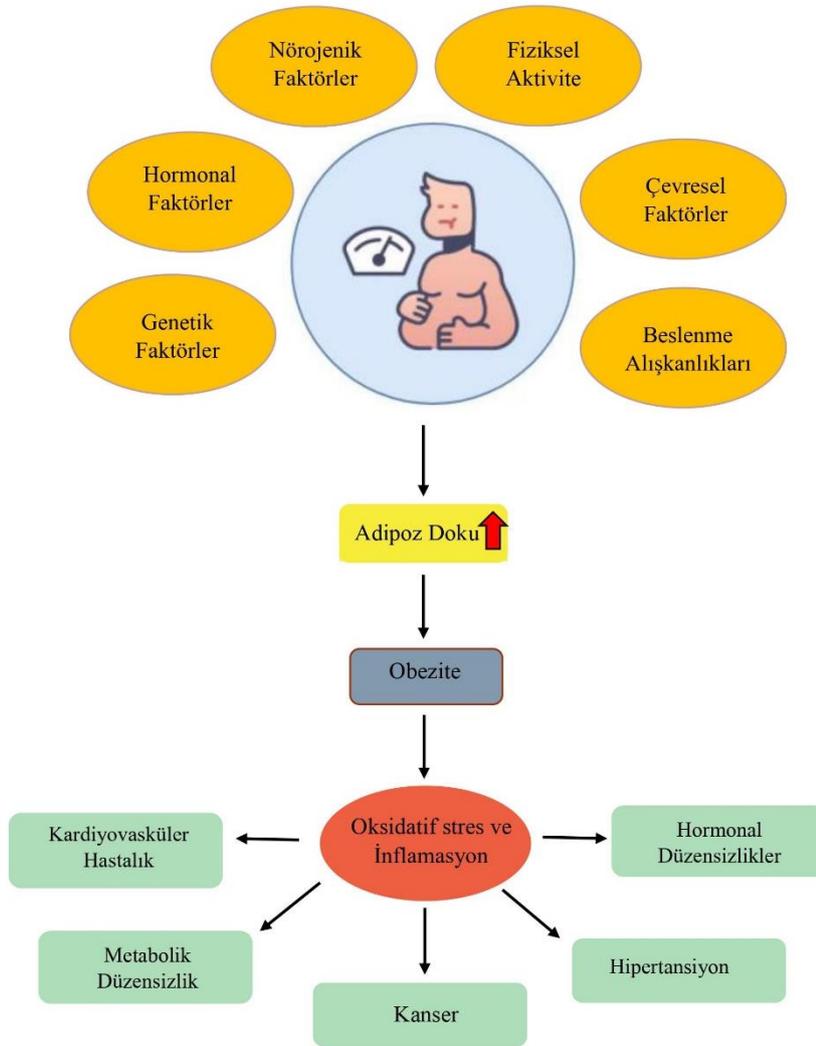
Ortaya çıkan herhangi bir hastalığın önlenmesi ve tedavisi için esas nedenleri anlamak birinci derecede önemlidir. Binlerce yıl öncesinde obez insanları tasvir eden eserler olsa da obezite yaygın olarak son yüz yılda gelişmiştir. Motorlu iş gücü ve ulaşım imkanlarının gelişmesi, sosyo-ekonomik ilerleme ve kısıtlamasız gıda bulunması birçok kişide enerji dengesinde düzensizlikler meydana getirmiştir. Sosyo-ekonomik alanda meydana gelen bu tür değişiklikler hayatı kolaylaştıran teknik atılımlar olsa da, insanların vücut ağırlıklarının artışında önemli etkenler haline gelmiştir (Pijl 2011).

Genel olarak obezitenin görülme oranları; fiziksel inaktivite, düzensiz yaşam, sağlıksız ve dengesiz yaşam koşulları sonucu artabilmektedir. Obezite temelde ağırlık artışına paralel olarak, total vücut yağının artmasıyla karakterize edilen bir hastalıktır. Obezitede ağırlık ve vücut yağ oranlarının artması birçok nedene bağlanabilmekle beraber, en yaygın neden olarak enerji alınması ve harcanması arasındaki dengesizlik gösterilebilir.

Bir kişinin obezite açısından durumu çeşitli yöntemler ile belirlenebilmektedir. Bu yöntemlerin başında antropometrik ölçüm yöntemleri gelmektedir. Farklı yaş grupları, cinsiyet ve beslenme durumundaki kişilerin fiziksel boyutlarının (boy uzunluğu, vücut ağırlığı, çevre ölçümleri vb.) ölçülmesi ve vücut bileşiminin (yağ ve kas dokusunun) farklı yöntemler kullanılarak ölçülmesi yöntemlerine antropometrik ölçüm denir. Antropometrik ölçümler; büyümenin değerlendirilmesi, yağsız kas dokusu, yağ dokusu

miktarı, vücuttaki yağın dağılım oranlarını göstermesinden dolayı önem taşır (Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010).

Obezite kadar obeziteyle beraber gelişme olasılığı artan hastalıklar da toplum açısından önemli riskler oluşturmaktadır. Obezite, özellikle metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi ile yakında ilişkilidir (Şekil 2.1). Obezitenin şiddeti arttıkça uyku apnesi, astım, safra taşı, steatohepatit, glomerüloskleroz, dislipitemi ve endotel fonksiyonel bozukluklarının görülme olasılığı da artmaktadır (Kleinert vd. 2018).



Şekil 2.1 Obezite gelişimi ve komplikasyonları (komorbiditeleri).

## 2.2 Obezite Epidemiyolojisi

Obezite sosyal ve psikolojik açıdan toplumun her kesiminde bulunan insanları etkileyebilmektedir. Obezitenin oluşumunu etkileyen temel faktörler yaş, cinsiyet, ülkelerin sosyo-ekonomik durumu ve eğitim sayılabilir. Yakın bir gelecekte dünya nüfusunun yaklaşık %38'inin fazla kilolu, %20'sinin ise obez olacağı öngörülmektedir (Hruby ve Frank 2015). Çoğu gelişmiş ülkede obezitedeki artış eğilimleri azalmış gibi görünse bile, bu ülkelerin çoğunda hastalık düzeyinde şişmanlık artmaya devam etmektedir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen bulgular, obez kişilerde insülin direnci geliştiği ve artan bel çevresinin kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Stefan vd. 2013).

### 2.2.1 Dünya'da Obezite Prevalansı

1980 yılından bu yana, obezite prevalansı 70'ten fazla ülkede iki katına çıkmış ve diğer ülkelerde sürekli artış göstermiştir. Çocuklarda obezite prevalansı yetişkinlere oranla daha düşük olmasına rağmen, birçok ülkede çocukluk obezite oranı yetişkin obezite artış oranından daha fazladır (Afshin vd. 2017). Dünya sağlık örgütünün (WHO) küresel tahminlerine bakacak olursak 2015 yılında toplam 107,7 milyon çocuk ve 603,7 milyon yetişkin obez olmuştur. 2016 yılında 18 yaş ve üstü yetişkinlerin %39'u, dünya yetişkin nüfusunun yaklaşık %13'ü obezdir. Bu rakamlara bakılacak olursa dünya çapında obezite prevalansı her geçen gün artmaktadır (WHO 2020). Dünya genelinde obezite prevalansının her geçen gün artmasından dolayı WHO ve diğer sivil toplum kuruluşları obez birey sayılarının artmasını önlemek ve azaltmak için küresel eylem çağrısında bulunmuşlardır (Pijl 2011).

Obezitenin en çok gözlemlendiği Amerika Birleşik Devletleri'nde Kronik Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) tarafından yürütülen ABD-Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması (NHANES) isimli çalışmada, 2003-2004 yılında obezite (VKİ > 30) prevalansının erkeklerde %31.1, kadınlarda %33.2, 2005-2006 yılında ise erkeklerde %33.3, kadınlarda ise %35.3 olarak tespit edildiği açıklanmıştır. Avrupa'da yetişkinlerde fazla kilolu olma prevalansı erkeklerde %32-79, kadınlarda ise %28-78 arasında

değişmektedir. Avrupa`da fazla kilolu olma durumunun en yüksek olduğu ülkeler Arnavutluk, Bosna-Hersek ve İngiltere (İskoçya bölgesinde)'dir. Türkmenistan ve Özbekistan ise dünyada prevalansın en düşük olduğu ülkelerdir. Bu ülkelerde obezite prevalansı erkeklerde %5-23, kadınlarda %7-36 arasında değişmektedir (WHO 2019).

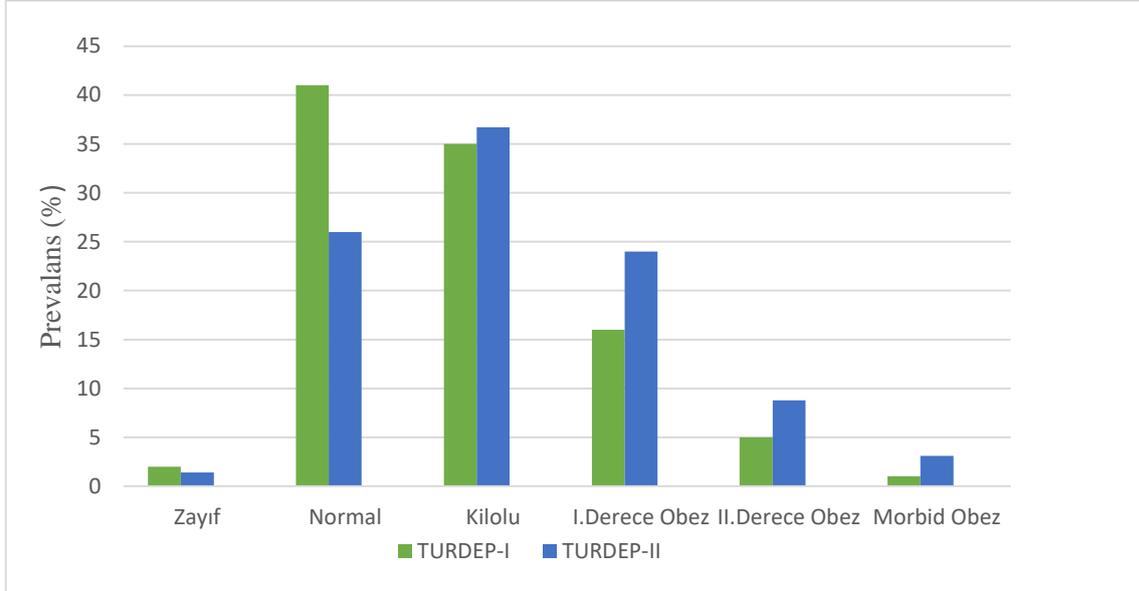
## **2.2.2 Türkiye'de Obezite Prevalansı**

Türkiye'de yaşam tarzı ve beslenme şeklinin hızlı bir şekilde farklılaşması sonucunda obezite, halk sağlığını önemli ölçüde tehdit eden bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Ülkemizdeki obezite oranları ile diğer ülkelerdeki obezite oranları arasında büyük fark olmadığı yapılan araştırmalar sonucu anlaşılmıştır. Ülkemizde yetişkinler arasındaki obezite prevalansı, yaklaşık olarak %30 civarındadır (TEMD, 2018). Türkiye'de obezite sıklığını araştıran ilk epidemiyolojik çalışma TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasıdır. TEKHARF çalışmasında 2000 yılında obezite prevalansının, yetişkin kadınlarda %43, yetişkin erkeklerde %21,1 olduğu; 2003 yılında ise kadınlarda %44,2 ve erkeklerde %25,2'ye ulaştığı bildirilmiştir (TEMD, 2018). 2008 Türkiye verilerine bakıldığında ülkemizde obezite sıklığının toplum genelinde %27.8, kadınlarda %34.0 ve erkeklerde %21.7 (Ural vd. 2018) olduğu ifade edilmektedir.

Türkiye'de obezite prevalansının belirlenmesine yönelik ilk çalışmalardan birisi olan ve 1997-1998 yıllarında 540 merkezde gerçekleştirilen Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi (TURDEP-I) çalışmasında, 20 yaş ve üstü 24.788 kişi incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar obezite prevalansının 1997-1998 yılları için %22,3 (kadın %30, erkek %13) olarak hesaplanmıştır. Obezite prevalansı kentlerde %23.8, kırsal kesimde ise %19.6 olarak bulunmuştur.

TURDEP-I çalışmasıyla aynı merkezlerde 12 yıl sonra tekrardan yapılan TURDEP-II çalışmasında ise obezite sıklığı, toplumda genel olarak %35 (kadın %44, erkek %27) bulunmuştur. Çalışma sonuçları, TURDEP-I oranları ile karşılaştırıldığında, 1998 ile 2010 yılları arasında Türkiye'de yetişkin toplumda obezite prevalansının %22,3'ten %31,2'ye yükseldiği görülmüştür. Obezite prevalansı kadınlarda %34, erkeklerde ise %107 oranında artmıştır. Obezite prevalansı, 20'li yaşlardan itibaren artarak kadınlarda

45-74 yaş grubunda %50'yi ve erkeklerde ise 45-64 yaş grubunda %30'u aşmakta, ileri yaşlarda ise azalma eğilimi göstermektedir (TEMĐ, 2018). TURDEP-I ve TURDEP-II'ye göre Türkiye'de yetişkin toplumun vücut kitle indeksi (VKİ) dağılımı Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



**Şekil 2.2** Türkiye'de yetişkin toplumunda obezite prevalansı (TURDEP; Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi) (Satman vd.2002).

### 2.3 Obezite Gelişiminde Etkili Olan Faktörler (Obezite Etiyolojisi)

Genetik, epigenetik, fizyolojik, davranışsal, sosyokültürel ve çevresel pek çok etmen obezite gelişimine zemin hazırlar (TEMĐ, 2018). Obezite etiyojisine baktığımızda vücutta artan yağın depolanmasının temel nedeni olarak, günlük olarak alınan kalori ile harcanan kalori miktarları arasındaki dengesizlik karşımıza çıkmaktadır. Günlük diyetle alınan kalori miktarı harcanana göre daha yüksek olduğu ve bu durumun süreklilik gösterdiği dönemlerde bireylerde ağırlık artışları görülmektedir. Bu bağlamda obeziteden korunabilmek için günlük enerji dengesi kontrol altına alınmalıdır.

Enerji dengesi, alınan kaloriler ve harcanan kalorilerin birbirine eşit olmasıdır. Enerji dengesi oluşmasında etkili olan enerji alımı, harcanması ve depolanması kontrol altına alınabilirse obezite büyük ölçüde önlenir veya tedavi edilebilir. Obezitenin

oluşmasında en temel etken günlük ihtiyacımız olan daha çok kaloriyi içerecek şekilde beslenmemiz olmakla beraber, obezitenin meydana gelmesi çok değişik sebeplere de bağlı olabilir. Bunlar arasında genetik yatkınlık, psikolojik, nörojenik ve endokrinolojik nedenler gibi birçok faktör (Şekil 2.3) sayılabilir.



Şekil 2.3 Obeziteye neden olan faktörler.

### 2.3.1 Genetik Faktörler

Obezite, çevresel ve genetik faktörlerin birbirleriyle etkileşim içinde olduğu multifaktöriyel, karmaşık, patolojik bir hastalıktır (Clement vd. 2002, González Jiménez 2011). Obezite oluşumuna etkisi olabilecek genler arasında; açlık ve tokluk sinyallerini iletmeyi amaçlayan peptitleri kodlayan genler, adipositlerin büyümesinde ve farklılaşmasında rol oynayan genler ve enerji harcamalarını kontrol eden genler sayılabilir. Bu genlerde veya iştahın düzenlenmesinde yer alan proteinlerin kodlanması ve sentezinde yer alan genlerde gerçekleşebilecek olası mutasyonların, obezitenin gelişmesiyle ortaya çıkan patolojik değişikliklerden sorumlu olduğu kabul edilmektedir (González Jiménez 2011).

Obezite ailesel birikim göstermektedir. Ancak obeziteyle meydana gelen bazı hastalıklar hariç, obez hastaların büyük bir çoğunluğu tam bir mendeliyen (tek gen kusurunun neden olduğu hastalık) kalıtım göstermez, sadece risk oluşturur (Semerci, 2004). Bu yüzden genetik olarak obezite üç kısımda incelenebilir. Bunlar; monogenik obezite, sendromik obezite ve poligenik/yaygın obezite şeklinde sıralanabilir.

### **2.3.1.1 Monogenik Obezite**

Obezitenin monogenik formunun oluşumuna neden olan insan genlerinin her biri leptin-melanokortin yolunun aracılık ettiği enerji homeostazisinin düzenlenmesinde rol oynayan genlerdir. Bu genler iki grupta incelenmektedir. Birinci grupta leptin, leptin reseptörü ve proopiomelanokortin (POMC) prohormonu kodlayan genler vardır. İkinci grupta ise, melanokortin 4 reseptörünü (MC4R) kodlayan gendeki mutasyonlar bulunmaktadır. MC4R geni mutasyonu, en yaygın görülen obezite geni mutasyonu olup, obezite olgularının %1-4'ünü içerir. Obezitenin bu monofaktöriyel formuna neden olan gen mutasyonları, vücut ağırlık değişimini içermekte olup, obezitede tedavi amaçlı ilaç geliştirilmesinde yeni hedefler ortaya çıkarmıştır (Kılınç ve Gözel 2018, Semerci 2004).

### **2.3.1.2 Sendromik Obezite**

Sendromik obezite olguları, farklı genetik bozukluklar ya da kromozomal anomalileri (otozomal ya da X'e bağlı) nedeni ile ortaya çıkmaktadır. Sendromik obezite ile karakterize edilen sendromlar arasında; Prader-Willi sendromu (PWS), Bardet Biedl sendromu (BBS) ve Alström sendromları sayılabilir (Rohde vd. 2019). Sendromik obezite özellikle genetik mutasyonların ikincil sonucu olarak doğrudan veya dolaylı olarak meydana gelebilmektedir. Bu durum monogenik obeziteden oldukça farklı olup obezite hastasının klinik görüntüsünün sadece bir parçasıdır (Albayrak ve Eklioğlu 2016).

### **2.3.1.3 Poligenik/Yaygın Obezite**

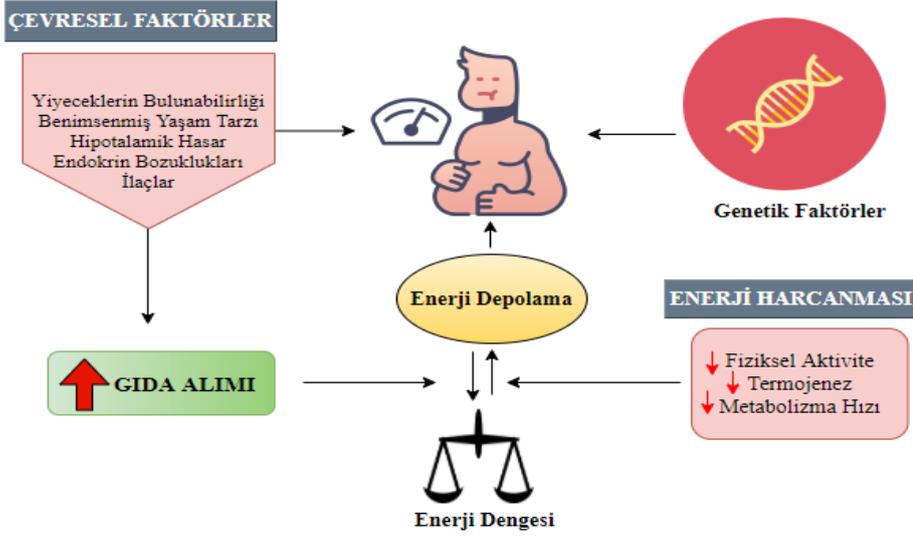
Poligenik/yaygın obezite, genler ve obezite gelişimini uyarıcı diğer risk faktörlerinin birbiriyle etkileşimi sonucu oluşan obezite türüdür. Bu obezite formunda çok genli

mutasyonlar ve bazı çevresel faktörler arasındaki etkileşim, obezitenin oluşmasına katkıda bulunur. Örneğin belirli bir SNPs (Single nucleotide polymorphisms) geni baskın olduğunda önemli ölçüde daha yüksek enerji alımına neden olan FTO (fat mass and obesity-associated) gen bölgesinin, obezite oluşumuna katkıda bulunduğu belirtilmektedir (Tack ve Reunes 2018). Bu ve benzeri poligenik obezite genlerinin araştırılması ve saptanması amacıyla iki farklı yaklaşım üzerinden çalışmalar devam etmektedir. Bunlardan birincisi, obezitede rolü olabileceği düşünülen aday genlerle ilgili yapılan spesifik araştırmalar, diğeri ise genom taramalarıdır (Kılınç ve Gözel 2004).

### **2.3.2 Endokrinolojik ( Hormonal) Faktörler**

Obezite gelişimine etki eden faktörlere ait etki mekanizmalarının anlaşılabilmesi için öncelikli olarak metabolizmada enerji üretilmesinde, depolanmasında ve bunlar için ihtiyaç duyulan hammaddelerin (gıdanın) vücuda alınmasında rol oynayan mekanizmaların iyi bilinmesi gerekir. Başka bir ifade ile vücutta enerji dengesinin sağlanabilmesi için çalışan mekanizmalara ait sinyal yollarına hakim olmak, obeziteye etki eden faktörlerin nasıl etkinlik gösterdiğini anlamak adına yararlı olabilir.

Organizmada alınan enerji miktarı harcanan enerji miktarından fazla olması durumunda, fazladan enerji oluşumuna neden olabilecek biyomoleküller (özellikle karbonhidratlar ve yağlar) depolanırlar. Bu sürekli hale gelirse ağırlık artışı oluşmaya başlar. Metabolizmada enerji harcamaları fiziksel aktivite, bazal metabolizma ve uyarlayıcı termojenez aracılığı ile artmaktadır. Fiziksel aktivite tüm hareketlerin istemli olarak gerçekleşmesini ifade ederken, bazal metabolizma hayatı sürdürmek için meydana getirilen biyokimyasal süreçleri ifade eder. Uyarlayıcı termojenez ise, soğuğa maruz kalma ve diyetteki değişikliklerden, çevresel değişikliklere yanıt olarak ısı şeklinde dağıtılan enerjiyi ifade eder. Çeşitli hücrel olaylar genellikle bireyin genel enerji denklemini etkilerse obeziteye neden olabilir veya önleyebilir (Spiegelman ve Flier 2001). Enerji denge sistemi (Şekil 2.4) vücuda gıda alımı sonucu, pozitif ve negatif duyuşal geri bildirim mekanizmalarından oluşan bir fizyolojik sinyaller ve davranış kontrolleri sisteminden etkilenir (Mastorakos ve Zapanti 2004). İçsel ve dışsal sinyallerin değerlendirilmesi ve düzenlenmesinde hipotalamus merkezi bir rol üstlenir.



Şekil 2.4 Enerji denge sistemi.

Hipotalamus; beslenme, termoregülasyon, üreme gibi homeostatik süreçlerin düzenlenmesinde görev alan ve endokrin sistemin tepesinde olan bir yapıdır. Yapılan çalışmalarda hipotalamik sinyal molekülleri ve reseptörlerinde vücut ağırlığında değişikliklere neden olan bir dizi farklı genetik mutasyon tanımlanmıştır. Tanımlanan sinyal molekülleri aracılığıyla ilgili mekanizmalar incelenerek, beslenme ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol alan hipotalamik yolları yeniden tanımlamak mümkün olmuştur (Elmqvist vd. 1999). Hipotalamus nöral, endokrin ve metabolik sinyalleri algılar. Bu algılar aracılığıyla hipotalamusta üretilen uyarıcı/baskılayıcı özellikteki faktörler değişik doku ve farklı metabolik yolları etkileyerek davranışsal, otonom ve endokrin tepkilerin oluşmasına neden olur. Bu tepkiler ise öncelikle hücresel cevapların, sonrasında da doku ve organlarda ve nihayetinde organizmada değişen duruma göre uygun tepkilerin oluşmasını sağlar. Hipotalamusta iştah ve enerji dengesinin merkezi kontrolü, beyin sapında, serebral kortekste ve koku bölgelerindeki sinir sistemleri aracılığı ile gerçekleşmektedir (Spiegelman ve Flier 2001). Hipotalamusun iştah ve tokluktaki merkezi rolü lezyon çalışmaları ile gösterilmiştir. Yapılan deneysel çalışmalarda ventromedial hipotalamustaki lezyonlar obeziteye neden olurken, lateral hipotalamustaki lezyonlar zayıflığa neden olmaktadır (Elmqvist vd. 1999).

Obezite ile artış gösteren yağ dokusu, canlı organizmalarda yedek enerji deposu gibi görev yapmanın yanında, enerji metabolizmasının kontrolünde aktif olarak yer alan hormon etkili birçok metabolitin sentez ve salınımında da rol alır. Bu nedenle son yıllarda yağ doku endokrin bir doku olarak da kabul edilmektedir. Yağ dokuda sentezlenen adipoz kaynaklı sinyal moleküllerine adipokinler adı verilmektedir. Yağ dokudan sentezlenen leptin, TNF- $\alpha$  gibi adipokinler inflamatuvar etkili iken, adiponektin, IL-10 gibi adipokinler antiinflamatuvar etkilidir. Yağ dokudan üretilen adipokinlerin bazıları doğrudan/dolaylı mekanizmalar aracılığı ile hipotalamusu etkileyerek enerji dengesinde rol oynayabilmektedir.

Enerji dengesinin düzenlenmesiyle ilgili hormonlar arasında insülin, leptin, kortikosteroidler, ghrelin ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) bulunur. Leptin, insülin ve GLP-1 katabolik etkiler gösterebilirken, kortikosteroidler ve ghrelin anabolik etkiler üretebilir. Adiponektin de enerji dengesini düzenleyebilir, ancak bu hormonun enerji dengesi üzerindeki gerçek etkisi henüz tam olarak tanımlanmamıştır (Richard ve Baraboi 2004).

Son yirmi yıl boyunca, obezite ve diyabet araştırmacılarının üzerinde durduğu multifonksiyonel hormon leptindir. Leptin, 1994 yılında izole edilmiştir. Adipositlerde ob geni ürünü olarak sentez edilen leptin, 167 aminoasitli, protein yapıda olan bir hormondur (Mastorakos ve Zapanti 2004). Leptin hormonu, enerji dengesi açısından hipotalamik nöronların düzenleyicilerinden birisidir. Leptin, esas olarak beyaz yağ dokusunda (WAT) ve kahverengi yağ dokusunda (BAT) sentez edilmekle beraber, mide, iskelet kası, plasenta ve meme dokularında, çok daha düşük seviyelerde de olsa sentezlenir. Günümüzde leptin, merkezi sinir sisteminde besleme davranışını düzenleyen bir sinyal/hormon olarak kabul edilmektedir (King 2006).

### **2.3.2.1 Leptin**

Leptin, yağlanmadaki metabolik değişikliklerin kontrolünü sağlar ve kısa süreli enerji alımını düzenler. Negatif enerji dengesi sonucu, düşük leptin sinyali anabolik olayları aktive eder ve katabolik olayları inhibe eder. Bu nedenle leptinin veya leptin reseptörünün

genetik yokluğu/baskılanması obezite ve hiperfaji (aşırı yeme) ile ilişkilidir. Bu değişikliğin altında yatan moleküler mekanizmaların aydınlatılması üzerine çalışmalar halen devam etmektedir. Elde edilecek bulgular obezitenin tedavisi açısından yararlı olabilir (Valassi vd. 2008).

### **2.3.2.2 İnsülin**

Metabolizmada enerji dengesinin düzenlenmesinde görev alan diğer temel hormon insülinidir. Bilindiği üzere sağlıklı bir insanda insülin, özellikle beslenme sonrasında pankreastan artan miktarlarda salınarak kan yoluyla dokulara ulaşmakta ve hücre membranlarında bulunan reseptörlerine (trozin kinaz reseptörleri) bağlanarak hücre içine glukozun alınmasını sağlayacak mekanizmaları aktive etmektedir. Böylelikle beslenme sonrası yükselen kan glukozu düşürülülerek ve hücrelere enerji üretimi ve diğer metabolik sinyal yollarında kullanılmak üzere ham madde sağlanarak metabolik denge kurulmaya çalışılır. İnsülin, enerji homeostazı üzerinde leptine benzer özellikte katabolik etkilere sahiptir.

Yapılan deneysel çalışmalarda, insülin enjeksiyonunun beslenmeyi engelleyerek termojenezi uyardığı belirlenmiştir (King 2006). İnsülinin iştah azaltan rolü, insüline bağımlı aşırı yeme ile desteklenir. İnsülin periferal olarak uygulandığında, düşük kan şekeri korunursa katabolik bir etki gösterebilir. İnsülin normalde iştah azaltıcı bir etki göstermesine karşın, özellikle açlık durumlarında hipoglisemik etkininin uyarmasıyla iştaha neden olabilecek bir etki gösterebilir.

Beyinde insülinin enerji dengesi açısından etkili olan nörosinyalleri (NPY; nöropeptit Y ve POMC; pro-opiomelanocortin sinyalleri gibi) etkilediği bildirilmektedir (Richard ve Baraboi 2004). İnsülin eksikliği iştahı artırıcı etkileri bilinen NPY oluşumunu uyarırken, insülin uygulaması ise hipotalamik NPY ekspresyonunu inhibe etmektedir. Bu veriler insülinin iştah azaltıcı yönünün ağır basabileceğini bize göstermektedir (Valassi vd. 2008).

### **2.3.3 Nörojenik (Nöropeptiderjik) Sinyaller**

Metabolizmada enerji dengesinin oluşmasında etkili olan nörojenik mekanizmada nöropeptitler gibi nöromediatör maddeler önemli rol oynamaktadırlar. Bu mediatörler arasında nöropeptit Y (NPY), melanokortinler, agouti ilişkili proteinler (AgRP), pro-opiomelanokortin (POMC), peptit yapılı kokain ve amfetamin ile düzenlenmiş transkript (CART) ve melanin-concentrating hormone (MCH) sayılabilir.

#### **2.3.3.1 Nöropeptit Y (NPY)**

Enerji dengesininin oluşturulmasında etkili olan peptitlerden birisi olarak NPY, iştahın en güçlü merkezi geliştiricisidir. Düşük leptin düzeyleri, hipoglisemi, hipoinsülinemi ve negatif enerji dengesi koşulları NPY'yi uyararak mRNA ekspresyonunu artırır. NPY'nin merkezi uyarması, termogenezi inhibe eder, gıda alımını artırır ve adipogenez oluşumuna neden olur. NPY aktivitesinin inhibe edilmesi ise arteriyel hipertansiyon, analjezi, hipofiz hormonu salgılanması ve hipoglisemi gibi yan etkilerle ilişkilendirilmektedir (Valassi vd. 2008). NPY ile AgRP, hipotalamusta iştah uyarıcı (oreksijenik) bir etkiye sahiptir ve gıda alımının artmasına neden olur (Mastorakos ve Zapanti 2004). AgRP salgısının enerji dengesindeki oluşabilecek bir bozulmaya bağlı olarak artış gösterebileceği belirtilmektedir (Valassi vd. 2008). Nitekim obeziteyle beraber AgRP seviyelerinde artışlar olduğu belirlenmiştir (Argyropoulos vd. 2002, Katsuki vd. 2001).

#### **2.3.3.2 Merkezi Melanokortin Sistemi (Pro-opiomelanokortin) Nöronları**

Merkezi melanokortin sistemi, enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yer alan başka bir nöronal yoldur. Pro-opiomelanokortin (POMC) nöronları, AgRP nöronları, melanokortin-3 reseptörleri (MC3R ve MC4R) melanokortin yolunun üç temel bileşenidir (Zhan 2018). POMC, enerji dengesinin ana düzenleyicisini temsil eden  $\alpha$ -MSH dâhil olmak üzere birçok molekülün öncüsüdür. Melanokortinin iştah azaltıcı etkisine, MC3R ve MC4R olmak üzere iki reseptör aracılık eder. Memelilerdeki POMC geni, hipofiz, beyin ve diğer birkaç periferik doku dahil olmak üzere birçok organda ifade edilir (Zhan 2018).

POMC geni, ACTH ve  $\alpha$ -MSH gibi melanokortin peptitleri üreterek enerji metabolizmasını kontrol eder. Buna bağlı olarak, POMC eksikliği olan hastalarda şiddetli obezite, adrenal yetmezlik görülür. Transmembran yapıda olan G proteinine bağlı bir reseptör olan MC4R,  $\alpha$ -MSH'nin reseptörüdür ve obeziteyi önlemede önemli bir rol üstlenir (Balthasar vd. 2005, Zhan 2018). MC4R eksikliği ise gıda alımını arttırmakta ve enerji tüketimini azaltmakta ve böylelikle obezite gelişimine neden olabilmektedir (Huszar vd. 1997).

### **2.3.3.3 Kokain ve Amfetamin ile Düzenlenmiş Transkript (CART)**

1998 yılında başka bir nörojenik peptit olan, kokain ve amfetamin ile düzenlenmiş transkript (CART) adı verilen peptit, beslenme davranışını etkileyen nöropeptitler listesine dahil edilmiştir (King 2006). CART'ın, NPY'nin neden olduğu iştah açıcı etkisini baskıladığı gösterilmiştir. Bu nedenle CART sinyal yolu gıda alımını ve obeziteyi kontrol etmek için olası terapötik hedeflerden biri olarak kabul edilmektedir (Thim vd. 1998). Hipotalamustaki leptinin kronik etkisi, POMC ve CART sinyal yollarına etki ederek organizmada gıda alımının azalmasına neden olabilmektedir (Mastorakos ve Zapanti, 2004).

Leptin, hipotalamik STAT3 sinyal yoluyla NPY, AgRP ve endokannabinoidlerin üretimini azaltırken CART ve POMC sentezini uyarır (Richard ve Baraboi, 2004). CART'ın iştahı azaltan etkisine, GLP-1'in merkezi salınımı aracılık ettiği düşünülmektedir. Çünkü GLP-1 reseptörlerinin blokajı, aşırı yeme isteğini inhibe eder. CART geninde, son zamanlarda insanlarda obezite ve enerji harcamasının azalmasına neden olabilecek bir mutasyon oluşabileceği belirtilmektedir. Hipotalamustaki farklı etki alanlarına bağlı olarak CART'ın yeme davranışı üzerinde ikili bir etkisi (iştah artırıcı/azaltıcı) olabileceği düşünülmektedir (Valassi vd. 2008).

### **2.3.3.4 Melanin-Konsantre Edici Hormon (MCH)**

Enerji dengesinin korunmasında etkili olan başka bir moleküler sinyal yolu melanin-concentrating hormon (MCH) aracılığı ile düzenlenmektedir. Lateral hipotalamusta

yüksek oranda nöropeptit bir hormon olan MCH, enerji dengesi ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir (Gibson vd. 2004). MCH, çoğunlukla beslenme davranışını ve enerji homeostazını kontrol eder. Deneysel hayvanlarıyla yapılan farmakolojik çalışmalarda MCH ve ilgili sinyal yollarının iştah bozuklukları ve obezitenin yanı sıra psikiyatrik hastalıkların tedavisinde de potansiyel bir hedef olabileceği belirtilmektedir.

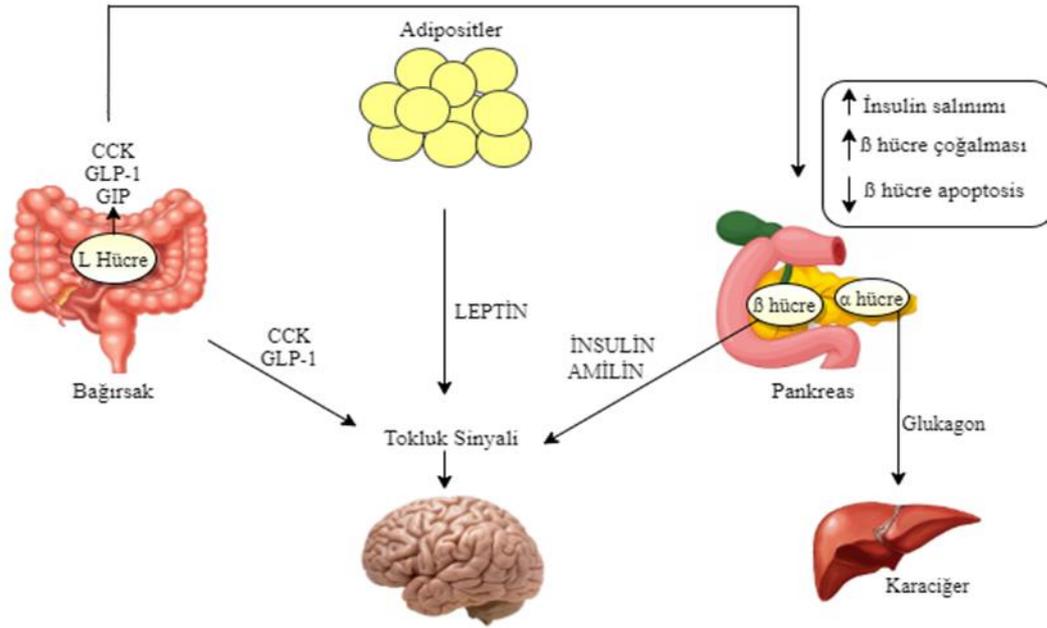
MCH için iki reseptör tanımlanmıştır. Burada MCH-R1 olarak bilinen, ilk reseptör SLC1 olarak da ifade edilmektedir. MCH-R2 olarak adlandırılan ikinci reseptör ise MCH-R1'e %38 özdeşlik gösterir. Her iki reseptörün de ana rolü merkezi sinir sistemindeki kendilerine özgü ligantların (hormon, peptit veya nörotransmitterler) etkilerinin oluşmasına aracılık etmektir. MCH reseptörleri G-proteinleri aracılığı ile etkilerini hücre içi sinyal kaskadına iletmektedir (Gibson vd. 2004, Presse vd. 2014). Farmakolojik çalışmalar ve hayvan modelleri çoğunlukla memelilerde olmak üzere, MCH ve MCH-R1 sinyal yolunun, gıda alımını artırarak, enerji harcanmasını ve termojenezi düzenleyerek enerji dengesinin sağlanmasında önemli bir role sahip olduğunu göstermiştir (Presse vd. 2014).

### **2.3.4 Tokluk ve Açlık Sinyalleri**

Doğrunluk sinyalleri bir yemek sırasında gastrointestinal (GI) sistemde üretilir ve gıda alımını düzenleyerek tokluk hissini uyarır. Gastrointestinal lümenine girdikten sonra, birkaç peptidin salgılanmasını tetikler. GI sistemde üretilen bu peptidler beyne ulaşır. Kaudal beyin sapının nükleus traktus solitarus (NTS) bünyesinde bulunan nöronlar, hem POMC hem de leptin reseptörlerini uyarır, bu da ARC (arcuate nucleus) gibi beyin bölgesinin periferik tokluk ve yağlanma sinyallerinin uyarılmasını sağlar. Bu peptidler ayrıca kan dolaşımı yoluyla arka beyne ulaşır ve lokal reseptörlerle etkileşime girer. En önemli tokluk sinyalleri kolesistokin (CCK), bombesin, glukagon, glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1), GLP-2, APOA4 (Apolipoprotein A-IV), amilin, somatostatin, enterostatin ve peptit YY'dir (Valassi vd. 2008). Bir yemek sırasında, gıdanın mide ve bağırsaklara ulaşması sonucu doyunluğa (yani, yemek sonlandırma) yol açan GI sistem hücrelerince üretilen tokluk (inhibitör) sinyalleri (GI türevi bağırsak peptitleri ve

nörotransmitterler) vücut sıvılarıyla merkezi sinir sistemine ulaştırılır. GI'den üretilen doyma sinyallerinin büyük bir kısmı özel iyonotropik G protein aktivasyonu yoluyla beyin hücrelerinde etkilerini gösterir.

CCK, GLP-1, leptin ve amilin, glisemik kontrolün ve kilo kaybının artmasına katkıda bulunan tokluk sinyallerindedir (Şekil 2.5). Besinlerin yutulmasından sonra, bağırsak hücreleri GLP-1 sentez ve salınımını gerçekleştirir. GLP-1, pankreatik beta hücrelerini insülin ve amilin salgılaması için uyarır. Ayrıca GLP-1'in beyin hipotalamik bölgelerini etkileyerek iştah regülasyonunda merkezi etkilere sahip olduğu da bilinmektedir. Ancak GLP-1'in anoreksijenik etkisinin bir kısmının da vagus sinire bağlı olduğunu gösterilmiştir. Amilin, hipotalamik bölgelerde, en önemlisi postrema bölgesini etkileyerek anoreksik etkiler gelişmesine aracılık edebilir (Jorsal vd. 2016).



Şekil 2.5 Tokluk sinyalleri ve metaboliizmaya etkisi.

#### 2.3.4.1 Kolesistokinin (CCK)

20. yüzyılın başlarında, sekretin, gastrin ve CCK, gastrointestinal sistemde üretilen hormonlar olarak keşfedildi (Steinert vd. 2017). CCK, kromozom 3 üzerinde bulunan

CCK geni tarafından kodlanır ve başlangıçta 115 amino asit şeklinde bağırsak türevi preprohormon olarak sentezlenir. Bağırsak peptidi CCK, ilk tokluk faktörlerinden birisidir. CCK, bağırsak lümenini kaplayan nöroendokrin hücrelerin besinlerle uyarımı sonucu serbest bırakılır. Normal CCK salgısı için proteinlerin ve trigliseritlerin hidrolize olması gerekir. CCK, gastrin ve sekretin ile birlikte, sindirimi düzenleyen peptid hormonlar olarak kabul edilir. Bununla birlikte, CCK doğurganlık, inflamasyon, kardiyovasküler fonksiyon, gastrik asit salgısının inhibisyonu ve insülin salgısının uyarılmasında da etkili olabilmektedir (Pathak vd. 2018).

#### **2.3.4.2 Glukagon Benzeri Peptid-1 (GLP-1)**

GLP-1, ince ve kalın bağırsaktaki L hücrelerinden ve kaudal beyin sapının nükleus tractus solitariusundaki (NTS) nöronlardan salgılanan bir peptittir (Jorsal vd. 2016). Sentezlendikten sonra dolaşıma salınan GLP-1, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) enzimi tarafından inaktif metabolitlere hızla dönüştürülür. Bu nedenle kısa bir dolaşım döngüsüne sahiptir (Kanoski vd. 2016). Bir serin aminopeptidaz olan DPP-4 enzimi, böbrek, karaciğer, pankreas, damarlar, bağırsak da dâhil olmak üzere birçok organda eksprese edilir. GLP-1, uzun zamandır insülin sekresyonunun güçlü bir uyarıcısı ve enerji homeostazının anahtar regülatörü olarak bilinmektedir. İlk olarak bir inkretin olarak tanımlanan GLP-1, insülin sekresyonunu arttırarak ve glukagon salınmasını inhibe ederek organizmayı hiperglisemiye karşı korur (Jorsal vd. 2016, Smith vd. 2019).

#### **2.3.4.3 Peptid-YY**

Peptit YY (PYY), üst bağırsak dokusundan izole edilen 36 amino asitlik polipeptit yapıda bir hormondur. Bağırsaktaki ana PYY kaynağı, L hücreleridir. PYY-pozitif L hücreleri; proglukagon türevi peptit, GLP-1 ve GLP-2 gibi peptitlerin sentezini de gerçekleştirir (Holzer vd. 2012). PYY'nin gıda alımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu nedenle tokluk sinyali bir polipeptit olarak kabul edilmektedir.

Obezite hastalığı için etkili bir tedavi yoktur, ancak obez bireylerde görülen düşük PYY seviyelerinin değiştirilmesi obeziteye karşı etkili bir tedavide yarar sağlayabilir. PYY

salımı ayrıca mide asidi, kolesistokinin ve safra asitlerinin ileum veya kolon içine infüzyonu ile uyarılır. Dolaşımdaki düşük PYY seviyelerinin obezitenin nedeni olup olmadığı veya obezitenin düşük PYY düzeylerine neden olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte McGowan ve Bloom (2004)'a göre obez bireylerde PYY salınımı eksikliği ile tokluk hissinin oluşmasında azalma arasında bir ilişki olabileceğini göstermişlerdir (McGowan ve Bloom 2004).

#### **2.3.4.4 Açlık Sinyali Olarak Ghrelin Salgılanması ve Etkisi**

Ghrelin, gastrik fundus (midenin üst kısmı) mukozasındaki endokrin hücrelerde sentezlenen 28 amino asitten oluşan iştah uyarıcı bir hormondur. Bu nedenle açlık hormonu olarak da bilinir. Mide fundusunun oksintik bezlerinin endokrin hücreleri en temel salgılanma bölgeleri olmakla birlikte, duodenum ve jejunum mukozası, akciğerler, ürogenital organlar ve hipofiz bezi tarafından da salgılanır (Makris vd. 2017). Ghrelin ile gıda alımı, yağlanma ve metabolizma düzenlemesi arasındaki ilişki ghrelin salgılanmasıyla ilgili araştırmaların ana odağı haline gelmiştir (Cui vd. 2017). Elde edilen bulgular ghrelinin, bağışıklık ve kardiyovasküler sistemlerin düzenlenmesinde, insülin benzeri büyüme faktörünün salgılanmasında, gastrointestinal sistemde mide boşalması ve bağırsak motilitesinin düzenlenmesinde de rol oynayabileceğini göstermektedir (Makris vd. 2017).

#### **2.3.5 Çevresel Faktörler**

Günümüzde bireyleri obeziteye teşvik edebilecek birçok çevresel risk faktörü sayılabilir. Bunların çoğunluğu bireyleri günlük yaşamda fiziksel olarak inaktiviteye yönlendiren davranışlar/faaliyetler ve yanlış beslenmedir. Günlük yaşamda fiziksel inaktivite nedenleri arasında; imkanların artması sonucu ulaşım ağının genişlemesiyle insanların ulaşımını gerek olmasa bile taşıtlarla sağlaması, yüksek binalarda asansör, yürüyen merdiven gibi imkanlar nedeniyle hareketin azalması, ekran (televizyon, bilgisayar, telefon, tablet gibi) karşısında fazla vakit geçirme sayılabilir. Bu tür yaşam tarzı sürdüren bireylerin günlük enerji ihtiyaçları da daha az olmalıdır. Fakat günümüz insanı iş yaşamında ve özel hayatında daha az kalori harcamasına karşın çoğunlukla temel

beslenme kurallarına uymadan, hazır gıda (fast-food) kültürüne dayanan bir beslenmeyi tercih etmektedir. Böylelikle alması gerekenden daha fazla enerji alarak obeziteye davetiye çıkarmaktadır.

Obezite gelişmesine aracılık eden risk faktörleri literatürde “Obezogenik” terimi ile ifade edilmektedir. Bu terim genelde obezite gelişimine neden olabilecek çevresel faktörler için kullanılmaktadır. Obezogenik çevre; anormal kilo alımını kolaylaştıran çevre olarak tanımlanır. Ancak bu tanımın oluşturduğu çevre net olarak belirtilemez (Gauthier ve Krajicek 2013). Çünkü her bir bireyin obezogenik çevresi kendisine özgüdür. Bu nedenle obezite tedavisinde ilk ele alınması gereken unsurların başında obezogenik faktörlerin kontrol altına alınması gelmelidir. Bu ise yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarının düzene sokulması ile mümkündür.

#### **2.4 Obezite Düzeyinin Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler**

Obezitede kilo artışlarındaki temel neden vücutta günlük olarak ihtiyacımızdan fazla gıda alımı (enerji fazlası) nedeniyle alınan fazlalıkların yağ olarak depolanmasıdır. Ortalama bir ağırlığa sahip yetişkin erkeklerde vücut yağ yüzdesi % 15-20 civarındadır. Kadınlarda ise bu oran daha yüksektir. Ayrıca bireysel farklılıklara bağlı olarak kişilerde yağlanma değişik bölgelerde gerçekleşebilir. Bu nedenle vücuttaki adipoz dokunun ölçülebilmesi için farklı yöntemler geliştirilmiştir.

Bireylerin beslenme ve obezite durumlarını belirleyebilmek amacıyla antropometrik yöntemler, klinik belirtiler ve sağlık öyküsü, laboratuvar testleri sıkça kullanılan yöntemler arasında sayılabilir. Obezite sürecinin takibinde ilk basamakta ve ilerleyen basamaklarda kullanılan ve uygulanışı kolay yöntemlerin başında antropometrik yöntemler gelmektedir. Bu yöntemler arasında boy, kilo, bel çevresi ölçümü, vücut kitle indeksinin (VKİ) belirlenmesi, persentil (büyüme) tablolarının değerlendirilmesi gibi yöntemler sayılabilir.

### 2.4.1 Vücut Kitle İndeksi ( VKİ )

Vücut ağırlığı; yağ, kas ve organların ağırlığından meydana gelmektedir. Aynı yaş ve boydaki insanlarda oluşan kilo farklarının nedenlerinden birisi de kişilerin vücudunda bulunan yağ oranının farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Vücutta bulunan yağ oranı arttıkça, yağ doku tarafında üretilen inflamatuvar sinyallerin oranı artmaktadır. Bu ise bağışıklığımızı baskılamaktadır. Bu nedenle obez bireylerde hastalıklara yakalanma ve hastalıklara bağlı komplikasyonların gelişme riski daha fazladır. Bu risk sadece obezler için geçerli değildir. Aynı zamanda obezite öncesi durum olarak ifade edilen kilolu ve fazla kilolu bireyler için de geçerlidir. Bu nedenle bireylerin kendilerini kontrol edebilecekleri, vücut ağırlıklarının sağlıklı olmak için yeterli mi değil mi olduğunu belirlemek için basit yöntemlerin olması önemlidir. Bu yöntemlerin başında VKİ hesaplaması gelmektedir.

VKİ, bir kişinin kilogram cinsinden kilosunun metre cinsinden boyunun karesine bölünmesiyle bulunmaktadır. VKİ değeri 25 veya daha fazla olan bir kişi aşırı kilolu olarak sınıflandırılır, VKİ değeri 30 veya daha fazla olanlar ise obez olarak sınıflandırılır (Tack ve Reunes 2018).

$$\text{Vücut Kitle İndeksi } \left( \frac{\text{kg}}{\text{m}^2} \right) = \frac{\text{Vücut ağırlığı (kg)}}{\text{Boy (m}^2\text{)}}$$

Birçok ülkede obezitenin değerlendirilmesi için farklı kriterler uygulandığı için obezite epidemiyolojisinin incelenmesinde zorluklar yaşanmaktadır. Bu sebeple VKİ evrensel olarak obezitenin değerlendirilmesinde temel ölçüt olarak kullanılmaktadır. WHO tarafından yetişkinler için kabul gören VKİ sınır değerleri Çizelge 2.1’de gösterilmiştir.

VKİ verilerinden yola çıkılarak bir kişinin obezite açısından risk altında mı değil mi ön bir değerlendirme yapılabilir. VKİ 25-29.9 arası olan kişiler bilinçlendirilerek, uygun yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları özendirilerek obezite oranlarının artmaması sağlanabilir.

**Çizelge 2.1** Vücut kütle indeksi sınıflandırılması (WHO).

Sınıflandırma	VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	Sağlık Sorunları
Zayıf	< 18.5	Artan
Normal kilolu	18.5 – 24.9	En az
Kilolu / Ön obezite	25.0 – 29.9	Artan
Obezite sınıfı I	30.0 – 34.9	Yüksek
Obezite sınıfı II	35.0 – 39.9	Çok yüksek
Obezite sınıfı II	> 40	Son derece yüksek

#### 2.4.2 Bel/Kalça Oranı Ölçümü

Bel ve kalça çevrelerinin oranı, vücuttaki yağ dağılımının önemli göstergesidir. Başlangıçta basit bir yöntem olarak görülse de yapılan çalışmalar vücut yağ oranının belirlenmesinde bel kalça oranı ölçümlerinin çok yararlı olabileceği sonucunu göstermektedir. Bel/kalça oranı özellikle visseral (iç organları saran) yağın en iyi antropometrik belirleyicisidir. Bel oranı geniş orana sahip insanlar, metabolik hastalıkların (diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi gibi) yanı sıra nefes darlığı ve kötü yaşam kalitesi gibi rahatsızlıklarla daha büyük oranlarda karşılaşabilirler. Bu artmış riskler, VKİ normal olan ancak büyük bir bel/kalça oranına sahip kişiler için de geçerlidir (Han vd. 2006).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği verilerine göre ülkemiz için bel çevresinin erkeklerde  $\geq 100$  cm, kadınlarda  $\geq 90$  cm olması abdominal yağlanmaya bağlı gelişen obezite kriteri Çizelge 2.2’de önerilmiştir (Obezite Tanı Ve Tedavi Kılavuzu, 2019). Bel çevresinin obezite için kabul edilen sınır değerleri her toplum için aynı değildir. Muhtemelen bunun nedeni toplumların da aynı bireyler gibi genetik farklılıklara sahip olmasıdır.

**Çizelge 2.2** Farklı ülkelere özgü bel çevresi değerleri (Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu,2019).

Ülkeler	Bel çevresi (cm)	
	Erkek	Kadın
ABD	≥102	≥88
Türkiye	≥100(96*)	≥90
Avrupa	≥94	≥80
Güney Asya ve Çin	≥90	≥80
Japonya	≥85	≥90
Orta ve Güney ABD	Topluma özgü değerler yoksa Güney Asya verileri	
Afrika	Topluma özgü değerler yoksa Avrupa verileri	

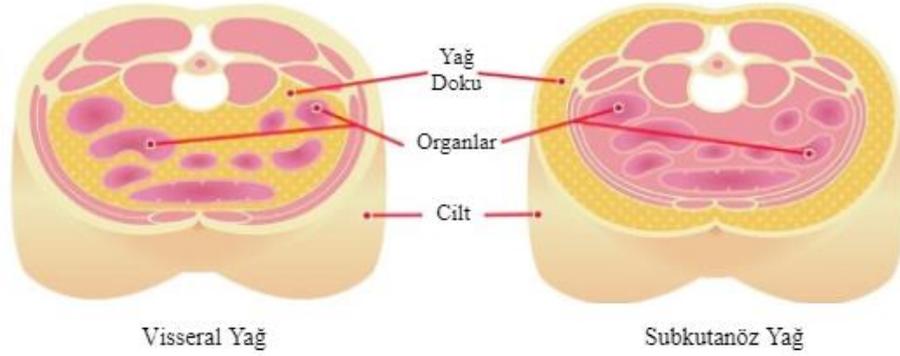
\*:TURDEP verisi

Kalça çevresi ölçümü, kişi ayaktaiken uyluk kemiğinin (trokanter majör) üzerinden en geniş çap ölçümü yapılarak alınır. Bu alınan ölçüm kişinin abdominal yağ dokusundan çok subkutan yağ dokusuyla alakalıdır. Kalça kas dokusu, pelvis büyüklüğü ve burada bulunan yağ oranında değişkenlik göstermesinden dolayı kullanımı kısıtlıdır. Serbest yağ dağılımı kişinin bulunduğu yaş, etnik köken, cinsiyet ve fiziksel aktiviteye göre farklılıklar gösterebilir. Bu nedenle standart bir oran belirlemek oldukça zordur (Heyward 2001). Ayrıca kişilerin bireysel farklılıklarına bağlı olarak sahip oldukları yağ doku miktarı kadar yağ doku türünde de farklılıklar oluşabilir. Bu farklılıklar da obezitenin gelişimin ve oluşturacağı risklerin şiddetini belirleme açısından önemlidir. Bu nedenle obezite gelişimine neden olan yağ doku özelliklerinin tam olarak anlaşılabilmesi için, yağ dokunun hem özellikleri hem de türlerinin iyi bilinmesi önemlidir.

## 2.5 Yağ Doku Sınıflandırılması

Adipoz doku vücuttaki en büyük organlardan birini oluşturur ve bulunduğu yere göre; visseral adipoz doku ve subkutanöz adipoz doku olarak sınıflandırılır. Visseral adipoz dokulara karın içi (esas olarak yağ dokusu), perirenal ve perikardiyal yağ dokusu dahildir (González-Muniesa vd. 2017, Tran ve Kahn 2010). Yapılan çalışmalar, visseral adipoz dokunun obeziteyle birlikte, bazı metabolik hastalıklar, özellikle insülin direncinin gelişimine sebep olurken; subkutanöz adipoz dokuların gelişmiş insülin duyarlılığı sebebiyle daha düşük hastalık riskine sahip olabileceği belirtilmektedir (Tran ve Kahn

2010). Visseral obezite erkeklerde daha sık karşılaşılan elma tip vücut yapısıyla, subkutanöz obezite ise sıklıkla kadınlarda karşılaşılan armut tip vücut yapısıyla Şekil 2.6'deki gibi görülür (González-Muniesa vd. 2017).



Şekil 2.6 Yağ doku depolanma bölgeleri.

Yağ dokuları genellikle spesifik bir anatomisi olmayan bağ dokuları olarak kabul edilir. Bununla birlikte yağ dokusu metabolik olarak yüksek aktiviteye sahip bir endokrin organdır. Obezite durumunda ise yağ kütlesi bireylerde vücut kütlelerinin yaklaşık %80'ini oluşturabilir. Adipogenez, pre-adipositlerin olgun yağ hücrelerine farklılaşmasını, yani cinsiyete ve yaşa göre değişen adipoz doku gelişimini ifade eder. Yağ dokusu içindeki pre-adipositler, yaşam boyunca olgun adipositlere farklılaşabilir, böylece artan depolama gereksinimleri gerektiğinde adipoz dokunun genişlemesine olanak tanır (Coelho vd. 2013).

Yağ dokunun temel görevleri arasında organizma ve iç organları koruma ve yedek enerji deposu olarak işlev görme sayılabilir. Yağ dokusunun diğer işlevleri, bağışıklık, üreme, adipogenez, anjiyogenez, hücre dışı matrisin yeniden yapılandırılması, steroid metabolizması gibi fizyolojik süreçlerin düzenlenmesiyle ilişkilidir. Bu işlevlerin yerine getirilmesi, yağ dokusunu oluşturan farklı hücre tipleri tarafından sağlanır. Fonksiyonlarına, vaskülarizasyonuna ve yapısına göre üç tip yağ dokusu vardır (Frigolet ve Gutiérrez-Aguilar 2020). Bunlar; beyaz yağ dokusu, kahverengi yağ dokusu ve bej yağ dokusu şeklinde sıralanabilir.

### **2.5.1 Beyaz Yağ Doku (WAT)**

Beyaz adipositler insanlarda en bol bulunan adipositlerdir. Uzun zamandır sadece enerji depolama fonksiyonuna sahip olduğu düşünölmekteydi. Bununla birlikte, yapılan araştırmalar, daha önce de ifade edildiği üzere, bu hücrelerin çeşitli biyoaktif maddeler (yani adipositokinler veya adipokinler) salgıladığını ortaya koymuştur (González-Muniesa vd. 2017). Beyaz yağ doku esas olarak tek bir sitoplazmik lipit parçası (tek hücreli) ve periferik olarak yerleştirilmiş bir çekirdek içeren beyaz adipositlerin birleşmesiyle meydana gelir. Beyaz yağ dokusu, fazla enerjiyi, yüksek enerji gereksinimi sırasında serbest yağ asitleri olarak serbest bırakılabilen trigliseritler şeklinde depolayabilir. Termal yalıtım görevi görerek, organları hasarlara karşı korur ve iltihaplanma, anjiyogenez ve metabolizmada yer alan adipokinleri salgılar. Yapılan çalışmalarda tanımlanan bazı genler arasında beyaz adipositler için TCF21 ve leptin bulunmaktadır (Fenzl ve Kiefer 2014).

Beyaz yağ dokusu, kahverengiden daha az beyaz veya sarı bir doku olmasıyla karakterize edilir. Beyaz yağ dokusundaki yağ hücreleri 20 ila 200 µm boyutları arasında değişir ve tek bir lipit vakuölü içerir. Lipitler, enerji talebi olduğunda kullanım için bu vakuolde saklanır. Beyaz adipositin lipit vakuölüne dâhil edilen toplam lipitlerin % 90-99'u trigliseritlerdir. Lipit vakuölünde biriken trigliseritler, sağlıklı bir yetişkinin enerji gereksinimlerini en az iki ay karşılamak için yeterli enerji içermektedir. Beyaz yağ dokusu büyük miktarlarda adipokin ve lipokin üretir. Adipokinler, metabolizmayı düzenleyen hormonlar veya haberciler olarak hareket eden peptitlerdir (Frigolet ve Gutiérrez-Aguilar 2020).

### **2.5.2 Kahverengi Yağ Doku (BAT)**

Kahverengi yağ dokusundaki adipositler, vücut sıcaklığını korumak için termojenez yoluyla enerji tüketimine katkıda bulunur. Kahverengi adipoz doku yenidoğan bebeklerde kürek kemikleri arasında, köprücük kemiği üstündeki bölgelerde ve ayrıca böbrekler, kalp, aort, pankreas ve trakea çevresinde bol miktarda bulunur. Bu kahverengi yağ birikintileri yaşla birlikte azalır, ancak yine de yetişkinlerde bulunabilir. Kahverengi yağ

dokusu VKİ ile negatif korelasyon göstermektedir. Ancak obezite etiolojisindeki rolü belirsizliğini korumaktadır. Kahverengi yağ dokusu memelilerde ve yenidoğanlar da bol miktarda bulunur ve soğuk havalarda hayatta kalmalarına yardımcı olur (Saely vd. 2012). Yağ dokusunun kahverengi renklenmesi, yüksek miktarda mitokondri içeriğine sahip olmasından kaynaklanmaktadır. Kahverengi yağ dokusunu oluşturan yağ hücreleri multiloküler veya birkaç lipit vakuollüdür. Bu hücreler çokgen biçimindedir ve 15 ila 50 µm boyutunda ölçülür. Beyaz yağ dokusunun aksine, kahverengi yağ dokusunun enerji depolama işlevi yoktur. Kahverengi yağ dokusu vücut ısısının düzenlenmesinde önemli roller üstlenir (Frigolet ve Gutiérrez-Aguilar 2020).

### **2.5.3 Bej (Gri) Yağ Doku**

Bej yağ dokusu, beyaz ve kahverengi adipositlerin bir ara formu gibi nitelendirilebilir. Bunlar klasik beyaz yağ dokusu içerisinde birikebilir ve bej veya “brite” adipositler (kahverengi ve beyaz terimlerinin birleşimi) olarak adlandırılırlar. Bej adipositler, morfolojileri (birkaç lipit vakuol içerir) gibi kahverengi olanlara benzer özelliklere sahip olsalar da, farklı anatomik konumlara sahiptirler. Bej adipositler beyaz yağ dokusunun subkutan bölgelerinde bulunurken, kahverengi olanlar öncelikle daha önce bahsedilen yüzeysel bölgelerde bulunur. Kahverengi ve bej adipositlerin farklı embriyonik öncüllerden geliştiği gösterilmiştir (Frigolet ve Gutiérrez-Aguilar 2020).

### **2.6 Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar (Komorbiditeler)**

Obeziteyle birlikte oluşan, gelişen hastalıklara obezitenin komplikasyonu olan hastalıklar anlamına gelen obezite komorbiditeleri adı verilir. Obezite, dünya çapında genel hastalık yüküne olumsuz yönde katkıda bulunan önemli risk faktörlerindedir. Obeziteyle beraber gelişen komplikasyonların/hastalıkların başında metabolik sendrom, tip 2 diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve alzheimer, parkinson gibi nörodejenaratif hastalıklar sayılabilir.

Obeziteyle beraber gelişen metabolik sendrom, toplumda koroner kalp hastalıkları ve diyabet hastalığının gelişimini arttıran bir hastalıktır. Metabolik sendromda karakteristik

olarak görülen insülin direnci genellikle obezite ile gelişmektedir. Başka bir ifade ile obeziteyle beraber hastalarda insülin direncinin gelişmesi metabolik işlev bozukluğuna, sonrasında ise sırasıyla önce metabolik sendroma sonrasında ise tip 2 diyabet gelişimine sebep olabilmektedir (Park vd. 2003).

Tip 2 diyabet hastaların %90'ının vücut kitle indeksi (VKİ)  $> 23 \text{ kg m}^{-2}$  üzerindedir. Bu nedenden dolayı tip 2 diyabet prevalansının artması istenilmeyen komplikasyonlar meydana getirir. Tip 2 diyabet ile düşük seviyelerde adiponektin ve insülin duyarlılığı arasında ters bir ilişki vardır. Tip 2 diyabette, proinflamatuvar sitokinlerdeki artışlar (interlökin 6, resistin, TNF- $\alpha$  ve C-reaktif protein (CRP)), yağ dokusu kütlesinin artmasını yansıtır. Tüm bu faktörler, abdominal adipositlerden serbest yağ asitlerinin aşırı salınmasına neden olur. Serbest yağ asitlerinin karaciğer tarafından insülin salınımı üzerinde olumsuz bir etkisi vardır. İnsülin direnci metabolik sendromun ayırt edici özelliğidir (Kopelman 2007).

Dislipidemi, lipit metabolizmasında meydana gelen bozukluk sonucu oluşan hastalıktır. Özellikle abdominal bölgede depolanan fazla yağ istenmeyen sağlık sorunları bakımından fazla risk oluşturur. Visseral yağ fazlalığı obezitede ve kandaki insülin miktarının normalden yüksek olduğu durumda, sıklıkla düşük HDL kolesterol dislipidemisinin ve yüksek LDL fenotipinin güçlü bir korelasyonu ile birlikte görülmektedir. Obezitesi olan bireylerde lipoproteinlerdeki anormallikler, insülin direncinin gelişmesinde rol oynar (Tchernof vd. 1996).

Obezitenin artmasıyla beraber hipertansiyonda risk oldukça fazladır. Hipertansiyonun %85'i VKİ  $> 25 \text{ kg m}^{-2}$  ile ilişkilidir. Obezite ile beraber kalp kasında aşırı yağ dokusu birikmesi bazı mekanizmalarda yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açabilir. Ayrıca, obezitenin kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıkların oluşmasında bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (Kopelman 2007). Kardiyovasküler hastalıklarda VKİ oranlarında artma görülmesiyle hastalık riskinin %29 oranında arttığı gözlemlenmiştir. Obezitenin tansiyon ve lipid seviyeleri üzerinde olumsuz etkisiyle kardiyovasküler hastalık riskini önemli ölçüde artırdığı görülmüştür (Rik vd. 2016).

Obez hastalarda reflü hastalığı oranı görülme olasılığı da yüksektir. Özellikle abdominal obezite olan kişilerde reflü hastalığının görülme oranı daha fazladır. Obezite ile ilişkili metabolik anomaliler kolestrol artışına sebep olurken safra taşı riskini de arttırır. Obezite ile ilişkili kolesterol ve safra kesesi taşları için VKİ'deki artışlar semptomatik safra taşı hastalığı için nedensel bir risk faktörüdür (Bonfrate vd. 2014).

Obez bireylerde karaciğerde yağ birikimi ve kronik inflamasyon nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) oluşmasına neden olmaktadır. Obez hastalarda karaciğer yağlanması en sık rastlanan kronik karaciğer rahatsızlıklardan biridir.  $\beta$  hücreleri ve diğer immünolojik hücreler tarafından salınan inflamatuvar sitokinler ve immünomodülatör araçlar, NAYKH'de karaciğerde fibrozisi, siroza ve karaciğer yetmezliğine sebep olabilirler (Plessis vd. 2015).

Obezite hamilelik süresince ve yenidoğan bebeklerde olumsuz sonuçlar gelişmesine neden olabilir. Aşırı enerji alımı, gelişmekte olan fetus için uygun değildir. İnsülin direncindeki artış ve salınımındaki bozuklukla meydana gelen gestasyonel diyabetin obez gebelerde normal kilolu gebelere oranla görülme riski daha yüksektir (Moore ve Davies 2005).

Obezitenin oluşması birçok kanser tipinin görülme riskini arttırır. Obezite ve kanser arasındaki ilişki insülin duyarlılığı ile ilgilidir. Aşırı vücut ağırlığı ve yağlanma, pankreatik insülin sekresyonunun uyarılması ile insülin direnci ile doğrudan ilişkilidir bu durumda yaygın olarak hiperinsülinemi ile sonuçlanır. Yüksek insülin seviyeleri kolorektal, pankreas, karaciğer, postmenopozal meme ve endometriyal kanserlerin daha hızlı büyümesini desteklemektedir. Büyüme kontrol eden hücre içi ve sistemik sinyal ağları, besin durumunu ileten sinyal ağlarıyla yakından ilişkilidir. Obezite, hücre büyüme faktörü sinyal yollarını kronik olarak aktive eder ve kontrolsüz hücre çoğalma riskini arttırır (Calle vd. 2003).

Obezite; yağ dokuda sentez ve salınımı artan tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) gibi proinflamatuvar sitokin seviyeleri, makrofajlar ve monositler tarafından reaktif oksijen ve azot türlerinin aşırı üretiminden sorumludur.

Böylelikle oksidatif stres gelişir. Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışı ile konakçı antioksidan savunma sistemleri arasında bir dengesizlik olduğunda ortaya çıkan ve DNA, lipid ve protein hasarıyla sonuçlanan bir durumdur. ROS üretiminde bir artış veya antioksidan savunmada bir azalma, insan vücudunun tüm dokularında önemli hasarlar oluşturabilecek düzeyde oksidatif strese neden olabilir (Dursun vd. 2016).

## **2.7 Obezitenin Tedavisi**

Obezite hastalığı bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürmekte ve ortalama yaşam sürelerini kısaltmaktadır. Hastalarda klinik semptomların yanında psikolojik ve sosyolojik semptomların gelişmesine sıklıkla rastlanmaktadır. Bu nedenle obezite tedavisi planlanırken multidisipliner tedavi anlayışı kullanılmalıdır. Tedavi bireyin kendisine özel, gerçekleştirilebilecek hedefler belirlenerek ve bireyin kendisi merkez alınarak uzun vadeli bir şekilde planlanmalıdır. Tedavi kişiye özel hazırlanırken cinsiyet, obezite derecesi, bireysel sağlık riskleri vb. faktörlere dikkat edilmelidir. Tedavi süresi boyunca bireyde tek kaygı kilo kaybı olmamalıdır. Bu süreç de bireyde davranış ve yaşam tarzında değişiklikler hedeflenmelidir. Tedavideki amaç, bireyde kilo verilmesi değil kaybedilen kiloların tekrar alınmaması, yeterli beslenme alışkanlığı oluşması, yaşam kalitesinin kalıcı olarak değiştirilmesidir. Obezite tedavisinde; yaşam tarzı değişiklikleri, fiziksel aktivite, gerekirse ilaç ve cerrahi uygulamalar yapılabilir (Hainer vd. 2008).

### **2.7.1 Fiziksel Aktivite ve Obezite**

Obezite tedavisinde, günlük enerji alımı ve harcanması ilk düzenlenmesi gerekenlerin başında gelir. Düzenli egzersiz vücut ağırlığının ve yağlanmanın kontrol altına alınmasında olumlu etkiye sahiptir. Ayrıca egzersiz, kilo kaybı olmasa bile obezitenin sağlık üzerindeki olumsuz etkilerini azaltma potansiyeline sahiptir. Vücut ağırlığındaki değişikliklerden bağımsız olarak iç organları çevreleyen yağ dokusunda azalma meydana gelebilir. Bu kilo vermektten daha önemlidir. Artan fiziksel aktivite ile değişen yaşam tarzı, abdominal obezitede ciddi derecede azalmalara neden olurken; viseral yağda ise daha büyük bir azalma gösterme eğilimindedir. Enerji harcaması, vücudun ana enerji depolarının, yani glikojen ve trigliseritlerin parçalanmasını hızlandırarak kilo kaybına yol

açan fizyolojik süreçler yoluyla artar. Spesifik olarak, egzersiz kas ve karaciğerde glikojenolizi hızlandırarak glikoliz, sitrik asit döngüsü ve kasta oksidatif fosforilasyon; yağ dokusunda lipolizin oluşmasını uyarır. Böylelikle vücutta bulunan yağ oranı azaltılmaya başlanabilir (Petridou vd. 2019).

### **2.7.2 Psikolojik Faktörler ve Yaşam Tarzının Değiştirilmesi**

Obezite tedavisi daha önce ifade edildiği gibi multidisipliner bir çalışma ile başarılı bir şekilde yürütülebilir. Çünkü tedavide diyet ve egzersizin yanı sıra yeni yaşam tarzına uyum için kişiye psikolojik olarak destek sağlanmalıdır. Son yıllarda yeni yaşam tarzına adaptasyon sağlanması için gerekli desteklerle beraber obezite tedavisinin sürdürüldüğü bir tedavi yaklaşımı ön plana çıkmaktadır. Bu yaklaşıma “davranışçı tedavi yaklaşımı” veya “davranış değişikliği tedavisi” gibi isimler verilmektedir.

Davranışçı tedavi, obezite tedavisi sırasında gıda alımı, fiziksel aktivite ve kilo kontrolünü hastanın düzenli olarak kendi kendine izlemesi ve gereğini yapması için gerekli davranış değişikliğini esas alır. Davranışçı tedavi yaklaşımında sosyal destek önemlidir. Sosyal destekte psikoloji, tıp, sosyoloji, hemşirelik, halk sağlığı ve sosyal hizmetler de dahil olmak üzere bir çok meslekten uzman görev alabilmektedir.

### **2.7.3. İlaç Tedavisi**

Obezitede kullanılan tedavi yöntemleri arasında olan ilaçla tedavi sıklıkla diğer tedavi yaklaşımları ile birlikte kullanılabilir. Anti-obezite ilaçları, yaşam tarzı yönetimi ile birlikte kilo kaybına yardımcı olmak, kilo kaybı devamlılığını sağlamak, obezite ile ilişkili sağlık risklerini azaltmak için geliştirilmiştir. Anti-obezite ilaçları, merkezi sinir sistemi veya periferik dokulardaki farklı hedefleri etkiler. Böylelikle tedavide kullanılan ilaçların obezite patogenezinde rol oynayan sinyal yollarını etkileyerek tedaviye katkı sunulması hedeflenir (Hainer vd. 2008).

Obezite tedavisinde kullanılan orlistat gastrointestinal kanal lümenindeki gastrik ve pankreatik lipaza bağlanarak yağın emilimini azaltan bir pankreatik lipaz inhibitörüdür.

İndüklenen lipaz inhibisyonu, trigliseritlerin absorpsiyonunu azaltır. Orlistat ile tedavide toplam kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) önemli ölçüde azalmış açlık insülini ve glukoz konsantrasyonlarının azaltılabileceği gösterilmiştir (Heck vd. 2020). Tedavide kullanılan ilaçlardan bir diğeri olan liraglutid, DPP-4 enzimi tarafından metabolize edilemeyerek uzun süre etki gösterebilen bir GLP-1 analogudur. Glukoz bağımlı insülin salınımını uyararak glukagon yanıtını azaltır ve gastrik boşalmayı yavaşlatarak iştahı azaltır (Evren ve Topaloğlu 2018). Anti-obezite ilaç gelişiminde, kullanılmak üzere daha etkili ve güvenli ilaçlara ulaşılabileceği ümit edilmektedir. İlaç tedavisine başlayan hastalar için, anti-obezite ilaçlarının seçimi genellikle hastadaki mevcut komorbiditeler ve kontrendikasyonlarına göre yapılır (Kujawska-Łuczak vd. 2017).

#### **2.7.4 Obezitede Cerrahi Tedavi (Bariatrik Cerrahi)**

Obezitede cerrahi yaklaşım da bir tedavi seçeneğidir. Kilo kaybı, sağlık riskleri ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi açısından cerrahi tedavi en çok morbid obezite ( $VKİ \geq 40.0$  olan hastalar) için tercih edilmektedir. En az 6-12 ay boyunca uzmanlaşmış bir merkezde yürütülen kapsamlı bir kilo kontrol programında kilo veremeyen, iskelet ve gelişimsel olgunluğa ulaşmış ciddi derecede obez bireylerde bariatrik cerrahi dikkatle düşünülebilir. Çocuklara bariatrik cerrahi uygulayan merkezler tedavi konusunda geniş deneyime sahip olmalı ve cerrahi, diyet ve psikolojik yönetimle ilgili pediatrik becerilere sahip multidisipliner bir ekip sağlayabilmelidir (Hainer vd. 2008). Pories ve ark. (1995), tip 2 diyabet teşhisi konulan hastaların %83'ünün obezite cerrahisinden 7.6 yıl sonra normal kan şekeri ve normal glikoz hemoglobin seviyeleri sergilediğini göstermiştir.

#### **2.8 Obezite Tedavisinde Alternatif ve Tamamlayıcı Yöntemler**

Küresel sağlığa yönelik artan obezite tehdidi, bilim insanlarını ve araştırmacıları obeziteye karşı etkili olabilecek bir bitki/bileşen/ürün bulmak için daha fazla çaba göstermeye teşvik etmiştir. Bu kapsamda doğal kaynaklardan elde edilen farklı özellikteki birçok ürün ve aktif bileşenleri sıklıkla araştırmalara konu edilmektedir. Bu

doğal maddeler bitkisel kaynaklı olabileceği gibi, hayvansal kaynaklı veya mikroorganizma (bakteriler gibi) kaynaklı olabilirler.

Günlük diyete dahil edilebilen, beslenmenin yanı sıra sağlık adına spesifik bir veya birkaç faydası da olabilen gıdalara fonksiyonel gıda adı verilmektedir. Bu tür maddeler gıda takviyeleri olarak da ifade edilmektedirler. Bu gıdalar genelde tek başlarına bir hastalığın tedavisinden ziyade, hastalığın tedavisinde kullanılan bir tedavi protokolünü desteklemek amacıyla tüketilirler. Bununla beraber hastalık oluşmadan, hastalık riski görülen bireyler de koruyucu amaçlı bu tür gıdaları tercih edebilmektedirler. Aynı veya farklı hastalıklar için birçok toplumda geleneksel olarak kullanılan fonksiyonel gıdalar da mevcuttur. Bunlara örnek olarak kefir, yoğurt, farmakolojik etkili bazı bitkiler, bitkisel çaylar veya onların tentürleri ya da ekstraktları örnek olarak verilebilir. Hem sağlıklı beslenme adına hem de kilo kontrolünün sağlanmasıya katkı sağlayabilecek özellikteki fonksiyonel gıdalar da mevcuttur.

Bu kapsamda piyasadaki anti-obezite ürünleri üç kategoriye ayrılabilir. Bunlar gıda bileşenleri, bitkisel içerikler ve diğer fonksiyonel takviyeler şeklinde sıralanabilir (Sun vd. 2016). İnsanların günlük yaşamlarında tüketebilecekleri fonksiyonel ürünleri geliştirmek, bilim dünyasının ve fonksiyonel takviye endüstrisindeki işletmelerin en popüler konuları arasında yer almaktadır. Meyvelerden (turunçgiller ve meyveler), tahıllardan (soya fasulyesi), sebzelerden veya içeceklerden (çay yaprakları) yapılan ürünler nispeten daha güvenli ve tüketiciler için daha kabul edilebilir bulunmaktadır. Günümüzde, geleneksel Çin tıbbında, obez hastaları tedavi etmek için genellikle zerdeçal (*Curcuma longa*) ve dut yaprağı (*Morus alba*) gibi farklı bitkilerin karışımları olan bitkisel ilaçlar kullanılmaktadır. Son zamanlarda, bitkisel tedaviler sadece Asya'da değil, aynı zamanda Batı dünyasında da giderek daha yaygın hale gelmektedir.

Her geçen gün bazı doğal anti-obezite ürünleri, obez kişilerin kilo verme hedeflerine ulaşabilmeleri için destekleyici bir araç olarak kabul edilmeye devam etmektedir. Birden fazla doğal ürünün kombinasyonunun, birden fazla hedef üzerindeki obezite önleyici etkisini artıran sinerjik bir aktivite vermesi ve ciddi yan etkiler açısından kimyasal tedavilere göre avantajlar sunması da mümkün olabilmektedir. Doğal ürünler sadece anti-obezite etkisi ile değil, aynı zamanda anti-diyabetik ve anti-hiperlipidemik aktiviteleri

gibi başka sağlık yararları için de kullanılabilirler (Sun vd. 2016). Hastalıkların tedavisinde kullanılan doğal tedavi yöntemlerinden birisi de apiterapidir. Apiterapi çeşitli hastalık veya sağlık sorunlarından korunmak veya tedavi etmek amacıyla arı ürünlerinin kullanılmasına verilen genel bir isimdir.

### **2.8.1 Apiterapi**

Apiterapi, Latince arı (apis) anlamına gelen kelimedenden türemiştir. Bal, polen, propolis, arı sütü (royal jelly) ve arı zehiri gibi arı ürünlerinin hastalıkların önlenmesi veya tedavisi için kullanılmasına apiterapi denir. Arı ürünlerinin tedavi amaçlı ve sağlığın korunması için kullanılması çok eski zamanlara dayanmaktadır. Apiterapinin kökleri, eski Mısır'da 6000 yıl öncesine kadar uzanmaktadır. Eski Yunanlılar ve Romalılar da tıbbi amaçlar için arı ürünlerini kullanmışlardır. Günümüzde de birçok ülkede arı ürünleri geleneksel tıbbın bir parçasıdır (Trumbeckaite vd. 2015).

Arı ürünleri arasında bal ve arı poleninün üretimi diğer arı ürünlerine göre daha fazladır. Bu nedenle kişiler tarafından kullanımları ve bilinirlikleri fazladır. Propolis, arı sütü, arı zehiri gibi arı ürünlerinin ise üretimleri diğer arı ürünlerine göre daha azdır. Bu nedenle hem kullanılma oranları hem de bilinirlik düzeyleri daha azdır.

#### **2.8.1.1 Arı Zehiri**

Arı zehiri tedavisi, M.Ö.1000-3000'den beri geleneksel tıpta kullanılmaktadır ve hastalıkların tedavisi için vücuda arı zehirinin terapötik olarak uygulanması şeklinde tanımlanmaktadır. Tamamlayıcı ve alternatif bir tıp yaklaşımı olarak arı zehiri tedavisi, doğrudan arı sokması veya ekstrakte edilen arı zehiri enjeksiyonu ile uygulanır. Arı zehiri (bee venom), arıların genellikle avcılara karşı bir savunma aracı olarak kullandıkları, asit pH'lı (4,5 ila 5,5) hidrolitik bir protein karışımı içeren kokusuz ve şeffaf bir sıvıdır. Arı zehiri, melittin (MLT), fosfolipaz A2 (PLA 2) dahil olmak üzere en az 18 farmakolojik aktif bileşen içerir. Arı zehiri insan tedavileri için doza bağımlı olarak güvenlidir. Antibakteriyel ve antiparaziter özellikler dahil olmak üzere farklı iyileştirici özelliklere sahip olduğu kanıtlanmıştır. Bal arısı zehiri ağrı ve iltihaplanma gibi çeşitli patolojik

durumları hafifletmek için uzun süredir alternatif bir ilaç olarak kullanılmaktadır ( Kim vd. 2019).

### **2.8.1.2 Bal**

Arıların insanlara sunduğu en temel ürün olan balın, antik çağlardan beri antimikrobiyal özelliğın yanı sıra yara iyileştirici aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Balın iyileştirici özelliğının yanı sıra, antibakteriyel aktivite sunması, nemli yara durumunu sürdürmesi ve yüksek viskozitesinin enfeksiyonu önlemek için koruyucu bir bariyer sağlamasına yardımcı olmasından kaynaklanmaktadır. İmmünomodülatör özelliğı, yara onarımı ile de ilgilidir. Çoğu baldaki antimikrobiyal aktivite, hidrojen peroksidin enzimatik üretiminden kaynaklanmaktadır. Balın yaraların, yanıkların, cilt ülserlerinin ve iltihapların iyileştirilmesinde çok etkili olduğuna dair birçok araştırma literatürde yer almaktadır (Mandal ve Mandal 2011).

### **2.8.1.3 Propolis**

Genelde “arı tutkalı” olarak bilinen propolis, bal arılarının çeşitli enzimler ve balmumu içeren tükürüklerini, çok sayıda ağaç türünün yaprak ve çiçek tomurcukları, sapları ve kabuk çatlaklarından elde edilen sıvı ile karıştırarak ürettikleri reçineli bir karışımdır. Ham propolis tipik olarak %50-60 reçine ve balsamlardan (fenolik bileşikler dâhil), %30-40 mumlardan ve yağ asitlerinden, %5-10 uçucu yağlardan, %5 polenden ve yaklaşık %5 amino asitler, mikro besinler ve vitaminler (tiamin, riboflavin, piridoksin, C ve E) dâhil diğer maddelerden oluşur. Propoliste polifenoller, terpenoidler, steroidler, şekerler, amino asitler ve diğer bileşenlere ait 300'den fazla bileşik tanımlanmıştır (Kocot vd. 2018).

### **2.8.1.4 Arı Poleni**

Arı poleni, arılar tarafından toplanan, böceklerin tükürük bezi salgısı ile karıştırılan çiçek poleninden üretilir. Polenin besin değeri oldukça yüksektir. Arı poleninın bileşenleri; proteinler, karbonhidratlar ve lipitlerden oluşur. Arı poleni, zengin bir lösın, izolösın ve

valin amino asiti kaynağıdır. Arı poleninini içeriği, bölgeye ve bitkilere bağlı olarak önemli ölçüde farklılık gösterir (Kocot vd. 2018).

### **2.8.1.5 Arı Sütü ( Royal Jelly)**

Arı sütü, birçok ülkede ticari olarak kullanılan fonksiyonel gıdalardan biridir. Arı sütü genç işçi arıların mandibular ve hipofareks bezlerinden salgılanır. Fransız bilim adamı René Antoine de Réaumur, kraliçe arının beslendiği ürünü adlandırmak için “Arı Sütü” terimini kullanarak arı sütünü kraliçe arının büyümesiyle ilişkilendirmiştir. Kraliçe bal arısı larva dönemi boyunca arı sütü ile beslenirken, diğer bal arıları sadece 3 gün boyunca arı sütü ile beslenir (Fratini vd. 2016, Ramadan ve Al-Ghamdi 2012). Kraliçe arı hem lavra döneminde hem de hayatı boyunca arı sütü ile beslenmesi sonucunda normal bir işçi arıdan daha büyük ve daha uzun ömürlü olur. Normal bir işçi arı yaklaşık 45 gün yaşarken anaç arılar 5-7 yıla kadar yaşayabilirler. Ayrıca anaç arılar her gün binlerce yumurta verebilecek bir verimlilik göstermektedirler. Arılara ait bu bilgiler edinildikten sonra anaç arılarla işçi arılar arasındaki en temel farklılığın beslenmeleri olduğu anlaşılınca arı sütü tüm insanlığın ilgisini çeker hale gelmiştir. Bu nedenle üzerinde en çok araştırma yapılan doğal ürünler arasında arı sütü de yerini almıştır.

Günümüzde arı sütü, hem geleneksel hem de modern tıpta antibakteriyel, antitümör, antiallerji, antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkiler gibi birçok farmakolojik aktiviteleri için kullanılmaktadır (Pasupuleti vd. 2017). Sunulan tez çalışmasında arı sütünün obeziteye etkileri araştırılmıştır. Literatürde arı sütünün obeziteye etkilerini araştıran çalışmalar (Irandoost vd. 2020, Petelin vd. 2019, Yoshida vd. 2017) son yıllarda yapılmaya başlanmıştır. Fakat yapılan çalışmalardan hiç birisi obezite gelişimi sonrası arı sütünün kronik etkisini araştırmaya yönelik değildir. Sunulan çalışmayla obezite oluşturulan ratlarda arı sütünün kronik etkileri ilk kez araştırılarak literatüre kazandırılmıştır. Ayrıca sunulan çalışma ile obezitede arı sütünün pankreatik beta hücrelerine etkisi immünohistokimyasal olarak da ortaya konarak bilim dünyasına katkı sunulmuştur.

## 2.9 Arı Sütünün Özellikleri

Arı sütü içerik olarak karmaşık bir yapıya sahip olmasına rağmen esansiyel olan ve esansiyel olmayan amino asitleri, farklı proteinleri, organik asitleri, organik asit esterleri, steroidleri, fenolik bileşikler, eser elementleri, mineralleri ve diğer bileşikler içermektedir. Arı sütünün bileşimi, mevsimsel ve bölgesel beslenme koşullarına göre farklılık gösterebilir. Bu yüzden arı sütü için uluslararası geçerli bir standart oluşturmak, içeriğini net olarak ifade etmek oldukça güçtür (Kumral ve Hazman 2019). Bununla beraber sunulan tez çalışmasının bu bölümünde literatür ışığında arı sütünün fiziksel, kimyasal özellikleri ve sağlık üzerine olası faydaları ele alınacaktır.

### 2.9.1 Arı sütünün Fiziksel Özellikleri

Arı sütü, değişen büyüklükteki çözünmemiş granüllerin varlığı nedeniyle genellikle homojen olmayan, jelatinimsi bir kıvama sahiptir. Rengi beyazımsı bir sarıdır (Resim 2.1), sarı renk ise depolandığında artar. Kokusu keskin, tadı ekşi ve tatlıdır. Belirgin bir keskin koku ve tadı vardır. 1,1 g/mL yoğunluğa sahip olup, asitliği (pH 3.4-4.5) yüksektir. Arı sütü suda kısmen çözünen viskoz bir jöle formunda olan kolloidal bir maddedir (Sabatini vd. 2010).

Arı sütünün viskozitesi su içeriğine ve tazeliğine göre değişir. Oda sıcaklığında veya 5° C'de bir buzdolabında saklandığında yavaş yavaş daha viskoz hale gelir. Düzgün bir şekilde saklanma koşullarında saklanmayan arı sütü, daha koyu olma eğilimindedir ve kötü kokan bir tada sahiptir. Optimum kalite için, arı sütü donmuş halde saklanmalıdır (Ramadan ve Al-Ghamdi 2012).



**Resim 2.1** Arı sütü.

### 2.9.2 Arı Sütünün Bileşenleri

Yapılan analizlere göre, arı sütünün içinde yaklaşık 185 organik bileşik tespit edilmiştir (Pasupuleti vd. 2017). Arı sütünde genel bileşen olarak; %60-%70 arasında değişen su, %11-%23 arasında karbonhidrat, %9-%18'e kadar protein, %4-%8 oranlarında lipit, %0,8-3 düzeylerinde ise vitamin ve mineral madde bulunabileceği (Çizelge 2.3) ifade edilmektedir (Fratini vd. 2016).

**Çizelge 2.3** Arı sütü bileşimi (Fratini vd. 2016).

İçerik	% Bileşeni
Su	60 - 70
Karbonhidrat	11 - 23
Protein	9 - 18
Lipit	4 - 8
Mineral ve Vitamin	0,8 - 3

Royalaktin, arı sütündeki en önemli proteindir. Suda çözünebilen azot bileşikleri ve serbest amino asitlerin arı sütü içerisindeki miktarı arttıkça arı sütünün viskozitesinin arttığı belirtilmektedir (Fratini vd. 2016). Arı sütünde bileşen olarak bioaktif protein ve

aminoasitlerin yanında, bazı immünomodülatör özelliklere sahip olan 10-HDA'da dahil olmak üzere birbirinden farklı bir çok biyoaktif bileşik mevcuttur. Yağ asitleri, adenozin monofosfat, adenozin, asetilkolin, polifenoller gibi etken maddelerin yanında; testosteron, progesteron, prolaktin ve östradiol gibi hormonlar da arı sütünün içinde bulunduğu bildirilen diğer yararlı biyoaktif bileşenlerdir (Pasupuleti vd. 2017).

### **2.9.2.1 Arı Sütünün Su İçeriği**

Arı sütünün su içeriği %60'dan fazla olmasına rağmen önemli ölçüde mikrobiyal stabilite göstermektedir. Arı sütünün nem içeriğinin sabitliği, temel olarak kovana içinde, arı sütünün arılar tarafından sürekli taze hazırlanması ile ilgilidir. Kraliçe arının devamlı arı sütüyle beslenmesinden dolayı arıların sürekli olarak arı sütünü taze olarak salgılaması, arı sütünün içerisindeki su miktarının stabil kalmasını sağlar (Sabatini vd. 2010). Ayrıca bazı bileşiklerin su içerisindeki çözünmezliği bu durumla da açıklanabilir.

### **2.9.2.2 Arı Sütünün Protein İçeriği**

Arı sütü proteinleri, major royal jelly proteinleri (MRJP) olarak isimlendirilirler. Arı sütünde toplam protein içeriğinin %80-90'ını oluşturan en önemli bileşenler proteinlerdir. Arı sütü, lizin, prolin, sistein, aspartik asit, valin, glutamik asit, serin, glisin, sistein, treonin, alanin, tirozin, fenilalanin, hidroksiprolin, lösin, izolösin ve glutamin dâhil olmak üzere amino asitler açısından zengindir (Çizelge 2.4).

MRJP ailesindeki bu amino asitler, hem kraliçe arıların hem de larvaların gelişimi için gereklidir. MRJP'ler MRJP1-9 olarak sınıflandırılmaktadır. MRJP-1, MRJP-2 ve MRJP-4'teki öne çıkan amino asitler valin ve lösin'dir. MRJP-3, arginin ve lizin açısından zengindir, MRJP-5'teki öne çıkan amino asitler metiyonin ve arginin'dir. Ayrıca lösin, MRJP-(6-8)'deki ana amino asittir ve izolösin, MRJP-9 açısından zengin olanıdır (Fratini vd. 2016).

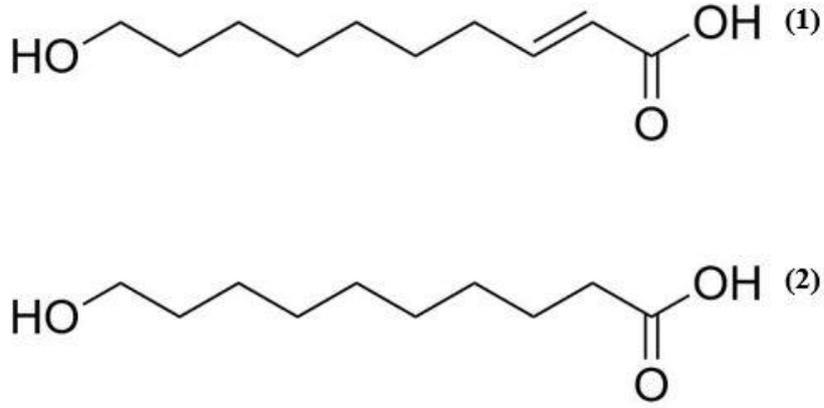
**Çizelge 2.4** Arı sütünün aminoasit içeriği\* (mg/100g) (Yoneshiro vd.2018).

Aminoasitler	mg / 100g
Aspartik Asit	6,88
Metiyonin	1,03
Alanin	1,21
Glisin	1,30
Fenilalanin	1,70
Treonin	1,72
İsolösin	1,84
Histidin	1,09
Valin	2,10
Lisin	3,50
Serin	2,31
Tirosin	1,66
Lösin	2,89
Glutamik Asit	3,98

\*Arı sütünün aminoasit içeriği tedarik edilen arı sütünün üretilme zamanı ve üretildiği floraya bağlı değişiklik gösterebilir. Çizelgedeki içerik örnek olarak verilmiştir.

### 2.9.2.3 Arı Sütünün Lipit İçeriği

Arı sütünün ayırt edici bir başka özelliği ise, içerdiği lipit ve yağ asiti profili ile ilişkilidir. Arı sütünde lipit içeriğinin %80-85'i çok azı esterleşmiş formda bulunan serbest yağ asitleridir. Geri kalan kısımda ise % 4-10 fenolik bileşikler, %5-6 mum, %3-4 steroid ve %0.4-0.8 fosfolipit bulunur. Arı sütünde bulunan temel yağ asiti hidroksidekanoik asit (10-HDA) bileşiğidir. Arı sütünde serbest yağ asitlerinin yaklaşık %80-90'ı 10-HDA'dır (Kumral ve Hazman 2019; Sabatini vd. 2010). 10-HDA; monokarboksilik yağ asiti yapısındadır. 10-HDA'nın doymuş ve doymamış yağ asiti formları olmakla birlikte esas arı sütü olarak kabul edilen formu tekli doymamış bağ içeren 10-hidroksi-trans-2-dekanoik asit (10-H<sub>2</sub>DA) bileşiğidir (Şekil 2.7). Arı sütünün toplam yağ asidi içeriğinin yaklaşık %50'si 10-H<sub>2</sub>DA'dır. Diğer arı ürünleri 10-H<sub>2</sub>DA içermez, bu nedenle 10-H<sub>2</sub>DA diğer arı ürünlerinden arı sütünü ayırt etmek için bir işaretleyici olarak kullanılabilir. 10-Hidroksidekanoik asit (10-HDA), 10-H<sub>2</sub>DA'nın doymuş hali olup, arı sütünde ikinci en baskın lipit bileşeni olarak bulunur (Sugiyama vd. 2012).



**Şekil 2.7** Arı sütünde en çok bulunan yağ asitleri (1; 10-hidroksi-2-dekanoik asit, 2;10-hidroksi trans-2-dekanoik asit).

#### 2.9.2.4 Arı Sütünün Karbonhidrat İçeriği

Şekerler, arı sütü içeriğinin %7,5-15'ini oluşturur. Arı sütü maltoz, trehaloz, melibiyoz, riboz ve erloz gibi çok az miktarda başka karbonhidratlar içerir. Arı sütü şeker içeriği, mevsime, coğrafi konuma, botanik köküne, arı türlerine ve üretim yöntemine bağlı olarak bir numuneden diğerine önemli ölçüde değişir (Kunugi ve Amira 2019).

#### 2.9.2.5 Arı Sütünün Mineral ve Vitamin İçeriği

Arı sütünde bulunan eser elementlerin çeşitliliği dikkate değerdir. Bu elementler çok sayıda bilinen ve bilinmeyen birçok biyolojik fonksiyona sahiptir. Stocker vd. (2005), yaptıkları çalışmada; arı sütü örneklerinde 28 iz (Al, Ba, Sr, Bi, Cd, Hg, Pb, Sn, Te, Tl, W, Sb, Cr, Ni, Ti, V, Co, Mo) ve mineral (P, S, Ca, Mg, K, Na, Zn, Fe, Cu, Mn) elementlerinin konsantrasyonlarını araştırmışlardır. Arı sütünde 28 eser element konsantrasyonunu ICP-MS cihazında 300 çözünürlükte Bizmut (Bi), Kadmiyum (Cd), Cıva (Hg), Kurşun (Pb), Kalay (Sn), Tellür (Te), Talyum (Tl), Tungsten (W) ve Antimon (Sb) elementlerin konsantrasyonları ölçülmüştür. ICP-MS cihazında 5500 çözünürlükte ise krom (Cr), manganez (Mn), nikel (Ni), titanyum (Ti), vanadyum (V), kobalt (Co), molibden (Mo) elementlerin konsantrasyonları ölçülmüştür. Arı sütünde potasyum (K), sodyum (Na), magnezyum (Mg), kalsiyum (Ca), fosfor (P), kükürt (S), bakır (Cu), demir (Fe), çinko (Zn), alüminyum (Al), baryum (Ba) ve stronsiyum (Sr) konsantrasyonları endüktif olarak bağlanmış plazma optik emisyon spektroskopisi (ICP-OES) ile

belirlenmiştir. Farklı coğrafyalardan toplanarak analizi yapılan arı sütü örneklerinde element konsantrasyonlarında önemli bir fark bulunmamıştır (Stocker vd. 2005).

Arı sütü vitamin konsantrasyonları geniş bir spektrumda dağıtılır; vitaminler riboflavin (B2), tiamin (B1), niasin (B3), folik asit (B9), piridoksin (B6), biyotin, pantotenik asit (B5) ve inositol vardır. İçeriğinde C vitamini mevcutken, yağda eriyen vitaminler (A,D, E,K) bulunmamaktadır (Bogdanov 2011).

### 2.9.3 Arı Sütünün Yararları

Antibiyotik etkili olduğu belirtilen arı sütünün; kanser, yüksek tansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltma potansiyeline sahip antioksidanlara sahip olduğu ifade edilmektedir (Fratini vd. 2016). Arı sütünün insan sağlığı ile ilişkili olarak koruyucu ve tedavi edici yararları Şekil 2.8’de özetlenmeye çalışılmıştır.



Şekil 2.8 Arı sütünün farmakolojik etkileri.

### **2.9.3.1 Antimikrobiyal Aktivite**

Arı sütünün gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı antimikrobiyal özelliklerinin varlığı ilk kez McCleskey ve Melampy tarafından bilimsel olarak gösterilmiştir (McCleskey ve Melampy 1939). 1939'dan günümüze kadar yapılan birçok çalışmada hem arı sütünün, hem de bazı bileşenlerinin birçok bakteri türüne karşı anti-mikrobiyal etkili olabileceği de gösterilmiştir. Örneğin bir antibiyotik olan penisilinin yarı sentetik bir analogu olan metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) üzerine yapılan çalışmada, tedavisi çok zor olan bu enfeksiyona karşı arı sütünün inhibe edici etkisi belirlenmiştir (Dinkov vd. 2016). Ayrıca diş ile ilgili yapılan uygulamalarda ortaya çıkabilecek mikrobiyal üremenin artışı baskılamasında arı sütünün kullanılabileceği rapor edilmektedir (Meto vd. 2017).

### **2.9.3.2 Antioksidan Aktivite**

Oksidan ve antioksidan sistem arasındaki dengenin çeşitli etkilerden dolayı bozulması durumunda oluşan oksidatif stres halinde, metabolizmada çeşitli bozukluklar meydana gelebilmektedir. Yapılan çalışmalar arı sütünün antioksidan etkinliği sayesinde antiaging (yaşlanma karşıtı) bir ajan gibi kullanılabileceğini göstermektedir (Qiu vd. 2020).

Çeşitli toksikasyonlarla oluşturulan deneysel modellerde arı sütünün, toksikasyonlar etkisiyle artış gösteren nitrik oksit (NO), malondialdehit (MDA) gibi oksidan modellerin düzeylerini düşürerek SOD, CAT, GPx, GSH gibi antioksidan seviyelerini ise artırarak oksidatif strese karşı koruyucu bir etki gösterdiği rapor edilmektedir. Arı sütünün söz konusu antioksidan etkinliğinin doza bağımlı olarak artış gösterilebileceği rapor edilmektedir ( Qiu vd. 2020, Guo vd. 2008, El-Nekeety vd.2007).

### **2.9.3.3 Nöroprotektif Aktivite**

Arı sütünün nörodejeneratif hastalıklara karşı koruyucu olabileceği gösterilmiştir. Nörotoksik etkili sentetik azo boyası olan tartrazinle nörotoksisite oluşturulan bir çalışmada, arı sütü uygulamalarının oluşan toksisiteyi belirli oranlarda önleyebileceği

ifade edilmektedir. İlgili çalışmada tartrazinin deney hayvanlarının beyin korteksinde apoptoza neden olarak ve beyin nörotransmitterlerinin (GABA, dopamin ve serotonin) konsantrasyonlarını azaltarak nörotoksik etkiler oluşturduğu, arı sütü ile tartrazin birlikte uygulanmasının ise antioksidan biyobelirteçleri ve nörotransmitter seviyelerini iyileştirerek, apoptozu azalttığı belirtilmektedir (Mohamed vd. 2015). Nörodejeneratif hastalıklardan biri olan alzheimer hastalığında, yaşın ilerlemesiyle beraber zihinsel durum ve performans zayıflar ve unutkanlıklar (demans) başlar. Arı sütünün yaşlılar için fiziksel ve zihinsel fonksiyonları uyarıp, iştah ve kilolarını artırabileceği klinik deneylerle gösterilmiştir. İlgili çalışmada; altı ay boyunca arı sütü verilen insanlarda eritropoez, glukoz toleransı ve zihinsel sağlığın iyileştiği ifade edilmektedir (Morita vd. 2012).

#### **2.9.3.4 Yara İyileştirme Aktivitesi**

Yara iyileşmesi önemli bir sağlık sorunudur. Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar, arı sütünün yara iyileştirmede önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Yapılan bir çalışmada arı sütü ile yara iyileşmesi tedavisi sırasında granüler doku oluşumunda rol oynayan ana hücrelerden biri olan dermal fibroblastların göçünü arı sütünün hızlandırıp hızlandırmadığını araştırılmıştır. Belirtilen çalışmada 5 µg/mL konsantrasyondaki arı sütünün, farklı lipidlerin seviyesini değiştirerek ve yara iyileşmesini destekleyen sfingolipitlerin seviyesini artırarak insanlarda fibroblast göçünü teşvik ettiği, böylelikle pul pul dökülmüş deri lezyonlarının iyileşme süresini kısalttığı rapor edilmektedir ( Kim vd. 2010). Arı sütünün, mide mukozasında asetik asit kaynaklı yaraların iyileşmesi üzerindeki iyileştirme etkisinin olduğu belirtilmiştir (Sofiabadi ve Samiee-Rad 2020).

#### **2.9.3.5 Arı Sütünün Bağışıklığa Etkisi: İmmünomodülatör Aktivitesi**

İmmünomodülatör yanıt, antikor oluşumunun aktivasyonu veya beyaz kan hücresi aktivitelerinin inhibisyonu yoluyla alerji, kanser ve inflamasyonda önemli bir rol oynar. Yapılan klinik bir çalışmada sistemik lupus eritematozus (SLE) hastası olan çocuklarda 2 g arı sütünün 3 ay süreyle kullanıldığı belirtilmektedir. Tedaviden önce SLE hastalarında CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> lenfositleri arasında düzensizlik olduğu, arı sütü ile tedavi edildikten sonra ise CD4<sup>+</sup> lenfositleri ve T hücrelerinin düzeylerinde düzelmeler olduğu

ifade edilmektedir (Zahran vd. 2016). Bu veriler arı sütünün bağışıklıkta etkin olan hücrelerin çoğalmasını artırarak immünomodülatör aktivite gösterdiğini ifade etmektedir. Muhtemelen çoğu hastalığa karşı arısütünün koruyucu ve tedavi edici etkinliği de bağışıklık sistemini desteklemesi ile açıklanabilir. Örneğin etilen glikol kullanılarak renal inflamasyon oluşturulan ratlarda arı sütünün TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-18 düzeylerini azaltarak anti-inflamatuvar etkinlik gösterdiği ifade edilmektedir (Aslan ve Aksoy, 2015). Burada da görüldüğü üzere arı sütü antiinflamatuvar etkinliği ile bağışıklık sistemini destekleyici rol oynayabilmektedir.

### **2.9.3.6 Arı Sütünün Kansere Etkisi**

Arı sütü, tümörün indüklediği anjiyogenezin inhibisyonu veya immün fonksiyonun aktivasyonu yoluyla karaciğerde ve akciğerde tümör büyümesinin veya metastazının inhibisyonunu sağlayarak anti-kanser özellikler ortaya koymaktadır. Endojen hormonlar; kanser oluşumu, tümör büyümesi, meme, yumurtalık ve prostat kanseri gibi farklı kanser türlerinde ilerleme ile yakından ilişkilidir. Endojen hormon olan estradiol, meme kanserinin gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Arı sütünün MCF-7 (göğüs kanseri) hücrelerinde estradiol ile indüklenen hücre proliferasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (Ahmad vd. 2020). Nakaya ve ark. yaptıkları çalışmada kanser hücresi proliferasyonunun, çevresel östrojen aktivitesine sahip bisfenol varlığında arttığı, bununla beraber arı sütünün meme kanseri hücrelerinde bisfenolün proliferatif aktivitesini inhibe ettiği belirtilmektedir (Nakaya vd. 2007). SH-SY5Y insan nöroblastoma hücreleri ile yapılan çalışmalarda arı sütünün antikansorejen etkinliği belirlenmiştir.

### **2.9.3.7 Arı Sütünün Diyabet Üzerine Etkisi**

Deneysel diyabet modelleri veya kliniklerde diyabet hastaları ile yapılan çalışmalar incelenince arı sütünün glukoz toleransını sağlamada etkili bir fonksiyonel gıda olarak kabul edilebileceği sonucu çıkmaktadır. Çünkü arı sütünün tip 2 diyabette insülin seviyelerini yükselterek glukoz düzeylerini düşürdüğü böylelikle glukoz toleransını sağladığı belirtilmektedir (Münstedt vd. 2009, Yoshida vd. 2017, Shidfar vd. 2015).

### **2.9.3.8 Arı Sütünün Üreme Sağlığı Üzerine Etkisi**

Arı sütünün postmenopozal kadınlarda üriner problemlerin tedavisinde ve yaşam kalitesinin yükseltilmesindeki etkili olduğu bilinmektedir. Postmenopozal kadınlarda yaşam kalitesini çeşitli nedenler bozabilir. Stres, idrar kaçırma gibi durumlar bireyin sosyal aktivitelerden kaçtığı ve davranışlarını sınırladığı için yaşam kalitesini etkileyebilecek faktörlerden biridir. Seyyedi vd. (2016), yaptıkları çalışmada 90 postmenopozal kadını üç ay boyunca %15 arı sütü içerikli ve konjuge östrojen içeren vajinal krem ile tedavi etmişlerdir. Tedavi sonrası postmenopozal kadınlarda arı sütünün cinsel ve üriner sorunları ve yaşam kalitesini iyileştirmede etkili olduğu gözlemlenmiştir (Seyyedi vd. 2016).

Başka bir çalışmada arı sütünün 32 haftalık erkek hamsterlarda testis fonksiyonu üzerindeki etkisini araştırılmıştır. 12 hafta boyunca farklı dozlarda arı sütü uygulanan çalışmada, testis içi serbest testosteron (TS) miktarları ve histopatolojik değişiklikler testis işlevi açısından değerlendirilmiştir. Arı sütü alan gruplar da, doza bağlı bir şekilde kontrol grubundan daha yüksek testesteron seviyeleri ve daha yoğun spermatogenez görülmüştür. Arı sütü ile uzun süreli beslenmenin, erkek hamsterlerin testis fonksiyonundaki yaşa bağlı düşüşü durdurarak testosteron seviyelerini ve spermatogenez artırdığı söylenebilir (Kohguchi vd. 2004). Yapılan başka bir çalışmada diyabetik sıçanlara 6 hafta süresince 100 mg/kg dozda arı sütü uygulanmıştır. Arı sütünün testiküler ağırlığı, sperm sayısı ve canlılığını ve testosteron düzeylerini arttırdığını tespit edilmiştir (Ghanbari vd. 2016).

### **2.9.3.9 Arı Sütünün Obeziteye Etkisi**

Arı sütünün birçok hastalığa olası etkileri hem kliniklerde hem de deney hayvanları ile oluşturulan deneysel modeller yardımıyla araştırılmıştır. Böylelikle yararları ve etkinliklerinin altında yatan mekanizmalar aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Bununla birlikte arı sütünün obeziteye etkisini belirlemeye yönelik çalışmaların sınırlı sayıda olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmaların ise genellikle son yıllarda literatüre kazandırıldığı belirlenmiştir.

Bu çalışmalardan biri, 8 hafta olarak planlanan ve arı sütünün obeziteye olası etkilerinin araştırıldığı çalışmadır. Deneyin 8. haftasından sonra, kontrol grubunun ağırlığı HFD ile beslenen deney hayvanlarının ortalama vücut ağırlığına göre önemli ölçüde daha düşük olduğu belirtilmiştir. Histolojik çalışmalar sonucunda kontrol grubu deney hayvanlarında beyaz adipositlerin HFD grubundaki deney hayvanlarındaki adiposit dokulara göre daha küçük olduğu belirlenmiştir. Özellikle arı sütü ile tedavi edilen grupta, WAT'de küçük, çok gözlü bej adipositler tespit edilmiştir. Elde edilen verilerin arı sütünün termojenik gen ekspresyonunu ve BAT'ın aktivasyonunu ve WAT'de kahverengileşme veya bej rengi olarak adlandırılan kahverengi benzeri fenotip oluşumunu indüklediği ifade edilmektedir. Arı sütü tedavisinin vücut ağırlığını azaltabileceğini ve kalori kısıtlaması ile meydana gelen termojenez düşüşünü önleyebileceği belirtilmektedir ( Messi Alamdari vd. 2020).

Yoneshiro vd. (2019), yaptıkları çalışmada ise arı sütü takviyesinin anti-obezite etkilerini, BAT ve WAT fiziksel aktivite seviyeleri ve termojenik kapasiteleri ile ilişkisini araştırmışlardır. İlgili çalışmada 17 hafta boyunca C57BL/6J fareleri; normal diyet, HFD, %5 RJ+HFD ve %5 bal arısı larva tozu+HFD ile beslenmiştir. Elde edilen veriler arı sütünün gıda alımını değiştirmeden HFD'nin neden olduğu WAT ve hepatik trigliseriti baskıladığını göstermektedir. Arı sütünün hiperglisemiyi, insülin direncini (HOMA-IR) iyileştirdiği anlaşıldı. Arı sütünün deney hayvanlarında BAT'ta metabolik termojenezi teşvik ederek diyet kaynaklı obezite , hiperglisemi ve karaciğer yağlanmasını iyileştirdiğini göstermektedir (Yoneshiro vd. 2018).

### **3. MATERYAL ve METOD**

Araştırmaya başlamadan önce Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Etik Kuruluna başvurularak 24/05/2018 tarih ve AKÜHADYEK-86 sayılı etik kurul onayı (Ek 1) alındı. Çalışmada kullanılan 75 adet Wistar albino cinsi, 6–8 haftalık, erkek (210–300 g) ratların bakım ve beslemeleri, çalışma boyunca  $24 \pm 2^{\circ}\text{C}$  ortam sıcaklığı, %55–60 nem ve 12:12 saatlik aydınlık-karanlık döngüsü şartlarında gerçekleştirildi. Çalışma toplam 6 ay olarak planlandı. Çalışmanın ilk 3 ayında deney hayvanları yüksek yağlı diyet (HFD) ile beslenerek deneysel obezite modeli oluşturulmaya çalışıldı. Son 3 ayında ise çalışma süresince HFD ile beslenen ratlara arı sütü tedavisi uygulandı. Çalışma boyunca kontrol grubu ratlar kuru pellet rat yemiyle, diğer gruptaki ratlar ise HFD ile beslendi. Günlük taze su temini sürekli olarak sağlandı.

#### **3.1 Çalışmada Kullanılan Yemin Hazırlanması**

Obezitenin karakteristik özelliklerinden olan insülin direnci ve ağırlık artışını oluşturmak amacıyla deney hayvanlarına yağ oranı %40'ın üzerinde olan yağlı diyetler verilebileceği literatürde yapılan değişik çalışmalar ile gösterilmiştir (Hazman ve Ovalı 2015; Hazman vd. 2016). Bu nedenle sunulan çalışmada kullanılan yemin rasyonuna %50 oranında iç yağı konularak deney hayvanlarında obezite geliştirmek amaçlı kullanılan HFD hazırlanmıştır.

Bu amaçla pelet halindeki standart rat yemi, öğütülerek toz haline getirilmiş, içerisine protein kaynağı olarak %3 yumurta, enerji kaynağı olarak %50 iç yağı, % 0.1 oranında mineral ve vitamin karışımı (ASC Mixalmin ync) konularak karışım karılarak homojen hale getirilmiştir. Sonrasında pelet haline getirilen HFD derin dondurucuya kaldırılmıştır. Her hafta taze olarak hazırlanan HFD, deney hayvanlarına besleme yapılmadan 1 saat önce dondurucudan çıkarılarak verilmiştir. Çalışmada kullanılan standart rat yemi ve hazırlanan HFD'nin rasyonu ve enerji değeri Çizelge 3.1'de sunulmuştur.

**Çizelge 3.1** Çalışmada kullanılan yemlerin içerik analiz sonuçları.

Analiz Edilen Parametre (%)	Standart Pelet Yem İçeriği	Yüksek Enerjili (yağlı) Yem İçeriği*
Ham Protein Oranı	24,3	14,06
Ham Selüloz	5,1	8,59
Ham Yağ	3,0	43,96
Ham Kül	6,6	3,50
Enerji düzeyi (kal/kg)	2850	4782

\*: Yüksek yağlı yem içeriği Bursa Tarım ve Orman Bakanlığına ait Gıda ve Yem Kontrol Merkezi Araştırma laboratuvarında analiz edilmiştir.

Deney hayvanlarında obezite oluşturmak amacıyla kullanılan iç yağ (Safir yağ, Afyonkarahisar) içeriğinde bulunan doymuş ve doymamış yağ asiti profili ve analiz edilmiş ve Çizelge 3.2’de sunulmuştur. Hem çalışmada kullanılan HFD hem de HFD’nin hazırlanmasında kullanılan iç yağ ile ilgili yapılan tüm analizler (Ek 2) Tarım ve Orman Bakanlığına ait Bursa Gıda ve Yem Kontrol Merkezi Araştırma laboratuvarında hizmet alımı şeklinde yaptırılmıştır. Elde edilen veriler iç yağının içeriğinde çoklu doymamış yağlar olan esansiyel yağ asitlerinden Linolenik Asit (C18:3) içeriğinin çok az (%0,3), omega 3 yağ asiti olarak bilinen Linoleik Asit (C18:2) içeriğinin ise oldukça fazla olduğunu göstermektedir. İç yağında en baskın doymamış yağın tekli çift bağ içeren Oleik Asit (C18:1) olduğu (%27,4) olduğu belirlenmiştir. İç yağında doymuş yağ asiti olarak %32,1 oranında Stearik/Oktadekanoik Asit (C18:0), %26,4 oranında ise Palmitik /Hexadekanoik Asit (C16:0) bulunduğu görülmüştür. HFD nin metabolik enerji düzeyi Bielohuby ve ark. (2010)’nin metoduna göre hesaplanmıştır. Elde edilen veriler çalışmada kullanılan HFD’nin yağ içeriğinin %43,96 metabolik enerji düzeyinin ise 4782 kal/kg olduğunu göstermektedir. Bu seviyede metabolik enerji değeri içeren HFD’nin obezite oluşturabilmek için kullanıldığı literatürde birçok çalışmayla gösterilmiştir (Hazman ve Ovalı 2005; Hazman vd. 2016).

**Çizelge 3.2** Yağlı diyet yapımında kullanılan iç yağ asit kompozisyonu.

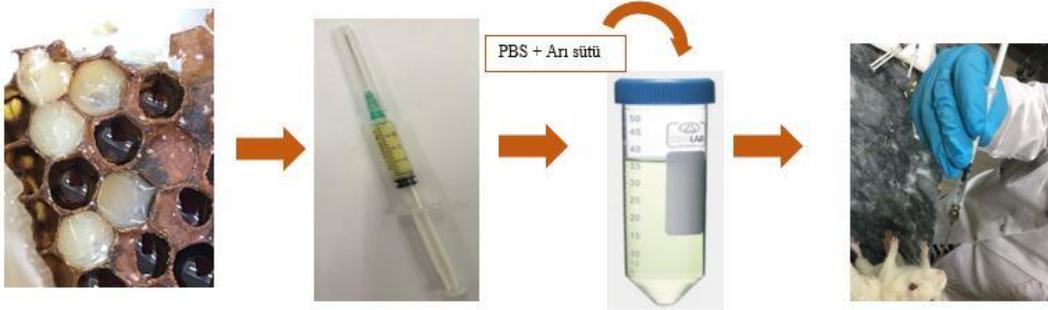
Analizi Yapılan Yağ Asiti Türü*	Miktarı(%)	Kullanılan Ölçüm Metodu
Araşidik Asit (C20:0)	0,3	EC NO 796/2002
Gadoleik Asit (C20:1)	0,3	EC NO 796/2002
Elaidik Asit (C18:1)	3,3	EC NO 796/2002
Heptadekanoik asit (C17:1)	0,8	EC NO 796/2002
Linoleik Asit (C18:2)	1,9	EC NO 796/2002
Linolenik Asit (C18:3)	0,3	EC NO 796/2002
Margarik Asit (C17:0)	1,5	EC NO 796/2002
Miristik /Tetradekanoik asit (C14:0)	2,7	EC NO 796/2002
Oleik Asit (C18:1)	27,4	EC NO 796/2002
Palmitik /Hexadekanoik Asit (C16:0)	26,4	EC NO 796/2002
Palmitoleik Asit (C16:1)	1,0	EC NO 796/2002
Stearik /Oktadekanoik Asit (C18:0)	32,1	EC NO 796/2002
Behenik asit (C22:0)	Tespit edilemedi.	EC NO 796/2002
Bütirik / Bütanoik Asit(C4:0)	Tespit edilemedi.	EC NO 796/2002
Kaprik /Dekanoik asit (C10:0)	Tespit edilemedi.	EC NO 796/2002
Kaproik / Heksanoik asit (C6:0)	Tespit edilemedi.	EC NO 796/2002
Kaprilik /Oktanoik Asit (C8:0)	Tespit edilemedi.	EC NO 796/2002
Dokosaheksaenoik Asit (C22:6)	Tespit edilemedi.	EC NO 796/2002
Eikosadiynoik Asit (C20:2)	Tespit edilemedi.	EC NO 796/2002
Eikosapentaenoik Asit (C20:5)	Tespit edilemedi.	EC NO 796/2002
Dokosenoik Asit/Erüsik Asit (C22:1)	Tespit edilemedi.	EC NO 796/2002
Heneikosilik /Heneikosanoik Asit (C21:0)	Tespit edilemedi.	EC NO 796/2002
Laurik / Dodekanoik Asit (C12:0)	Tespit edilemedi.	EC NO 796/2002
Lignoserik / Tetrakosanoik Asit (C24:0)	Tespit edilemedi.	EC NO 796/2002
Nervonik asit (C24:1)	Tespit edilemedi.	EC NO 796/2002
Tricosylic / Tricosanoic Asit (C23:0)	Tespit edilemedi.	EC NO 796/2002
Tridesilik / Tridekanoik Asit (C13:0)	Tespit edilemedi.	EC NO 796/2002
Undesilik / Undekanoik Asit (C11:0)	Tespit edilemedi.	EC NO 796/2002
$\gamma$ -Linolenik asit (C18:3)	Tespit edilemedi.	EC NO 796/2002
Dokosadienoik Asit (C22:2)	Tespit edilemedi.	EC NO 796/2002

\*: Yüksek yağlı yem içeriği Bursa Tarım ve Orman Bakanlığına ait Gıda ve Yem Kontrol Merkezi Araştırma laboratuvarında analiz edilmiştir.

### 3.2 Çalışmada Kullanılan Arı Sütünün Hazırlanması

Sunulan bu çalışmada %1,94 (m/m) oranında 10-H<sub>2</sub>DA (10-hidroksi trans-2-dekonoik asit) içeren arı sütü kullanıldı (Ek 3). Dondurulmuş halde (-18 °C) tedarik edilen arı sütü pH'ı 7,4 olan PBS içerisinde çözüldü. Arı sütü PBS çözeltisinin her bir mL PBS'de 50 mg arı sütü olacak şekilde, 50 mg/mL konsantrasyonunda hazırlandı. Günlük olarak hazırlanan arı sütü çözeltisi uygulama zamanına kadar +4° C' de saklandı.

Obezite modeli oluşturulan ve arı sütü tedavisi uygulanacak olan deney gruplarındaki ratlara, her bir ratın ağırlığına göre hesaplanan hacimde arı sütü çözeltisi gavajla her gün aynı saatte verildi (Şekil 3.1). Ayrıca arı sütü tedavisi uygulanmayacak olan kontrol ve HFD (obezite kontrol) grubunda bulunan deney hayvanlarına çözücü olarak kullanılan PBS 1 mL hacimde gavajla uygulandı.



Şekil 3.1 Arı sütünün hazırlanması.

### 3.3 Ratlarda Deneysel Obezite Modeli Oluşturma (HFD ile Besleme) Aşaması ve Deney Gruplarının Planlanması

Çalışmaya 8-10 haftalık genç ratlarla başlandı. Deney Hayvanları Uygulama Araştırma Merkezinin üretim odasından alınarak araştırmanın yapılacağı odaya getirilen ratlar rastgele seçme yöntemiyle her bir kafeste en fazla dört rat olacak şekilde kafeslere konuldu. Getirildikleri odada bir hafta standart rat yemi ile beslenerek ortama uyum göstermeleri sağlandı. Kontrol grubu ratları ayrıldıktan sonra kalan ratlara HFD uygulanmaya başlandı.

Literatürde (Hazman ve Ovalı, 2015; Hazman vd. 2016) 8-12 haftalık yağlı diyet uygulamalarının obezite semptomlarının oluşması açısından yeterli olabileceği ifade edilmektedir. Bu nedenle sunulan çalışmada da 3 ay süresince HFD uygulanarak deneysel obezite oluşumu sağlandı. 3 ay sonunda kontrol grubu ile HFD uygulan deney gruplarının ortalama ağırlıklarının istatistiki farklılık göstermesi, HFD uygulanan deney gruplarında istenen ağırlık artışının oluştuğunu göstermektedir. Obezite gelişimi tamamlandıktan sonra başka bir ifade ile çalışmanın 3.ayının sonunda tedavi aşamasına geçildi. Sunulan çalışmada 5 deney grubu oluşturuldu. Bu deney gruplarından birisi çalışma süresince standart diyetle beslenen kontrol grubu ratlarından, geriye kalan dört deney grubu ise HFD ile obezite meydana getirilen ratlardan oluşturuldu. Obezite oluşturulan gruplardan birisi obezite kontrol grubu, üçü ise tedavi grubu şeklinde planlandı. Çalışmada oluşturulan deney grupları ve her bir deney grubuna yapılan uygulamalar Çizelge 3.3’de sunulmuştur.

**Çizelge 3.3** Çalışmada oluşturulan deney grupları ve yapılan uygulamalar.

<b>Gruplar</b>	<b>Yapılan Uygulamalar</b>
<b>Grup 1: Kontrol grubu</b>	Çalışma süresince standart yemle beslenen ratlardan oluşturuldu.
<b>Grup 2: Yağlı diyet verilen grup (HFD)</b>	Çalışma süresince yağlı diyetle beslenen ratlardan oluşturuldu.
<b>Grup 3: Düşük doz RJ tedavi grubu (HFD + RJ<sub>50</sub>)</b>	Bu gruptaki tüm ratlar çalışma süresince HFD ile beslendi. Çalışmanın 3.ayından sonra 3 ay süre ile ratlara 50 mg/kg dozunda RJ (arı sütü) gavajla her gün aynı saatte verildi.
<b>Grup 4: Orta doz RJ tedavi grubu (HFD + RJ<sub>100</sub>)</b>	Bu gruptaki tüm ratlar çalışma süresince HFD ile beslendi. Çalışmanın 3.ayından sonra 3 ay süre ile ratlara 100 mg/kg dozunda arı sütü gavajla her gün aynı saatte verildi.
<b>Grup 5: Yüksek doz RJ tedavi grubu (HFD + RJ<sub>200</sub>)</b>	Bu gruptaki tüm ratlar çalışma süresince HFD ile beslendi. Çalışmanın 3.ayından sonra 3 ay süre ile ratlara 200 mg/kg dozunda arı sütü gavajla her gün aynı saatte verildi.

### **3.4 Ratların Ağırlık Değişimleri, Açlık Kan Glukoz Düzeylerinin Ölçümleri**

Deney hayvanları laboratuvara getirildikten sonra çalışma başlangıcından itibaren ayda bir ratların canlı ağırlıkları ve ratların açlık kan glukoz seviyeleri ölçüldü. Ölçümler öncesinde ratlar bir gece boyunca aç bırakıldı. Ratların canlı ağırlıkları elektronik terazi ile ölçüldü ve sonrasında kuyruk venasından alınan bir damla kan ile glukoz ölçümleri Vital Plus ( Model: G400) cihazı yardımıyla yapıldı.

### **3.5 Çalışmanın Sonlandırılması ve Numunelerin Hazırlanması**

Çalışmanın sonunda ratlar bir gece (12 saat) aç bırakılarak, intramuskuler (IM) yolla uygulanan ketamin (65 mg/kg) - ksilazin (7 mg/kg) aracılığıyla anesteziye alındı. Anestezisi sağlanan ratlardan çalışma için gerekli kan ve doku örnekleri alınarak laboratuvar analizleri için gerekli numune hazırlama yöntemleri uygulandı. Biyokimyasal analizlerde kullanılan serum, deney hayvanından elde edilen ve biyokimya tüpüne konan tam kanın yaklaşık olarak 1 saat buzdolabı koşullarında bekletilmesinden sonra +4°C'de 3000 rpm'de 10 dakika santifürj edilmesiyle elde edildi. Mikro/makro element düzeylerinin belirlenebilmesi amacıyla ise deney hayvanlarından elde edilen tam kan antikoagülanlı (EDTA) tüplere konarak analiz başlama süresine kadar -18°C'de saklandı.

### **3.6 Biyokimyasal Analizler**

Obezite modeli oluşturulan ratlarda arı sütünün kronik etkisini belirlemek amacıyla çalışma sonunda elde edilen kan dokusundan elde edilen serumlarda glukoz ve insülin seviyeleri belirlendi. Elde edilen glukoz ve insülin değerleri kullanılarak arı sütünün insülin direncine (HOMA-IR; Homeostasis Model Assesment Insulin Resistant) ve beta hücre disfonksiyonuna (HOMA-β; Homeostasis Model Assesment Beta Cell Function) etkileri belirlendi (Matthews ve ark, 1985). Kronik arı sütü uygulamalarının obeziteye etkileri belirlenirken; serum ALT, AST, BUN, CREA, LDH, trigliserit ve total kolesterol seviyeleri AKÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarlarında bulunan otoanolizörler (Roche, Cobas 6000) yardımı ile belirlendi. Obezite sonucu oluşan inflamasyona arı sütünün etkilerininin araştırılması amacıyla ise serum proinflamatuvar

stokin (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-18 ve IFN- $\gamma$ ) düzeyleri analiz edildi. Ayrıca açlık sinyali olarak kabul edilen ghrelin ve antiinflamatuvar bir adipokin olan adiponektin düzeyleri de ölçüldü. İnsülin, leptin, ghrelin, adiponektin, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-18 ve IFN- $\gamma$  seviyeleri rata spesifik ELİSA kitleri kullanılarak, ELİSA okuyucu cihazında (ELx-800, Biotek) ölçüldü.

### **3.6.1 Beta Hücre Fonksiyonunun Değerlendirilmesi (HOMA- $\beta$ = Homeostasis Model Assesment Beta Cell Function)**

Çalışma sonunda belirlenen açlık kan glukozu ve insülin seviyeleri kullanılarak Matthews vd. (1985)'nin belirttiği şekilde aşağıda verilen formül kullanılarak HOMA- $\beta$  indeksi değerleri hesaplanmıştır.

$$\text{HOMA-}\beta = [20 \times \text{açlık insülin seviyesi (mU/l)}] / [\text{açlık glukoz seviyesi (mmol/L)}-3,5]$$

### **3.6.2 İnsülin Direncinin Değerlendirilmesi (HOMA-IR = Homeostasis Model Assesment İnsülin Resistan)**

İnsülin direnci indeksi (HOMA-IR), çalışma sonunda belirlenen açlık plazma glukoz ve insülin seviyeleri kullanılarak Matthews vd. (1985)'nin belirttiği ve aşağıda verilen formüle göre hesaplanmıştır.

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Açlık insülin seviyesi ( mU/l)} \times \text{açlık glukoz seviyesi (mmol/L)}] / 22,5$$

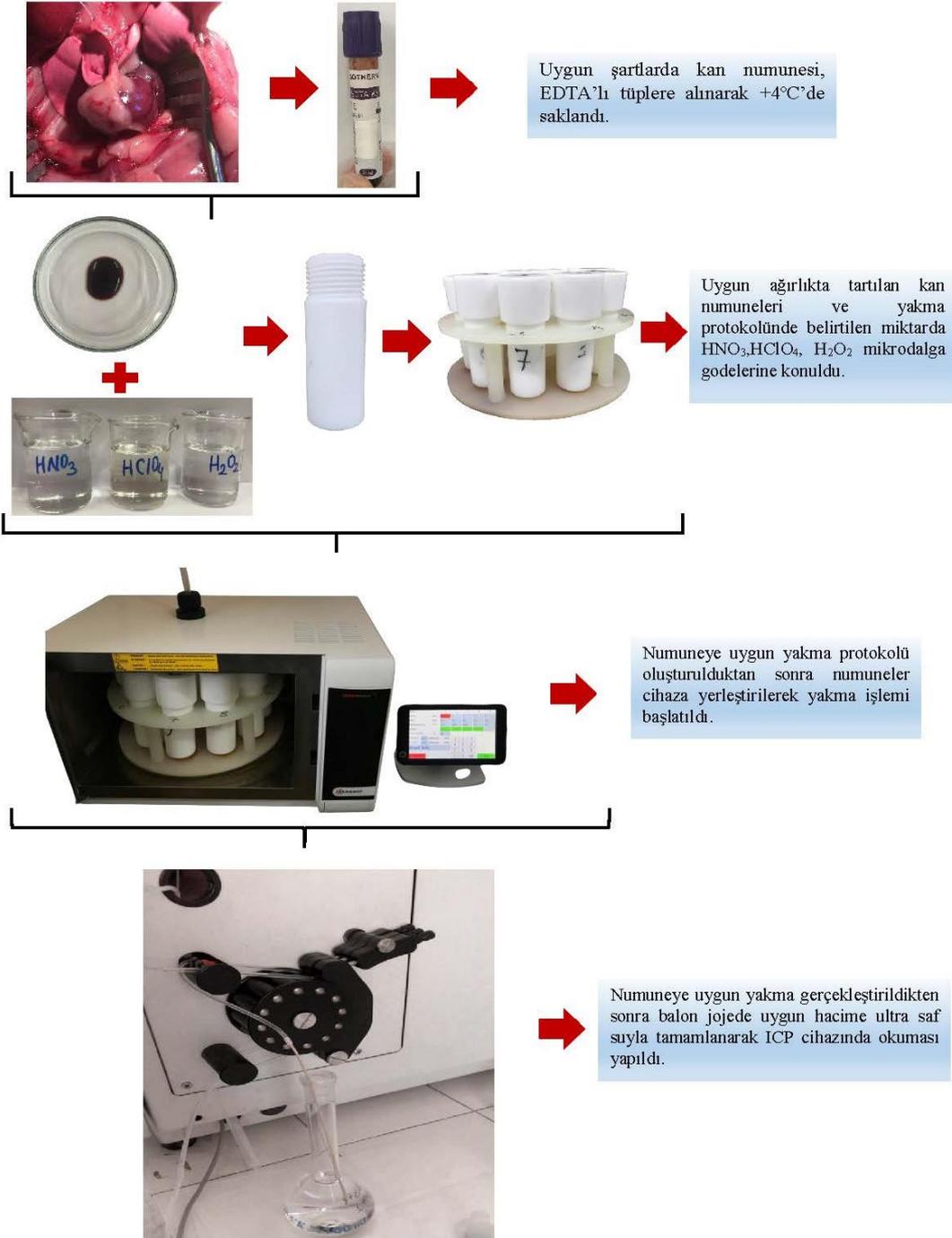
### **3.6.3 İnsülin Duyarlılığının Değerlendirilmesi (QUICKI)**

Açlık insülin ve glukoz düzeyleri kullanılarak, QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) indeksi Katz vd. (2000) aşağıda verilen formüle göre hesaplanmıştır.

$$\text{QUICKI} = 1 / (\log(\text{açlık insülin seviyesi } \mu\text{U/mL}) + \log(\text{açlık glukoz seviyesi mg/dL}))$$

### 3.6.4 Tam Kanda Mikro/Makro Element Düzeylerinin Belirlenmesi

Mikro/Makro element düzeylerinin belirlenmesi amacıyla tam kanda bulunan organik kısımların uzaklaştırılması (yakılması) amacıyla mikrodalga yöntemi ile çözünürleştirme işlemi gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.2).



Şekil 3.2 ICP analizi için numunelerin hazırlanması.

Numunelerin mikrodalga yöntemi ile çözünürleştirme işlemini gerçekleştirebilmek için mikrodalga (Speed Wave-Two, Berghof) fırın kullanılmıştır. Bu amaçla öncelikle tam kan numuneleri hassas terazide 0,1 g tartılarak teflon numune kaplarına konmuştur. Sonrasında üzerlerine 3 mL nitrik asit ( $\text{HNO}_3$ ), 1 mL perklorik asit ( $\text{HClO}_4$ ) ve 1 mL hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) ilave edilmiştir.

Mikrodalga fırında yağ yakmanın gerçekleştirilmesi amacıyla kullanılan teflon numune kapları (godeler) usulüne uygun bir şekilde kapatılarak, mikrodalga fırına yerleştirildi. Mikrodalga fırın içinde godeler  $145^\circ\text{C}/10$  dk,  $200^\circ\text{C}/15$  dk,  $150^\circ\text{C}/10$  dk/  $75^\circ\text{C}/10$  dk inkübasyona maruz bırakıldı. İnkübasyon sonunda fırından çıkarılan ve oda sıcaklığına getirilen numune kapları kontrollü bir şekilde (çeker ocakta) açıldı. Numune kaplarının içerisinde içeriğindeki organik kısımların tamamından arındırılan ve çözücüsünün içerisinde tamamen çözüldüğü tespit edilen (renksiz çözelti oluşturan) numuneler 10 mL'lik balon jodelere aktarıldı. Sonrasında üzerine 18,2  $\Omega$  ultra saf su (TKA Smart2Pure) eklenerek 10 mL'ye tamamlandı.

Bu şekilde çözünürleştirme işlemi tamamlanmış olan numunelerin ICP-OES cihazı (ICP-OES; Spectro Genesis, Germany) ile mikro/makro element düzeyleri tespit edildi. Analizlerde metot kalibrasyonu için çoklu element standartları (Merck, ICP multi-element standart solution XVI; Merck, ICP multi-element standart solution IV) kullanıldı. Standartlarda bulunan elementlere (Sb, As, Be, Cd, Ca, Cr, Co, Cu, Fe, Pb, Li, Mg, Mn, Mo, Ni, Se, Sr, Tl, Ti, V, Zn, Ag, Al, B, Ba, Bi, Ga, In, K) ait kalibrasyon eğrileri ICP-OES cihazında oluşturuldu. Sonrasında mikrodalga fırında yağ yakma metodu ile yakılan örneklerdeki element düzeyleri belirlendi. Örneklerde varlığı tespit edilebilen element düzeyleri mg/L (ppm) şeklinde ifade edildi (Tavli vd. 2020).

### **3.7 Histopatolojik Analizler**

Sunulan çalışmada deney hayvanlarından alınan abdominal yağ dokularında histopatolojik analizler gerçekleştirildi. Normal lamlara alınan yağ doku kesitleri Hematoksilen eozin (HE) ile boyandı. Her örnekten 40x objektif ile 10 adet foto alındı. Alınan her foto Zeiss ZEN2 programı ile incelendi. Tamamı foto sınırları içinde olmayan yağ hücreleri ekarte

edilerek her fotoda sınırlar içinde kalan yağ hücrelerinin toplam alanı belirlendi. Bu alanda kalan hücreler sayıldı. Böylece her vakada belirli alandaki yağ hücresi tespit edildi.

### **3.8 İmmunohistokimyasal Analizler**

Nekropsi sırasında pankreas ve intraabdominal yağ dokusu dikkatle %10'luk nötral formaldehit tamponlu solüsyonuna alındı ve 48 saat süre ile tespit edildi. Doku takibi yapılarak parafinde bloklandı. Mikrotom kullanılarak 4-5 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler alındıktan sonra immunositokimyasal boyamaya geçildi. Primer antikor olarak; Anti-caspase 3 (1/100 sulandırma, ab13847, Abcam), anti-insülin (1/50 sulandırma, sc-8033, Santa Cruz) ve Anti-PCNA (ab18197, Abcam, 1/400 sulandırma) primer antikorları kullanıldı. 2 saat 37°C nem kamarasında inkübe edildi ve yıkandı.

Daha sonra ABC (TA-125-UDX, UltraVision Polyvalent HRP Kit, LabVision/ThermoScientific-US) kitinin uygulamalarına geçildi. Biotinli IgG damlatıldı. 1 saat süre ile oda ısısında inkübe edildi. Son olarak peroksidaz ile konjuge avidin damlatıldı ve 30 dakika 37°C'de reaksiyona bırakıldı. Lamlar yıkandı ve kırmızı renk veren AEC (TA-060-HA, AEC Substrate System, LabVision/ThermoScientific-US) peroksidaz substratı ile dokular muamale edildi. Reaksiyon şekillenince lamlar distile suya alınarak reaksiyona son verildi. Zemin Mayer'in hematoksileni ile boyandı. Kesitler aköz yapıştırıcı kullanılarak lamel ile kapatıldı ve Işık mikroskopunda (Zeiss Axio Lab.A1 Mikroskobu- AxioCam ICc 5 Kamera) incelendi. Her üç belirteç (caspase 3, insülin, PCNA) için de 10 adet 40x fotoğraf alındı ve sahalarda pozitif hücreler sayıldı. Bu işlemler Zeiss-ZEN 2 görüntüleme ve imageJ analiz programları yardımıyla yapıldı.

### **3.9 İstatistik Analiz**

Laboratuvar analizlerinden elde edilen veriler, SPSS 20 istatistik programı kullanılarak ilk önce ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde tanımlandı. Sonrasında ise deney grupları arasındaki istatistik farklılıklar belirlendi. İstatistik farklılıkların belirlenmesi için yöntem seçimi şu şekilde yapıldı. Laboratuvar sonuçlarından elde edilen verilere öncelikle normallik testi uygulandı. Normal dağılım gösteren parametre verilerinin

değerlendirilmesinde, gruplar arasındaki istatistiki farkın varlığını ( $p < 0.05$ ) belirlemek için tek yönlü varyans analizi (ANOVA), gruplar arasındaki farklılıkların değerlendirilmesinde ise post test olarak Duncan testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametre verileri arasında istatistiki farklılığın varlığı/yokluğu ve gruplar arasındaki istatistiki farklar ( $p < 0.05$ ) ise Kruskal Wallis testi ile belirlendi.

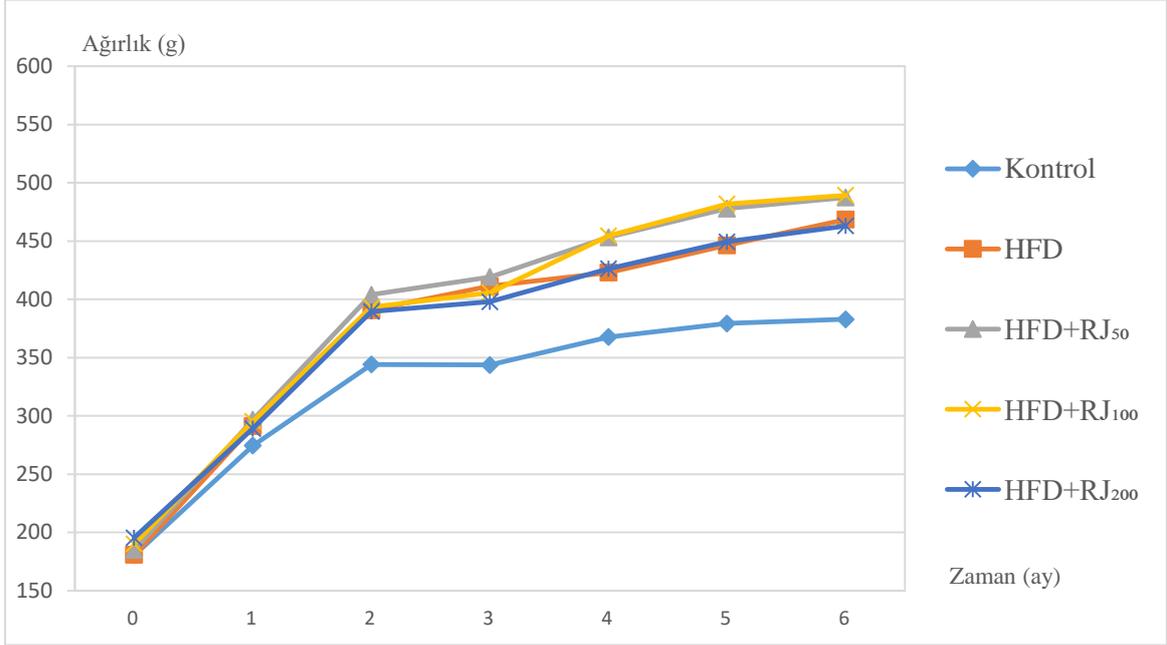
## 4. BULGULAR

Sunulan çalışmada obeziteye karşı arı sütünün (royal jelly) kronik etkileri araştırılırken analizi gerçekleştirilen parametrelere ilişkin veriler bu kısımda sırasıyla sunulmuştur. Öncelikli olarak çalışma süresince deney gruplarında gözlenen ağırlık değişimleri ve açlık glukoz düzeylerindeki değişimler hem çizelge hem de şekil olarak sunulmuştur. Sonrasında ise biyokimyasal analizler yardımıyla belirlenen rutin biyokimya parametreleri, inflamatuvar parametreler, mikro/makro element düzeyleri ile histopatolojik veriler sırası ile sunulmuştur.

### 4.1 Arı Sütünün Kilo Kontrolüne Etkisi

Çalışma süresince ayda bir ölçülen ratlara ait canlı ağırlıklar ve bu ağırlıklardan elde edilen istatistiki değerlendirme Çizelge 4.1’de sunulmuştur. Çalışmanın başlangıcında deney hayvanları gruplara ayrılırken her bir grubun ortalama rat ağırlıklarının birbirine yakın olmasına özen gösterildi. Nitekim çalışma başlangıcı ortalama rat ağırlıkları incelenirse deney grupları arasında herhangi bir istatistiki farklılık olmadığı görülmektedir. Çalışmanın metot kısmında da bahsedildiği üzere obezite geliştirebilmek amacıyla çalışma süresince kontrol grubu dışında kalan bütün gruplara yağlı diyet verilmiştir. Yağlı diyet uygulanan deney gruplarındaki ağırlık artışı fazlalığı 1. ay sonuçlarına yansımıştır. Fakat deney grupları arasında herhangi bir istatistiki fark oluşumuna neden olmamıştır.

2. ay ağırlık ölçüm sonuçlarının da benzer şekilde olduğu görülmektedir. Bununla beraber 3.ay ağırlık değişimleri incelendiğinde yağlı diyet uygulanan deney gruplarının genelinin ağırlıklarının kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiki olarak farklı olduğu görülmektedir (Çizelge 4.1). Bu veriler obezite oluşturmak amacıyla uygulanan HFD’nin fazladan ağırlık artışına ve muhtemelen vücut yağ oranının artmasına sebebiyet vererek, obezite semptomlarını oluşturmaya başlamış olabileceğine işaret etmektedir.



**Şekil 4.1** Aylara göre ağırlık değişimi.

Çalışmada son 3 ayda tedavi amacıyla 3 farklı dozda arı sütü uygulanmış olup elde edilen veriler oral yolla uygulanan kronik arı sütü uygulamalarının kilo kontrolüne herhangi bir katkısı olmadığını göstermektedir. Çünkü 50 mg/kg (HFD + RJ<sub>50</sub> grubu), 100 mg/kg (HFD + RJ<sub>100</sub> grubu) ve 200 mg/kg (HFD + RJ<sub>200</sub> grubu) dozlarında arı sütü uygulanan deney gruplarının ortalama rat ağırlıkları ile HFD grubu ortalama rat ağırlıkları kıyaslandığında herhangi bir istatistiki farklılık oluşmadığı belirlendi (Çizelge 4.1, Şekil 4.1).

**Çizelge 4.1** Çalışma süresince deney gruplarında belirlenen ağırlık değişimleri.

DENEY GRUPLARI	Başlangıç (g)	1.ay (g)	2.ay (g)	3.ay (g)	4.ay (g)	5.ay (g)	6.ay (g)
Kontrol	180,50 ± 15,28	274,50± 22,03	344,12 ± 38,24	343,75 ± 36,16 <sup>b</sup>	367,62 ± 32,91 <sup>b</sup>	379,25 ± 34,01 <sup>b</sup>	382,87 ± 33,98 <sup>b</sup>
HFD	180,75 ± 8,94	291,25± 22,59	390,87±36,94	411,37 ± 39,02 <sup>a</sup>	423,00±45,85 <sup>a</sup>	446,50 ± 36,50 <sup>a</sup>	468,50 ± 33,65 <sup>a</sup>
HFD + RJ <sub>50</sub>	184,87 ± 46,62	296,75± 73,56	404,00 ± 79,50	419,12 ± 89,94 <sup>a</sup>	453,25 ± 87,43 <sup>a</sup>	478,00 ± 92,36 <sup>a</sup>	487,37 ± 90,23 <sup>a</sup>
HFD +RJ <sub>100</sub>	190,12 ± 10,09	295,37± 30,13	393,25 ± 36,44	405,75 ± 37,50 <sup>a</sup>	454,50 ± 43,94 <sup>a</sup>	482,00 ± 51,59 <sup>a</sup>	489,37 ± 52,12 <sup>a</sup>
HFD +RJ <sub>200</sub>	195,50 ± 10,09	289,12± 29,60	389,62 ± 52,18	398,00 ± 52,87	426,25 ± 57,13 <sup>a</sup>	449,50 ± 70,29 <sup>a</sup>	463,00 ± 72,32 <sup>a</sup>
P	0,739*	0,817*	0,154**	0,030**	0,028*	0,09**	0,007**

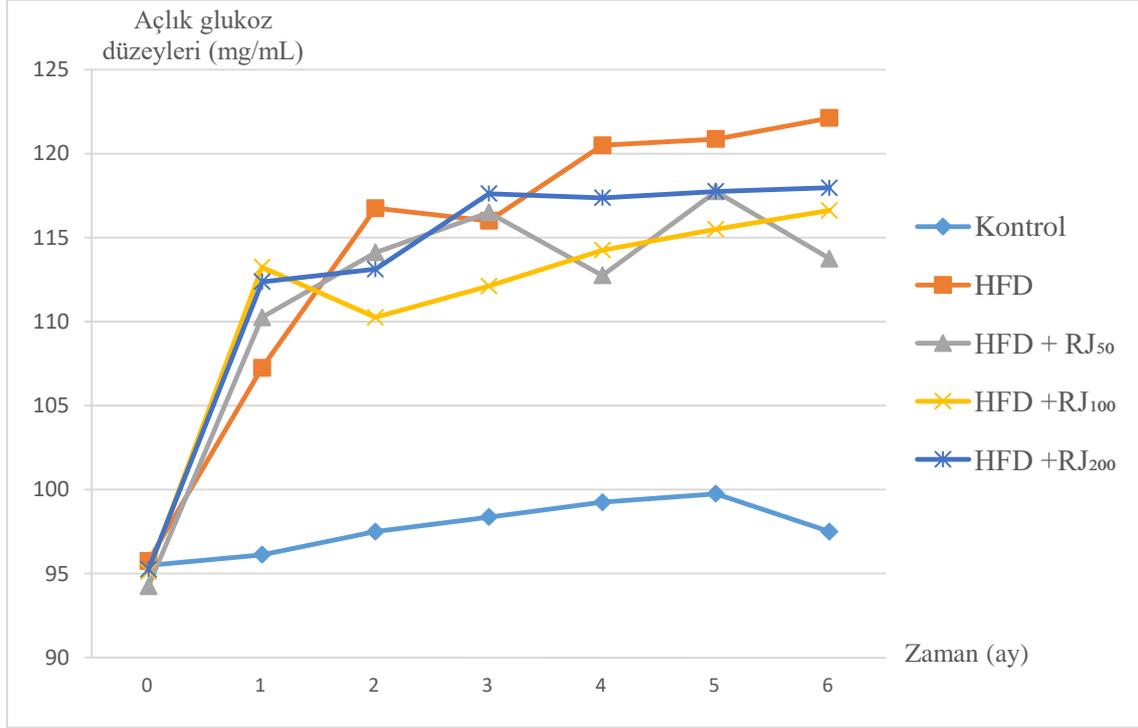
Veriler ortalama ± standart sapma şeklinde sunuldu (n=8). \*Veriler normal dağılım gösterdiği için ANOVA testi ve Duncan posttesti uygulanan verilerin P değerini göstermektedir. \*\* Normal dağılım göstermediği için non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis uygulanan verilerin P değerini göstermektedir. Aynı satırda bulunan tek bir parametreye ait deney grupları verileri arasındaki istatistiksel farklar, harflerle üst simge (<sup>a,b</sup>) halinde ifade edilmiştir. Kısaltmalar: HFD; Sadece yüksek yağlı diyet uygulanan grubu, HFD + RJ<sub>50</sub>; Yağlı diyet verilen ratlara tedavi edici olarak 50 mg/kg arı sütü uygulanan grup; HFD + RJ<sub>100</sub>; Yağlı diyet verilen ratlara tedavi edici olarak 100 mg/kg arı sütü uygulanan grup; HFD + RJ<sub>200</sub>; Yağlı diyet verilen ratlara tedavi edici olarak 100 mg/kg arı sütü uygulanan grup.

<sup>a</sup>; İstatistiki (p < 0,05) olarak kontrol grubundan farklı olan grupları ifade etmektedir.

<sup>b</sup>; İstatistiki (p < 0,05) olarak HFD grubundan farklı olan grupları göstermektedir.

## 4.2 Arı Sütünün Açlık Kan Glukoz Düzeylerine Etkisi

Deney hayvanlarının periyodik olarak her ay açlık kan glukoz düzeyleri ölçülmüştür. Deney gruplarından elde edilen aylık ortalama açlık kan glukoz düzeyleri ve istatistiki analiz sonuçları Şekil 4.2’de belirtilmiştir.



Şekil 4.2 Aylara göre kan glukoz seviyeleri.

Deney hayvanlarına uygulanan yağlı diyetin, ilk haftadan sonra açlık glukoz düzeylerini hafif artırsa da bu artışların 2. aya kadar istatistiki düzeyde farklılık oluşturmadığı görüldü. 2. ayda açlık glukoz düzeyleri incelendiğinde ise yağlı diyet verilen tüm deney gruplarının ortalama açlık kan glukoz düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiki bakımdan farklı ( $p < 0,05$ ) ve yüksek olduğu görülmektedir. Bu farklılığın 3. ayda da sürdüğü belirlenmiştir. Bu veriler obezite oluşturmak amacıyla kullanılan yağlı diyetin, hedeflenen obezite semptomlarından birisi olan düşük hiperglisemi (metabolik sendrom) gelişimini sağladığı şeklinde yorumlanabilir. Çalışmanın tedavi aşaması olan son 12 haftalık kısımda farklı dozlarda uygulanan arı sütünün etkileri obezite kontrol grubu olarak tasarlanan HFD grubu ile kıyaslanarak belirlendi (Çizelge 4.2, Şekil 4.2).

**Çizelge 4.2** Çalışma süresince deney gruplarında belirlenen açlık glukoz düzeyleri.

DENEY GRUPLARI	Başlangıç	1. ay (mg/dL)	2. ay (mg/dL)	3. ay (mg/dL)	4. ay (mg/dL)	5. ay (mg/dL)	6. ay (mg/dL)
Kontrol	95,50 ± 5,34	96,12 ± 6,22 <sup>b</sup>	97,50 ± 4,92 <sup>b</sup>	98,37 ± 3,62 <sup>b</sup>	99,25 ± 2,43 <sup>b</sup>	99,75 ± 4,13 <sup>b</sup>	97,50 ± 7,34 <sup>b</sup>
HFD	95,75 ± 4,16	107,25 ± 8,82 <sup>a</sup>	116,75 ± 16,90 <sup>a</sup>	116,00 ± 7,70 <sup>a</sup>	120,50 ± 6,34 <sup>a</sup>	120,87 ± 9,10 <sup>a</sup>	122,12 ± 10,57 <sup>a</sup>
HFD + RJ <sub>50</sub>	94,25 ± 6,40	110,25 ± 12,51 <sup>a,b</sup>	114,12 ± 15,98 <sup>a</sup>	116,50 ± 5,83 <sup>a</sup>	112,75 ± 6,54 <sup>b</sup>	117,75 ± 3,37 <sup>a</sup>	113,75 ± 6,38
HFD + RJ <sub>100</sub>	95,12 ± 5,81	113,25 ± 25,53 <sup>b</sup>	110,25 ± 8,46 <sup>a</sup>	112,12 ± 12,75	114,25 ± 3,49 <sup>b</sup>	115,50 ± 5,26 <sup>a</sup>	116,62 ± 7,96 <sup>a</sup>
HFD + RJ <sub>200</sub>	95,25 ± 4,77	112,37 ± 13,61 <sup>a,b</sup>	113,12 ± 10,66 <sup>a</sup>	117,62 ± 8,70 <sup>a</sup>	117,37 ± 3,24	117,75 ± 4,09 <sup>a</sup>	117,87 ± 6,97 <sup>a</sup>
P	0,985*	0,163**	0,030**	0,003**	0,000*	0,000*	0,000*

Veriler ortalama ± standart sapma şeklinde sunuldu (n=8). \*Veriler normal dağılım gösterdiği için ANOVA testi ve Duncan posttesti uygulanan verilerin P değerini göstermektedir. \*\* Normal dağılım göstermediği için non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis uygulanan verilerin P değerini göstermektedir. Aynı satırda bulunan tek bir parametreye ait deney grupları verileri arasındaki istatistiksel farklar, harflerle üst simge (<sup>a,b</sup>) halinde ifade edilmiştir. Kısaltmalar: HFD; Sadece yüksek yağlı diyet uygulanan grubu, HFD + RJ<sub>50</sub>; Yağlı diyet verilen ratlara tedavi edici olarak 50 mg/kg arı sütü uygulanan grup; HFD + RJ<sub>100</sub>; Yağlı diyet verilen ratlara tedavi edici olarak 100 mg/kg arı sütü uygulanan grup; HFD + RJ<sub>200</sub>; Yağlı diyet verilen ratlara tedavi edici olarak 100 mg/kg arı sütü uygulanan grup.

<sup>a</sup>: İstatistiki (p < 0,05) olarak kontrol grubundan farklı olan grupları ifade etmektedir.

<sup>b</sup>: İstatistiki (p < 0,05) olarak HFD grubundan farklı olan grupları göstermektedir.

Veriler incelenirse deney hayvanlarına arı sütü uygulamalarının birinci ayında ve ikinci ayında açlık glukoz düzeylerinde hafifçe düşüşler gözlemlense de bu düşüşlerin HFD grubuna göre istatistiki düzeyde farklı olmadığı belirlendi. Çalışmanın tedavi aşaması olan son 3 aylık kısımda farklı dozlarda uygulanan arı sütünün etkileri obezite kontrol grubu olarak tasarlanan HFD grubu ile kıyaslanarak belirlendi (Çizelge 4.2, Şekil 4.2).

Veriler incelenirse deney hayvanlarına arı sütü uygulamalarının birinci ayında ve ikinci ayında açlık glukoz düzeylerinde hafifçe düşüşler gözlemlense de bu düşüşlerin HFD grubuna göre istatistiki düzeyde farklı olmadığı belirlendi. Çalışma sonu verileri incelendiğinde ise sadece düşük dozda arı sütü uygulanan deney grubuna ait açlık kan glukoz düzeylerinin çok az bir farkla da olsa HFD grubundan düşük olduğu belirlendi. Bu veriler genel anlamda değerlendirildiğinde kronik arı sütü uygulamalarının açlık kan glukoz düzeylerini çok etkilemediği sonucuna ulaşılabilir.

### **4.3 Biyokimyasal Analiz Sonuçları**

#### **4.3.1 İnsülin, HOMA- $\beta$ , HOMA-IR ve QUICKI İndeksi Düzeyleri**

Obezitenin gelişmesiyle organizmada perifer dokularda insülin direnci gelişirken, pankreatik beta hücrelerinde ise fonksiyon kaybı oluşmaya başladığı ifade edilmektedir (Hazman vd. 2016). Sunulan çalışmada insülin direncinin ve beta hücre fonksiyonunun doğru bir şekilde belirlenebilmesi için öncelikli olarak çalışma sonu serum glukoz ve insülin düzeyleri belirlenmiştir. Verilere bakıldığında HFD uygulanması sonucunda (HFD grubu) serum insülin düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiki düzeyde farklı olacak şekilde düşüş gösterdiği belirlenmiştir (Çizelge 4.3). Bu veri bize çalışmada kullanılan yağlı diyetin obezite semptomlarından birisi olarak kabul edebileceğimiz pankreatik beta hücre disfonksiyonu geliştirmede etkili olduğu konusunda ipucu vermektedir. Çalışmada 3. aydan sonra kronik olarak farklı dozlarda arı sütü uygulanması sonucunda ise arı sütünün tüm dozlarda insülin düzeylerini obezite kontrol (HFD) grubuna göre artırdığı belirlendi. Çalışmada kullanılan HFD'nin ve obezite gelişmesi sonrası farklı dozlarda uygulanan arı sütünün çalışma sonu açlık glukoz düzeylerine etkisine bir önceki başlıkta (Arı Sütünün Açlık Kan Glukoz Düzeylerine Etkisi)

değnilmişti. Bu veriler kısaca tekrar özetlenecek olursa çalışma sonunda en yüksek glukoz düzeyleri HFD grubunda ölçülmüştür. HFD grubunda glukoz seviyelerinin en yüksek düzeyde ölçülmesi, daha önce belirtildiği gibi HFD grubunda insülin düzeylerinin düşmesiyle ilişkili olabilir. Arı sütünün glukoz düzeylerine etkisine bakıldığında ise uygulanan tüm dozlarda HFD grubuna göre tedavi grupları açlık glukoz düzeylerinin az da olsa düştüğü gözlemlense de bu düşüşlerin istatistiki olarak farklılık göstermediği belirlendi (Çizelge 4.3). Arı sütü uygulamalarının insülin seviyelerini arttırdığı tespit edildi.

Çalışma sonu açlık glukoz ve insulin seviyeleri kullanılarak; pankreatik beta hücre disfonksiyonu düzeylerini belirleyebilmek için HOMA- $\beta$  indeksi düzeyleri, insulin direnci seviyelerini belirleyebilmek için HOMA-IR indeksi düzeyleri ve periferik dokularda bulunan hücrelerin insülin duyarlılığını belirlemek için QUICKI düzeyleri metaryal-metod kısmında belirtilen şekilde hesaplanmıştır. HOMA-IR ve HOMA- $\beta$  düzeyleri incelendiğinde (Çizelge 4.3), en yüksek HOMA- $\beta$  değerinin kontrol grubunda hesaplandığı, HFD uygulanması sonucu HOMA- $\beta$  değerinin düştüğü, HFD uygulamaları ile azalan pankreatik beta hücre fonksiyonunun (HOMA- $\beta$ ) ise kronik arı sütü uygulamaları ile tüm dozlarda artış gösterdiği ( $p < 0,05$ ) tespit edildi. Çalışmada kullanılan yağlı diyetin pankreatik hücre fonksiyonunu azaltırken, insülin direnci (HOMA-IR) düzeylerini etkilemediği görüldü.

Deney gruplarına uygulanan arı sütü tedavilerinin ise insülin direncini artırıcı etkisi olabileceği belirlendi. Buna karşın arı sütünün insülin duyarlılığı (QUICKI) değerlerini özellikle HFD grubuna oranla azaltabileceği anlaşıldı. Bu veriler arı sütünün tedavici etkinliğini özellikle pankreatik beta hücre fonksiyonunu artırarak gösterebileceğine işaret etmektedir. Çalışmanın literatür kısmında ifade edildiği üzere açlık/tokluk dengesinin oluşmasında etkili olan sinyal yolları ve bu sinyal yollarındaki hormon/enzim gibi biyomoleküller obezitenin gelişmesinde etkili olabilmektedir.

**Çizelge 4.3** Çalışma sonunda elde edilen temel biyokimyasal parametre düzeyleri.

Analizi Yapılan Parametreler	Deney Grupları					P
	Kontrol	HFD	HFD + RJ <sub>50</sub>	HFD + RJ <sub>100</sub>	HFD + RJ <sub>200</sub>	
Glukoz (mg/dL)	97,50 ± 7,34 <sup>b</sup>	122,12 ± 10,57 <sup>a</sup>	113,75 ± 6,38 <sup>a</sup>	116,62 ± 7,96 <sup>a</sup>	117,87 ± 6,97 <sup>a</sup>	0,000**
İnsülin (mIU/L)	0,66 ± 0,13 <sup>b</sup>	0,50 ± 0,03 <sup>a</sup>	0,77 ± 0,13 <sup>b</sup>	0,75 ± 0,13 <sup>b</sup>	0,80 ± 0,08 <sup>b</sup>	0,001*
HOMA-β	69,7 ± 12,2 <sup>b</sup>	31,3 ± 5,8 <sup>a</sup>	52,3 ± 11,7 <sup>a,b</sup>	49,2 ± 12,3 <sup>a,b</sup>	53,2 ± 10,3 <sup>a,b</sup>	0,000*
HOMA-IR	1,64 ± 0,42	1,54 ± 0,18	2,23 ± 0,40 <sup>a,b</sup>	2,21 ± 0,38 <sup>a,b</sup>	2,34 ± 0,23 <sup>a,b</sup>	0,000*
QUICKI	0,118 ± 0,018 <sup>b</sup>	0,140 ± 0,007 <sup>a</sup>	0,103 ± 0,014 <sup>b</sup>	0,106 ± 0,015 <sup>b</sup>	0,099 ± 0,008 <sup>a,b</sup>	0,000*
Ghrelin (ng/mL)	0,25 ± 0,06	0,22 ± 0,06	0,24 ± 0,08	0,22 ± 0,06	0,27 ± 0,05	0,688*
BUN (mg/dL)	17,24 ± 1,44 <sup>b</sup>	11,59 ± 1,82 <sup>a</sup>	12,43 ± 1,99 <sup>a</sup>	10,66 ± 1,94 <sup>a</sup>	12,32 ± 2,49 <sup>a</sup>	0,00**
CREA (mg/dL)	0,39 ± 0,05	0,43 ± 0,05	0,49 ± 0,05 <sup>a</sup>	0,42 ± 0,03 <sup>a</sup>	0,48 ± 0,08 <sup>a</sup>	0,025**
AST (U/L)	218,85 ± 31,26 <sup>b</sup>	163,17 ± 24,08 <sup>a</sup>	152,42 ± 32,77 <sup>a</sup>	159,02 ± 26,11 <sup>a</sup>	124,01 ± 11,36 <sup>a,b</sup>	0,000*
ALT (U/L)	48,92 ± 6,29	53,00 ± 7,66	44,60 ± 4,61 <sup>b</sup>	40,35 ± 5,55 <sup>a,b</sup>	46,05 ± 5,65 <sup>b</sup>	0,014**
LDH (U/L)	2549,28 ± 340,57 <sup>b</sup>	1769,00 ± 256,16 <sup>a</sup>	1678,50 ± 236,16 <sup>a</sup>	1871,28 ± 256,97 <sup>a</sup>	1022,25 ± 106,42 <sup>a,b</sup>	0,000**
Total Kolesterol (mg/dL)	58,21 ± 5,00	56,77 ± 6,29	59,82 ± 6,12	59,41 ± 5,82	58,43 ± 5,16	0,865*
VLDL (mg/dL)	10,60 ± 0,70	12,45 ± 1,28	15,27 ± 1,96 <sup>a</sup>	16,83 ± 2,25 <sup>a</sup>	15,18 ± 2,28 <sup>a</sup>	0,000**
Trigliserit (mg/dL)	53,02 ± 5,22 <sup>b</sup>	65,11 ± 5,46 <sup>a</sup>	75,75 ± 10,40 <sup>a,b</sup>	84,15 ± 8,34 <sup>a,b</sup>	75,93 ± 12,79 <sup>a,b</sup>	0,000*

Veriler ortalama ± standart sapma şeklinde sunuldu (n=8). \*Veriler normal dağılım gösterdiği için ANOVA testi ve Duncan posttesti uygulanan verilerin P değerini göstermektedir. \*\* Normal dağılım göstermediği için non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis uygulanan verilerin P değerini göstermektedir. Aynı satırda bulunan tek bir parametreye ait deney grupları verileri arasındaki istatistiksel farklar, harflerle üst simge (<sup>a,b</sup>) halinde ifade edilmiştir. Kısaltmalar: HFD; Sadece yüksek yağlı diyet uygulanan grubu, HFD + RJ<sub>50</sub>; Yağlı diyet verilen ratlara tedavi edici olarak 50 mg/kg arı sütü uygulanan grup; HFD + RJ<sub>100</sub>; Yağlı diyet verilen ratlara tedavi edici olarak 100 mg/kg arı sütü uygulanan grup; HFD + RJ<sub>200</sub>; Yağlı diyet verilen ratlara tedavi edici olarak 100 mg/kg arı sütü uygulanan grup.

<sup>a</sup>; İstatistiki (p < 0,05) olarak kontrol grubundan farklı olan grupları ifade etmektedir.

<sup>b</sup>; İstatistiki (p < 0,05) olarak HFD grubundan farklı olan grupları göstermektedir.

Açlık ve tokluk sinyalleri çoğunlukla bir yemek öncesinde, yemek sırasında ve/veya sonrasında GI sistemde üretilir. Gastrointestinal sistemde sentez edilen ve salınan en önemli tokluk sinyalleri CCK, bombesin, glukagon, glukagon benzeri peptit (GLP)-1, GLP-2, Apolipoprotein A-IV (APOA4), amilin, somatostatin, enterostatin ve peptit YY'dir. Gastrointestinal sistemde (mide kısmı) üretilen en önemli açlık sinyali hormonlarının başında ise ghrelin gelmektedir. Sunulan çalışmada bu bağlamda açlık/tokluk dengesinin oluşturulmasında açlık hissinin oluşmasını sağlayan ve iştah açıcı bir hormon olarak bilinen serum ghrelin düzeyleri de analiz edildi. Elde edilen veriler ne HFD uygulamalarının ne de arı sütü uygulamalarının deney grupları ghrelin düzeyleri arasında herhangi bir istatistiki fark oluşturmadığını (Çizelge 4.3) göstermektedir.

#### **4.3.2 Arı Sütünün Böbrek ve Karaciğer Fonksiyon Testlerine Etkisi**

Sunulan çalışmada analizi gerçekleştirilen böbrek fonksiyon testlerine ilişkin veriler Çizelge 4.3'de sunulmuştur. Bu veriler incelendiğinde BUN düzeylerinin HFD uygulaması sonucu kontrol grubuna oranla tüm gruplarda düşüş gösterdiği ( $p<0,05$ ) belirlendi. Bunun nedeni standart yemdeki protein içeriğinin daha fazla olması olmasıyla ilişkilendirilebilir. Nitekim kontrol grubuna verilen standart diyetin protein oranı %24,3 iken, yağlı diyetin ham protein oranının %14,06 olduğu (Çizelge 3.1) belirlenmiştir. Diyetler arasında bu şekilde bir fark olması HFD ile obezite modeli oluşturmak adına gereklidir. Çünkü insanlarda da obezite oluşmasındaki en temel nedenlerden birisi olarak yanlış beslenme alışkanlıkları gelmektedir. Çoğu obez bireyin obezite gelişim aşamasında diyetlerinde proteinden kısararak, bunun yerine karbonhidrat ve yağ içeriği daha yüksek diyetleri tükettikleri bilinmektedir. Protein içeriği düşük diyet tüketilince ise BUN düzeyleri düşük çıkmaktadır. Arı sütü uygulanan gruplara ait BUN verileri incelendiğinde ise farklı dozlarda ki uygulamaların HFD grubuna göre herhangi bir tedavi edici etkinliği olmadığı görülmektedir.

Obezitede kronik arı sütü tedavisinin böbrek fonksiyonlarına etkinliğini belirlemek amacıyla analizi gerçekleştirilen ikinci parametre CREA düzeyleridir. Veriler incelendiğinde (Çizelge 4.3), HFD uygulanması sonucu CREA düzeyleri hafif yükselse de, kontrol grubuna göre istatistiki bir fark oluşmadığı belirlendi. Arı sütü uygulanan deney grupları kontrol grubu ile kıyaslanınca CREA düzeylerinin yükseldiği görüldü.

Fakat arı sütü uygulamalarının HFD grubu CREA düzeylerine oranla istatistiki düzeyde herhangi bir fark oluşturmadığı anlaşıldı. Obezitenin en önemli komplikasyonları arasında karaciğer yağlanması gelmektedir. Başka bir ifade ile obezite gelişimi sonucu karaciğerin çalışması olumsuz etkilenmekte buna bağlı metabolizmanın bozulması sonucunda karaciğerde metabolize edilen lipitler metabolize edilememekte ve burada birikmeye (akümülyasyon) başlamaktadır. Karaciğerde biriken bu yağlar zamanla karaciğerin yapı ve fonksiyonlarını bozarak karaciğer yağlanmasına ve diğer karaciğer hastalıklarının şekillenmesine neden olmaktadır. Karaciğerin yapı ve fonksiyonunu belirlemek amacıyla serumda analizi gerçekleştirilen parametrelere karaciğer fonksiyon testleri adı verilir. Sunulan çalışmada obezite oluşturulan ratlarda kronik arı sütü tedavisinin karaciğere etkisini belirleyebilmek amacıyla karaciğer fonksiyon testleri arasında yer alan; AST, ALT, LDH düzeyleri belirlendi.

Çizelge 4.3’de sunulan çalışma sonu AST ve LDH düzeyleri incelendiğinde, HFD uygulamaları sonucunda tüm deney gruplarının hem AST hem de LDH düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük ve istatistiki düzeyde farklı çıktığı anlaşıldı. Arı sütü uygulanan grupların verileri ile sadece HFD verilen grubun verileri kıyaslandığında ise yüksek doz (200 mg/kg) arı sütü verilen deney grubunun AST ve LDH düzeylerinin düşük çıktığı belirlendi.

ALT düzeyleri incelendiğinde ise arı sütü uygulamalarının belirli oranlarda ALT düzeylerini azalttığı sonucuna ulaşıldı. Kronik arı sütü uygulamalarının böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerini olumsuz etkilemediği (yükseltmediği) bu nedenle güvenilir bir uygulama olabileceği söylenebilir. Bununla birlikte HFD uygulanan ve arı sütü uygulanan ratlarda BUN, CREA, AST ve ALT düzeylerinin düşük çıktığı belirlenmiştir. Bunun nedeni kullanılan yağlı diyetdeki protein içeriğinin düşük olması olabilir.

#### **4.3.3 Arı Sütünün Serum Lipit Profiline Etkisi**

Sunulan çalışmada serum lipit profili parametrelerinden olan VLDL, trigliserit ve kolesterol düzeyleri de analiz edilmiştir. Ne HFD uygulamalarının ne de arı sütü uygulamalarının deney gruplarında kolesterol düzeylerini etkilemediği Çizelge 4.3’deki

verilerden anlaşılmaktadır. Muhtemelen bu durum obezite modeli oluşturmak amacıyla kullanılan iç yağında, metabolizmayı olumsuz yönde etkilemeyecek oranda kolesterol olmasıyla ilişkili olabilir. Fakat sunulan çalışmada deney hayvanlarının beslenmesinde kullanılan HFD'nin içerdiği kolesterol oranı belirlenmemiştir. Bu nedenle bu tür çalışmalarda serum kolesterol düzeylerinin daha güzel bir şekilde yorumlanabilmesi için çalışmada kullanılan diyet içindeki kolesterol oranlarının belirlenmesi önerilebilir. Bununla birlikte sunulan çalışmanın metot kısmında da ifade edildiği üzere (Çizelge 3.2) HFD'nin içeriğinde kullanılan iç yağının yağ asiti profili sunulmuştur. Bu tablo incelendiğinde HFD yapımında kullanılan iç yağı yağ asiti profilinin gıda olarak kullanıldığında olumsuz bir tablo oluşturmayacak bir nitelikte olduğu söylenebilir. Çünkü iç yağında, esansiyel yağ asitlerinden olan ve genellikle yağdaki oranı fazla olması istenmeyen doymamış yağ asiti, Linolenik Asit (C18:3) içeriğinin çok az (%0,3), bununla beraber ikili doymamış bir yağ asiti olan ve bulunduğu yağın değerini artıran, omega 3 yağ asiti olarak bilinen, Linoleik Asit (C18:2) içeriğinin ise oldukça fazla olduğu belirlenmiştir. Ayrıca iç yağında en baskın doymamış yağ asitinin, zeytinyağında olduğu gibi, tekli çift bağ içeren Oleik Asit (C18:1) olduğu (%27,4) belirlenmiştir. İç yağında bulunan yağ asidi oranlarının da ideal oranlarda olduğu belirlenmiştir.

Sunulan çalışmada VLDL ve trigliserit düzeyleri incelendiğinde, HFD uygulamalarının kontrol grubuna oranla VLDL ve trigliserit düzeylerini yükselttiği belirlendi. HFD grubundaki bu yükselişlerden sadece trigliserit düzeylerindeki yükselişin kontrol grubuna göre istatistiki olarak farklı olduğu anlaşıldı. Deney gruplarına arı sütü uygulandığında ise arı sütü verilen deney grupları VLDL düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiki olarak farklılık gösterirken, HFD grubuna göre herhangi bir farklılık oluşmadığı belirlendi. VLDL kötü kolesterol türlerinden birisi olup kan yağı olarak da ifade edilmektedir. VLDL düzeyleri karaciğer yağlanması, diyabet ve obezite gibi hastalıklarda, dengesiz beslenme, sigara alkol gibi kötü alışkanlıklar, üre (BUN) seviyelerinin kanda yükselmesi sonucu artabilmektedir. Sunulan çalışmada arı sütüyle beraber HFD uygulanan gruplarda VLDL düzeylerinin artış gösterdiği belirlenmiştir. Arı sütü uygulamaları sonucu HFD+ J<sub>50</sub> grubu ve HFD+RJ<sub>200</sub> gruplarında BUN düzeylerinin de yükseldiği düşünülürse buna bağlı olarak VLDL düzeylerinin yükselmesi olasıdır. Sağlıklı kişilerde seviyeleri genellikle 200 mg/dL'nin altında olan trigliserit düzeyleri

normalin üzerine çıkarsa özellikle kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturabilmektedir. Diyabet, obezite gibi hastalıklarda karaciğer fonksiyonlarının bozulmasıyla birlikte trigliserit düzeyleri de yükselebilmektedir. Nitekim yapılan çalışmada da özellikle obezite modelinin oluşturulması sonucunda deney gruplarında trigliserit düzeylerinin artmaya başladığı görülmektedir. Arı sütüyle beraber HFD uygulanan gruplarda da trigliserit düzeylerinin artış gösterdiği, bu nedenle arı sütü uygulamalarının trigliserit düzeylerini düşürmek adına yararlı bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.

#### **4.3.4 Arı Sütünün İnflamasyona Etkisi**

Deneysel obezite modelinde kronik arı sütünün inflamasyona etkisini belirleyebilmek için proinflamatuvar etkili parametreler olan serum TNF- $\alpha$ , leptin, IL-1 $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-18 düzeyleri ve antiinflamatuvar etkili adiponectin düzeyleri analiz edildi. Analizi gerçekleştirilen antiinflamatuvar parametrelere ilişkin veriler incelendiğinde, deney gruplarına ait adiponectin düzeyleri arasında herhangi bir istatistiki farklılık olmadığı görüldü. Bununla beraber analizi gerçekleştirilen proinflamatuvar parametre (leptin, IL-1 $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-18) düzeyleri incelendiğinde deney grupları arasında önemli farklılıklar olduğu görülmektedir (Çizelge 4.4). HFD uygulamalarının özellikle proinflamatuvar IL-18 düzeylerini ve leptin seviyelerini artırarak inflamasyonu artırdığı söylenebilir. Bununla birlikte HFD uygulamaları ile yükselen IL-18 ve leptin düzeylerini farklı dozlarda tedavi amacıyla verilen arı sütünün farklı oranlarda düşürerek antiinflamatuvar etkinlik gösterdiği belirlendi. Sunulan çalışma kapsamında serum TNF- $\alpha$  düzeyleride analiz edilmiştir. Yapılan analizlerde standart kuyucuklardan sonuç elde edilirken, numune kuyucuklarından herhangi bir sonuç elde edilememiştir. Bu veriler TNF- $\alpha$  analizinde kullanılan yöntemin çalıştığı fakat numunelerdeki TNF- $\alpha$  düzeylerinin düşük kalması nedeniyle tespit edilemediğini göstermektedir.

**Çizelge 4.4** Deney gruplarına ait çalışma sonu inflamatuvar/antiinflamatuvar parametre düzeyleri.

DENEY GRUPLARI						
PARAMETRELER	Kontrol	HFD	HFD + RJ <sub>50</sub>	HFD + RJ <sub>100</sub>	HFD + RJ <sub>200</sub>	P
Leptin	160,07 ± 9,74 <sup>b</sup>	222,33 ± 25,15 <sup>a</sup>	171,44 ± 11,15 <sup>b</sup>	185,27 ± 17,05 <sup>a,b</sup>	152,66 ± 17,46 <sup>b</sup>	0,000**
Adiponektin	2,38 ± 0,27	2,34 ± 0,23	2,63 ± 0,16	2,62 ± 0,25	2,50 ± 0,22	0,267**
IL-18	272,88 ± 54,29 <sup>b</sup>	500,04 ± 68,31 <sup>a</sup>	389,23 ± 76,24 <sup>a,b</sup>	378,70 ± 99,36 <sup>a,b</sup>	310,11 ± 39,50 <sup>a,b</sup>	0,000*
IFN- $\gamma$	49,64 ± 3,45	54,90 ± 14,80	62,35 ± 18,01	78,30 ± 15,51 <sup>a,b</sup>	58,80 ± 9,42	0,040**
IL-1 $\alpha$	141,40 ± 4,92 <sup>b</sup>	135,47 ± 21,44 <sup>b</sup>	112,91 ± 40,11 <sup>b</sup>	118,27 ± 22,48 <sup>b</sup>	29,93 ± 17,66 <sup>a,b</sup>	0,000*

Veriler ortalama ± standart sapma şeklinde sunuldu (n=8). \*Veriler normal dağılım gösterdiği için ANOVA testi ve Duncan posttesti uygulanan verilerin P değerini göstermektedir. \*\* Normal dağılım göstermediği için non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis uygulanan verilerin P değerini göstermektedir. Aynı satırda bulunan tek bir parametreye ait deney grupları verileri arasındaki istatistiksel farklar, harflerle üst simge (<sup>a,b</sup>) halinde ifade edilmiştir. Kısaltmalar: HFD; Sadece yüksek yağlı diyet uygulanan grubu, HFD + RJ<sub>50</sub>; Yağlı diyet verilen ratlara tedavi edici olarak 50 mg/kg arı sütü uygulanan grup; HFD + RJ<sub>100</sub>; Yağlı diyet verilen ratlara tedavi edici olarak 100 mg/kg arı sütü uygulanan grup; HFD + RJ<sub>200</sub>; Yağlı diyet verilen ratlara tedavi edici olarak 100 mg/kg arı sütü uygulanan grup.

<sup>a</sup>; İstatistiki (p < 0,05) olarak kontrol grubundan farklı olan grupları ifade etmektedir.

<sup>b</sup>; İstatistiki (p < 0,05) olarak HFD grubundan farklı olan grupları göstermektedir.

Obezitenin karakteristik özelliklerinden birisi de hiperleptinemidir. Obeziteyle birlikte serum leptin seviyelerinin yükselmesine hiperleptinemi adı verilir. Hiperleptineminin temel olarak iki sebebi vardır. Bunlardan birisi obeziteyle beraber sayıları ve büyüklükleri artan adipositlerden leptin sentez ve salınımıdır. Diğer faktör ise özellikle periferik dokularda ve sinir sisteminde leptin direnci oluşması sonucu dolaşımında var olan leptinin hücrelerce yeterince kullanılamamasıdır. Böylelikle obeziteyle beraber genellikle serum leptin seviyeleri de artış göstermektedir. Sunulan çalışmada da HFD verilmesiyle leptin düzeyleri yükselmiştir. Obezite oluştuktan sonra farklı dozlarda arı sütü uygulanması ise deney gruplarında HFD'ye bağlı artmış olan leptin düzeylerinin düşmesini ( $p<0,05$ ) sağlamıştır.

Proinflamatuvar stokinlerden olan, IL-18 düzeyi incelendiğinde de benzer sonuçların elde edildiği görülmektedir. HFD uygulanması sonucu IL-18 düzeylerinin kontrol grubuna göre yükseldiği belirlendi. Arı sütü uygulanan obezite grupları IL-18 düzeyi HFD grubu verileri ile kıyaslandığında ise arı sütü uygulanan gruplarda istatistiki düzeyde anlamlı bir şekilde azalma olduğu belirlendi. IFN- $\gamma$  seviyeleri incelendiğinde ise HFD ve kontrol grubu arasında istatistiki fark olmadığı belirlendi. Arı sütü uygulanan gruplarda, HFD+ RJ100 grubundaki IFN- $\gamma$  seviyesinin tüm gruplardan yüksek olduğu belirlenmiştir. Başka bir proinflamatuvar stokin olan IL-1 $\alpha$  düzeyleri incelendiğinde, sadece bir deney grubunun diğer deney gruplarından farklılık gösterdiği belirlendi.

Yüksek dozda (200 mg/kg) arı sütü verilen deney grubuna ait IL-1 $\alpha$  düzeyleri diğer gruplara oranla ciddi anlamda düşük bulunmuştur. Düşüş oranının neredeyse  $\frac{3}{4}$  olduğu düşünülmürse, bu düşüşün altında yatan neden/nedenlerin araştırılması, yüksek dozlardaki arı sütünün IL-1 $\alpha$  düzeylerini etkilemesi aracılığıyla olası oluşabilecek olumlu/olumsuzlukların anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Çünkü genel olarak ifade edilecek olunursa, IL-1 $\alpha$  inflamasyonun yanı sıra ateş ve sepsis (bağışıklık sistemi aracılığıyla vücudumuzun kendi doku ve organlarında hasara neden olma durumu) oluşumuna da aracılık edebilmektedir. Bu nedenle, IL-1 $\alpha$  inhibitörleri, bu süreçleri kesmek ve hastalıkları tedavi etmek amacıyla kullanılabilen ve geliştirilmektedir.

#### 4.3.5 Tam Kan Mineral Madde İçeriği

Yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda arı sütünün tam kan mineral madde düzeylerine etkisi Çizelge 4.5’de özetlenmiştir. HFD + RJ<sub>200</sub> grubu kalsiyum (Ca) seviyesi en az olan grup olmakla birlikte sadece HFD grubundan istatistiksel olarak farklı olduğu görülmüştür. Yine HFD + RJ<sub>200</sub> grubu demir (Fe) düzeyinin anlamlı şekilde hem HFD hem de kontrol grubundan daha az olduğu dikkati çekmektedir. Kontrol grubu kurşun (Pb) ve talyum (Tl) seviyelerinin diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Gruplar içerisinde en düşük nikel (Ni) düzeyine sahip olan HFD + RJ<sub>200</sub> grubu kontrol grubundan, en yüksek Ni seviyesine sahip olan HFD + RJ<sub>50</sub> grubu da HFD grubundan anlamlı şekilde farklıdır. Gruplar arasında krom (Cr), magnezyum (Mg), mangan (Mn), stronsiyum (Sr) ve çinko (Zn) düzeyleri açısından bir fark belirlenmemiştir.

**Çizelge 4.5** Tam kanda mineral madde içeriği.

PARAMETRELER	Kontrol	HFD	HFD + RJ <sub>50</sub>	HFD + RJ <sub>100</sub>	HFD + RJ <sub>200</sub>	P
Ca (ppm)	476,3 ± 155,3	554,2 ± 56,0	504,5 ± 116,3	381,7 ± 134,6	339,4 ± 191,7 <sup>b</sup>	0,125
Cr (ppm)	0,38 ± 0,15	0,40 ± 0,35	0,41 ± 0,93	0,41 ± 0,84	0,33 ± 0,64	0,691
Fe (ppm)	492,9 ± 40,7	486,3 ± 17,2	472,2 ± 15,1	458,6 ± 21,4	448,2 ± 23,9 <sup>a,b</sup>	0,060
Pb (ppm)	13,8 ± 1,08	12,5 ± 0,32 <sup>a</sup>	12,6 ± 0,41 <sup>a</sup>	12,4 ± 0,64 <sup>a</sup>	12,1 ± 0,64 <sup>a</sup>	0,006
Mg (ppm)	58,42 ± 10,9	47,5 ± 4,52	45,9 ± 3,46	45,9 ± 8,35	48,9 ± 16,3	0,343
Mn (ppm)	0,12 ± 0,13	0,05 ± 0,02	0,03 ± 0,00	0,08 ± 0,00	0,07 ± 0,02	0,557
Ni (ppm)	0,22 ± 0,05	0,19 ± 0,05	0,27 ± 0,08 <sup>b</sup>	0,15 ± 0,03	0,11 ± 0,03 <sup>a</sup>	0,002
Sr (ppm)	3,39 ± 1,46	3,30 ± 0,15	3,43 ± 0,84	2,05 ± 0,97	2,44 ± 1,55	0,204
Tl (ppm)	9,22 ± 0,61	8,16 ± 0,90 <sup>a</sup>	8,15 ± 0,41 <sup>a</sup>	7,78 ± 0,51 <sup>a</sup>	7,36 ± 0,45 <sup>a</sup>	0,002
Zn (ppm)	9,76 ± 1,54	10,3 ± 3,29	8,95 ± 0,54	14,7 ± 4,96	8,20 ± 1,14	0,020

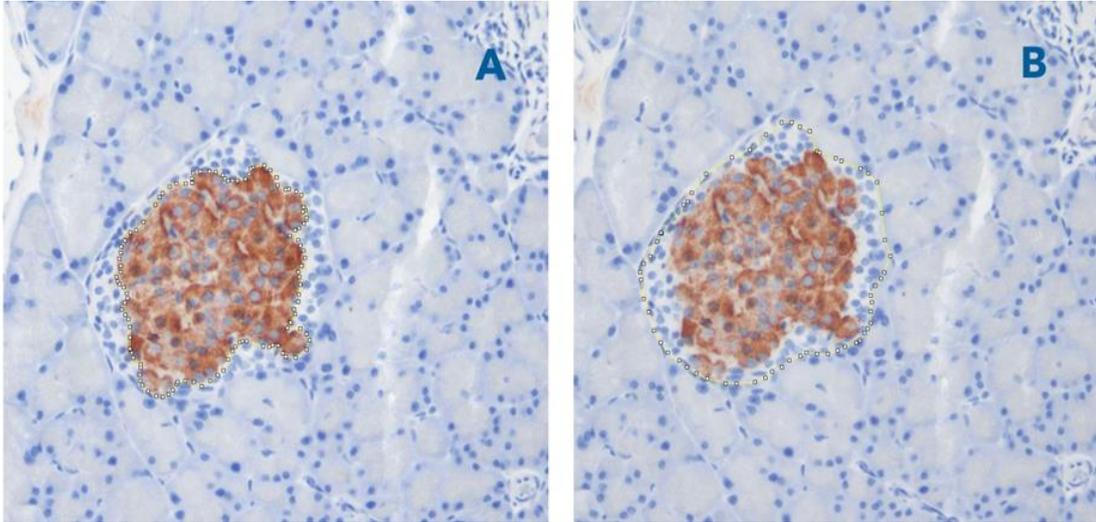
Veriler ortalama ± standart sapma şeklinde sunuldu (n=8). \*Veriler normal dağılım gösterdiği için ANOVA testi ve Duncan posttesti uygulanan verilerin P değerini göstermektedir. Aynı satırda bulunan tek bir parametreye ait deney grupları verileri arasındaki istatistiksel farklar, harflerle üst simge (a,b) halinde ifade edilmiştir. Kısaltmalar: HFD; Sadece yüksek yağlı diyet uygulanan grubu, HFD + RJ50; Yağlı diyet verilen ratlara tedavi edici olarak 50 mg/kg arı sütü uygulanan grup; HFD + RJ100; Yağlı diyet verilen ratlara tedavi edici olarak 100 mg/kg arı sütü uygulanan grup; HFD + RJ200; Yağlı diyet verilen ratlara tedavi edici olarak 100 mg/kg arı sütü uygulanan grup.

a; İstatistiki (p < 0,05) olarak kontrol grubundan farklı olan grupları ifade etmektedir.

b: İstatistiki (p < 0,05) olarak HFD grubundan farklı olan grupları göstermektedir.

#### 4.4 Histopatolojik ve İmmunohistokimyasal Analiz Bulguları

Işık mikroskopunda dokuların incelenmesinde Zeiss-ZEN 2 görüntüleme ve imageJ analiz programları kullanıldı. Arı sütünün pankreasa etkisini belirleyebilmek amacıyla pankreas dokusunda (Langerhans adacık hücrelerinde) caspase 3 pozitif (Cas3<sup>+</sup>) hücre yüzdesi ile insülin pozitif (İns<sup>+</sup>) hücre yüzdesi belirlendi. Bu amaçla toplam Langerhans adası ve ada içindeki pozitif sahalar ayrı ayrı imageJ programı ile ölçüldü. Langerhans adacıklarındaki pozitif olan alanların, tüm adacık alanına oranına ile % pozitiflik oranları belirlendi. Adipoz dokuda yapılan histopatolojik analizlerde ise adipositlerin proliferasyon (adipogenez) durumunu belirleyebilmek amacıyla PCNA (proliferating cell nuclear antigen) pozitif hücre sayısı ve adiposit sayıları belirlenmiştir (Şekil 4.1).



**Resim 4.1** Langerhans adacıklarında insülin pozitif alanlarının ölçümü (Hazman ve Bozkurt, 2015) (A; sadece kırmızı-kahve renkli insülin pozitif hücre alanı, B; Langerhans adacığının alanı. Langerhans adacıklarındaki cas3 ve insülin pozitiflik yüzdesi; Şekil1A'da belirtilen alanın, Şekil1B'deki alana bölünüp 100 ile çarpılması ile bulunmuştur. Mikroskopik inceleme yapılan bütün preparatlarda bu şekilde cas3 ve insülin pozitiflik yüzdesi belirlenmiştir).

##### 4.4.1 Arı Sütünün Langerhans Adacık Hücrelerinde Cas3 Aktivasyonu ve İnsülin Sentezine Etkileri

Sunulan çalışmada pankreas dokularından elde edilen numunelerin insülin ve caspase 3 antikorları ile boyanması sonucu gerçekleştirilen immunohistokimyasal analize ait sonuçlar Çizelge 4.6'da sunulmuştur. Veriler incelendiğinde yağlı diyet uygulanması

sonucu kontrol grubuna göre HFD grubu langerhans adacıklarında Cas3 pozitifliği artarken, insülin pozitifliğinin azaldığı ( $p < 0,05$ ) görülmektedir. Deney gruplarına arı sütü uygulandığında ise HFD uygulamaları sonucu artış gösteren ortalama Cas3<sup>+</sup> hücre sayısının düştüğü, İns3<sup>+</sup> hücre sayısının ise artış gösterdiği belirlendi.

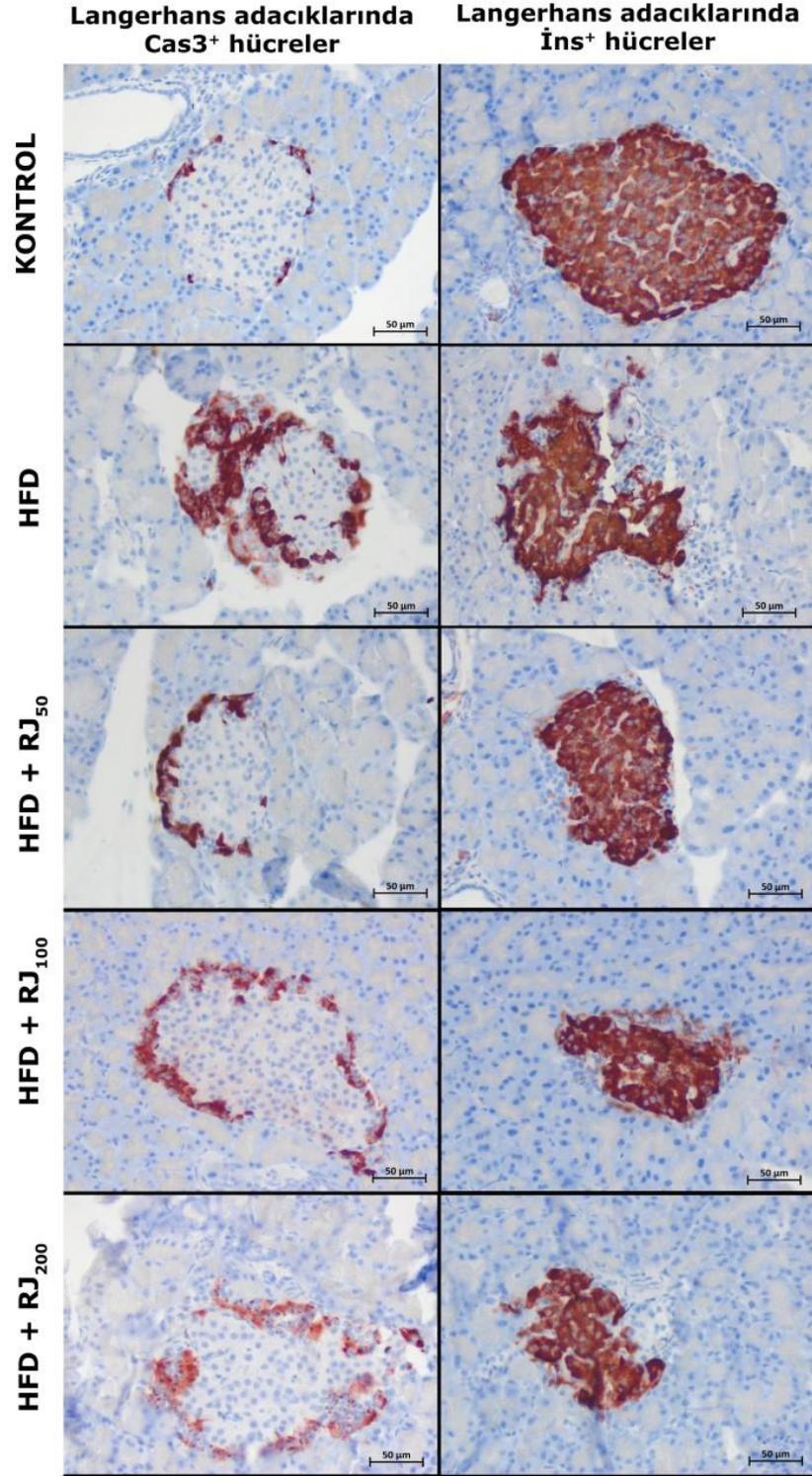
**Çizelge 4.6** Pankreatik dokuda yapılan patolojik analizler.

DENEY GRUPLARI	Ortalama Cas3 <sup>+</sup> Hücre Sayısı (%)	Ortalama İns <sup>+</sup> Hücre Sayısı (%)
Kontrol	24,39 ± 7,41 <sup>b</sup>	87,70 ± 5,25 <sup>b</sup>
HFD	46,13 ± 14,88 <sup>a</sup>	75,04 ± 13,29 <sup>a</sup>
HFD + RJ <sub>50</sub>	29,51 ± 15,24 <sup>b</sup>	85,95 ± 3,35 <sup>b</sup>
HFD + RJ <sub>100</sub>	30,31 ± 16,97 <sup>b</sup>	83,10 ± 6,50 <sup>b</sup>
HFD + RJ <sub>200</sub>	33,26 ± 10,93 <sup>b</sup>	81,34 ± 4,50 <sup>a,b</sup>
P	0,002**	0,00**

Veriler ortalama ± standart sapma şeklinde sunuldu (n=8). \*\* Normal dağılım göstermediği için non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis uygulanan verilerin P değerini göstermektedir. Aynı sütunda bulunan tek bir parametreye ait deney grupları verileri arasındaki istatistiksel farklar, harflerle üst simge (<sup>a,b</sup>) halinde ifade edilmiştir. Kısaltmalar: HFD; Sadece yüksek yağlı diyet uygulanan grubu, HFD + RJ<sub>50</sub>; Yağlı diyet verilen ratlara tedavi edici olarak 50 mg/kg arı sütü uygulanan grup; HFD + RJ<sub>100</sub>; Yağlı diyet verilen ratlara tedavi edici olarak 100 mg/kg arı sütü uygulanan grup; HFD + RJ<sub>200</sub>; Yağlı diyet verilen ratlara tedavi edici olarak 100 mg/kg arı sütü uygulanan grup.

<sup>a</sup>; İstatistiki ( $p < 0,05$ ) olarak kontrol grubundan farklı olan grupları ifade etmektedir.

<sup>b</sup>; İstatistiki ( $p < 0,05$ ) olarak HFD grubundan farklı olan grupları göstermektedir.



**Resim 4.2** Pankreas dokusunda yapılan immunohistokimyasal analizlerin (Cas3<sup>+</sup> ve İns<sup>+</sup> hücrelerin) mikroskopi görüntüleri. (Cas3<sup>+</sup>; Landerhans adacık (islet) hücrelerindeki Cas3 pozitif hücreleri, İns<sup>+</sup>; Landerhans adacık (islet) hücrelerindeki insülin pozitif hücreleri göstermektedir).

#### 4.4.2 Arı Sütünün Adipogeneze Etkileri

Yağ dokusunda yağ hücreleri (adipositler) yoğun olarak bulunur. Obezite gelişme aşamasında günlük olarak alınan diyetle kullanılmayacak kaloriye denk gelen besinler, genelde trigliserit formuna dönüştürüldükten sonra depo yerleri olan adipositlere taşınırlar. Başlangıçta her bireyde belirli miktarda adiposit vardır. Sürekli olarak fazla kalori alınması sonucu adipositlerde trigliseritlerin depolanması devam ederken, adipositler hacimce büyümeye başlarlar. Bir dokudaki adipositler belirli bir büyüklüğe erişince, yeni adipositlerin oluşturulması için kök hücrelerden köken alan preadiposit (adiposit öncülü hücre) hücreler proliferasyonla adiposit hücrelere dönüşür. Bu şekilde yeni adiposit oluşturulması olayına adipogenez adı verilir. Sunulan çalışmada arı sütünün adipogeneze etkisinin belirlenebilmesi amacıyla adipositlerde proliferasyon düzeylerini belirleyebilmek adına kullanılan PCNA (proliferating cell nuclear antigen) düzeyleri belirlenmiştir. Alınan yağ doku numunelerinde adiposit sayıları ise Hemotoksilen Eozin boyama yöntemiyle patolojik yöntemle tespit edilmiş ve elde edilen sonuçlar Çizelge 4.7 sunulmuştur.

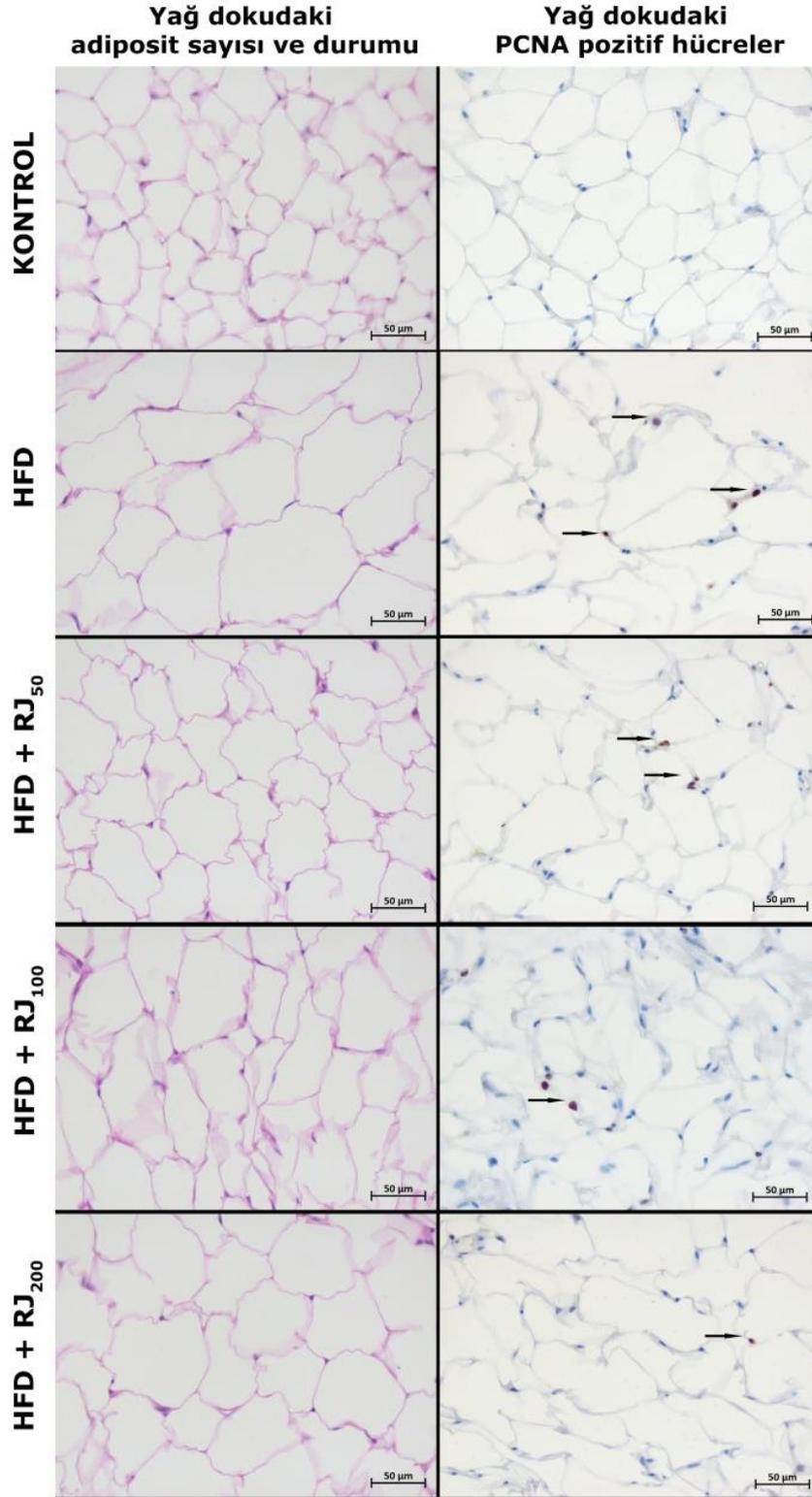
**Çizelge 4.7** Yağ dokuda yapılan patolojik analizler.

DENEY GRUPLARI	Adiposit Sayısı ( mm <sup>2</sup> ,de)	PCNA Pozitif Hücre Sayısı
Kontrol	4231,27 ± 1178,54 <sup>b</sup>	0,37 ± 0,51 <sup>b</sup>
HFD	2371,72 ± 807,23 <sup>a</sup>	5,00 ± 1,41 <sup>a</sup>
HFD + RJ <sub>50</sub>	2344,81 ± 728,59 <sup>a</sup>	4,14 ± 1,34 <sup>a</sup>
HFD + RJ <sub>100</sub>	2200,76 ± 776,70 <sup>a</sup>	2,87 ± 1,12 <sup>a,b</sup>
HFD + RJ <sub>200</sub>	2377,00 ± 1202,88 <sup>a</sup>	2,50 ± 1,06 <sup>a,b</sup>
P	0,003**	0,000**

Veriler ortalama ± standart sapma şeklinde sunuldu (n=8). \*\* Normal dağılım göstermediği için non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis uygulanan verilerin P değerini göstermektedir. Aynı sütunda bulunan tek bir parametreye ait deney grupları verileri arasındaki istatistiksel farklar, harflerle üst simge (<sup>a,b</sup>) halinde ifade edilmiştir. Kısaltmalar: HFD; Sadece yüksek yağlı diyet uygulanan grubu, HFD + RJ<sub>50</sub>; Yağlı diyet verilen ratlara tedavi edici olarak 50 mg/kg arı sütü uygulanan grup; HFD + RJ<sub>100</sub>; Yağlı diyet verilen ratlara tedavi edici olarak 100 mg/kg arı sütü uygulanan grup; HFD + RJ<sub>200</sub>; Yağlı diyet verilen ratlara tedavi edici olarak 100 mg/kg arı sütü uygulanan grup.

<sup>a</sup>; İstatistiki (p < 0,05) olarak kontrol grubundan farklı olan grupları ifade etmektedir.

<sup>b</sup>; İstatistiki (p < 0,05) olarak HFD grubundan farklı olan grupları göstermektedir.



**Resim 4.3** Yağ dokuda yapılan histopatolojik analizlerin mikroskopi görüntüleri (Yağ dokuda adiposit sayısı ve durumu hemotoksilen eozinle boyanan yağ doku numunelerinde analiz edilmiştir. Yağ dokuda PCNA pozitif hücre sayısı ise yağ doku hücrelerinin PCNA primer antikoruna yardımıyla immünohistokimyasal yöntemle boyanmasıyla belirlendi. Yağ dokudaki adiposit sayısı ve PCNA pozitif hücre sayısı mm<sup>2</sup>'deki adiposit sayısı ve PCNA pozitif hücre sayısı belirlenerek ölçüldü).

Deney gruplarına ait veriler incelendiğinde HFD uygulanması sonucu adipositlerde depolanan trigliserit miktarlarına bağlı olarak adiposit hacimlerinin arttığı (Resim 4.3), bu nedenle milimetre karedeki adiposit sayısının düştüğü Çizelge 4.7'den anlaşılmaktadır. Adipositlerin büyüklüklerinin artmasına ( $\text{mm}^2$ 'deki adiposit sayısının azalmasına) paralel olarak HFD uygulanan deney grubunda proliferasyonun uyarıldığı belirlendi. Başka bir ifade ile PCNA pozitif hücre sayılarının HFD grubunda kontrol grubuna göre istatistiki düzeyde artış gösterdiği, böylelikle HFD'nin adipositlerde proliferasyonu (adipogenezi) artırdığı söylenebilir. Farklı dozlarda arı sütü uygulanan gruplarda HFD grubuna kıyasla milimetre karedeki adiposit sayısını etkilemese de, proliferasyon (PCNA pozitif hücre sayıları) düzeylerini azaldığı belirlendi. Bu veriler arı sütünün yağ dokuda adipogenezi baskılayarak antiobezite etkiler gösterebileceğini akla getirmektedir.

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Obezite prevalansı son çeyrek asırda farkedilir bir şekilde artarak, toplumun en önemli sağlık sorunları arasına girmiştir. Obezite 1975'ten günümüze 3 kat artış göstermiştir. 2016 verilerine göre dünya çapında 1,9 milyardan fazla yetişkin (18 yaş ve üstü bireyler) fazla kilolu ve 650 milyondan fazla yetişkin ise obez grubunda yer almaktadır. Başka bir ifade ile yetişkin dünya nüfusunun %39'u fazla kilolu ( $BMI \geq 25$ ), %13'ü ise obez ( $BMI \geq 30$ ) olarak tanımlanmıştır (WHO, 2020).

Obezite bireylerin yaşam kalitesini etkilediği kadar yaşam sürelerini de kısaltabilen bir hastalıktır. Özellikle aşırı obezlerde ( $BMI \geq 35$ ) yaşam sürelerinin 9-13 yıl kısaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Zemel 2020). Obezite bir hastalık olarak kabul edilmekle beraber, obeziteye eşlik eden komplikasyonlar (komorbiditeler) toplum sağlığına etkilerinin daha da genişlemesine neden olmaktadır. Obezite komorbiditelerinden ilkinen erken yaşlanma örnek olarak verilebilir. Obezitede biyolojik ihtiyaçtan daha fazla alınan ve kronik hale gelen kalori fazlalığı yaşlanmayı hızlandırır. Biyolojik yaşlanmada görülmesi olası ayırt edici çoğu semptomlar obezite ile erken yaşlarda görülmeye başlar. Bu nedenle obezite, birçok yönden erken yaşlanma modeli olarak kabul edilir. Çünkü obeziteyle birlikte yaşa bağlı gelişen birçok hastalığın erken başladığı bilinmektedir (Salvestrini vd. 2019).

Obeziteyle yaşam süresinin azalması ve erken yaşlanmanın dışında daha birçok komorbiditenin gelişme riski artmaktadır. Bunlar arasında kardiyovasküler hastalıklar, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, tip 2 diabet, hipertansiyon, astım ve bazı kanser (özellikle kolorektal kanser, safra kesesi kanseri, pankreas kanseri, yumurtalık kanseri) türleri sayılabilir (Guh vd. 2009). Obeziteyle birlikte gelişme olasılığı artan bu hastalıkların görülme oranı, vücut kitle indeksinin %5-10 düşürülmesiyle azaltılabilir. Bu nedenle obezite tedavisinde birinci basamak yaklaşım kalori alımını azaltmaya ve kalori harcamasını artırmaya odaklanan yaşam tarzı müdahalesidir (Zemel 2020). Bununla birlikte, kısa süreli kilo kaybı sıklıkla meydana gelse de bu başarı uzun vadeye yayılamamaktadır. Sonuç olarak, kilo kaybından sonra kilo alımı yaygın bir şekilde görülmektedir.

Obezite tedavisinde davranışsal yaklaşım (fiziksel aktivitede bir artış ile birlikte alınan günlük kalori miktarının azaltılması) ile kilo kontrolü sağlanamadığı durumlarda farklı tedavi yaklaşımları da tedaviye eklenmelidir. Genel olarak, bu yaklaşımlar, farmakoterapi, beslenme düzeni veya kompozisyonunda değişiklikler, biyoaktif gıda bileşenleri ve takviyeleri kullanılması (Zemel 2020) şeklinde sıralanabilir.

Obezite tedavisinde farmakoterapi için onaylanmış altı farklı (orlistat, phentermine, lorcaserin, phentermine+topiramate, naltrexone-bupropion, liraglutide) tedavi seçeneği olmasına rağmen, bu tedavi protokollerinin kilo kontrolünde etkinliği ve görülen yan etkiler nedeniyle güvenilirliği konularında hala soru işaretleri vardır (Al-Suwailem vd. 2006, Marrelli vd. 2020). Bu nedenle obezitede kilo kontrolünün sağlanmasında yararlı olabilecek gıdaların ve/veya biyoaktif bileşenlerinin obezite ve/veya ilişkili komorbiditelerinin yönetiminde rolünün araştırılması, hem tüketiciler hem de sağlık hizmeti sağlayıcıları için giderek daha önemli hale gelmektedir. Bu kapsamda doğal kaynaklardan elde edilen farklı özellikteki birçok ürün ve aktif bileşenleri sıklıkla araştırmalara konu edilmektedir.

Günlük diyete dahil edilebilen, beslenmenin yanısıra sağlık adına spesifik bir veya birkaç faydası da olabilen gıdalara fonksiyonel gıda adı verilmektedir. Bu tür maddeler gıda takviyeleri olarak da ifade edilmektedirler. Bu tür gıdalar genelde tek başlarına bir hastalığın tedavisinden ziyade, hastalığın tedavisinde kullanılan bir tedavi protokolünü desteklemek amacıyla tüketilirler. Bununla beraber hastalık oluşmadan, hastalık riski görülen bireyler de koruyucu amaçlı bu tür gıdaları tercih edebilmektedirler. Aynı veya farklı hastalıklar için birçok toplumda geleneksel olarak kullanılan birçok fonksiyonel gıda da mevcuttur. Bunlara örnek olarak kefir, yoğurt, farmakolojik etkili bazı bitkiler, bitkisel çaylar veya onların tendürleri ya da ekstraktları örnek olarak verilebilir. Bu kapsamda hem sağlıklı beslenme adına hem de kilo kontrolünün sağlanmasına katkı sağlayabilecek özellikteki fonksiyonel gıdalar da mevcuttur.

Bu kapsamda piyasadaki anti-obezite ürünleri üç kategoriye ayrılabilir. Bunlar gıda bileşenleri, bitkisel içerikler ve diğer fonksiyonel gıda takviyeleri şeklinde sıralanabilir (Sun vd. 2016). Her geçen gün bazı doğal anti-obezite ürünleri, obez kişilerin kilo verme

hedeflerine ulaşabilmeleri için destekleyici bir araç olarak kabul edilmeye devam etmektedir. Birden fazla doğal ürün kombinasyonunun, birden fazla hedef üzerindeki obezite önleyici etkisini artıran sinerjik bir aktivite vermesi ve ciddi yan etkiler açısından kimyasal tedavilere göre avantajlar sunması da mümkün olabilmektedir. Doğal ürünler sadece anti-obezite etkisi ile değil, aynı zamanda anti-diyabetik ve anti-hiperlipidemik aktiviteleri gibi başka sağlık yararları için de kullanılabilirler (Sun vd. 2016).

Hastalıkların tedavisinde kullanılan doğal tedavi yöntemlerinden birisi de apiterapidir. Apiterapi çeşitli hastalık veya sağlık sorunlarından korunmak veya tedavi etmek amacıyla arı ürünlerinin kullanılmasına verilen genel bir isimdir. Bu amaçla kullanılan ürünlerden birisi de arı sütüdür. Günümüzde arı sütü, hem geleneksel hem de modern tıpta antibakteriyel, antitümör, antiallerji, antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkiler gibi birçok farmakolojik aktiviteleri için kullanılmaktadır (Pasupuleti vd. 2017).

Sunulan tez çalışması planlandığı dönemde (2018 yılının ilk çeyreği) literatürde kronik arı sütü uygulamalarının obeziteye etkileri konusunda bir çalışma olmaması nedeni ile tez konusu bu amaca uygun olacak şekilde belirlenmiştir. Sonraki yıllarda literatürde arı sütünün obeziteye etkilerini araştıran çalışmalara (Irandoost vd. 2020, Mesri Alamdari vd. 2020, Metwally Ibrahim ve Kosba 2018, Yoneshiro vd. 2018) ait yayınlar yapılmaya başlanmıştır. Son yıllarda yapılan bu yayınlarda değerlendirildiğinde sunulan çalışmayla elde edilen verilerin özgünlüğünü koruduğu anlaşılmıştır. Tezin bundan sonraki kısmında çalışmadan elde edilen sonuçlar literatür bilgileri ışığında tekrar değerlendirilerek yorumlanmıştır.

Sunulan çalışmada arı sütü tedavisine geçilmeden önce, obezite oluşturmak amacıyla deney hayvanları 3 ay süreyle HFD ile beslenmiştir. Obezite geliştirme aşaması sonunda HFD ile beslenen deney grupları açlık glukoz seviyeleri ve ağırlık değişimlerinin kontrol grubuna göre yükseldiği, böylelikle obezite semptomlarının geliştiği söylenebilir. Benzer deney modeli ve HFD'nin kullanıldığı çalışmalarda da 8-12 hafta süreyle deney hayvanlarının HFD ile beslenmesi sonucu deney hayvanlarında obezite semptomlarının gelişebileceği ifade edilmektedir (Hazman ve Ovalı 2015, Hazman vd. 2016). Yaşlı ratlarla yapılan bir çalışmada da 8 hafta süreyle HFD uygulanması sonucunda deney

hayvanlarında kontrol grubuna oranla ağırlık ve açlık glukoz düzeylerindeki artışın fazla olduğu, beraberinde insülin direnci geliştiği belirtilmektedir (Metwally ve Kosba 2018). Arı sütünün obeziteye etkilerini araştırmak için yapılan başka bir çalışmada ratlara öncelikle 17 hafta süresince HFD uygulandığı, 17 hafta sonunda standart diyetle beslenen kontrol grubu ortalama rat ağırlıkları (396,24±28,79 g) ile HFD grubu rat ağırlıkları (443,28±46,62 g) arasında önemli (yaklaşık %12 oranında) bir fark oluşarak obezite geliştiği ifade edilmektedir (Mesri Alamdari vd. 2020). Sunulan tez çalışmasında da 6 ay süresince HFD ile beslenen ratların ortalama ağırlıkları 468,50±33,65 g, kontrol grubu ratların ağırlıkları ise 382,87±33,98 g şeklinde ölçülmüştür. Başka bir ifade ile çalışma sonunda obezite kontrol (HFD) grubu ağırlıkları kontrol grubuna göre yaklaşık %22 daha fazladır. Bu veriler sunulan çalışmada deneysel obezite modelinin başarılı bir şekilde oluşturulduğunu göstermektedir.

Obezite modeli oluşturulduktan sonra obez gruplardan birisi obezite kontrol (HFD) grubu olarak tasarlanmış, diğer üç obez deney grubuna 3 farklı dozda (50mg/kg, 100 mg/kg ve 200 mg/kg) arı sütü 3 ay süreyle (90 gün) uygulanmıştır. Bir maddenin kronik etkilerinin belirlenebilmesi için 90 gün veya daha fazla bir maruziyet süresi gerekir (Barile 2013). Bu nedenle arı sütünün obezitede kronik etkilerinin belirlenebilmesi için tedavi süresi 90 gün olarak planlanmıştır.

Obezite gelişmiş olan deney gruplarına 3 ay süreyle farklı dozlarda arı sütü verilmesinin kilo kontrolü sağlama konusunda faydalı olmadığı belirlendi. Arı sütünün obeziteye etkilerinin araştırıldığı benzer bir çalışmada (Yoneshiro vd. 2018) arı sütünün %5 oranında yağlı diyetle karıştırılarak 17 hafta süreyle verildiği, tedavi grubu ile obezite kontrol (HFD) grubu ağırlıkları arasında 12. haftaya kadar herhangi bir istatistik fark oluşmadığı, istatistiksel farklılıkların 12. hafta sonrası başladığı belirtilmektedir. Genetik olarak karaciğer hastalıkları, obezite ve diyabet deney modelleri için sıklıkla kullanılan KK-Ay fareleri ile yapılan bir çalışmada da 10 mg/kg dozunda 4 hafta süreyle uygulanan arı sütünün kilo kontrolüne katkısı olmadığı ifade edilmektedir (Yoshida vd. 2017). Bu veriler sunulan tez çalışması verileri ile paralellik göstermektedir. Bununla beraber yapılan başka bir çalışmada ise 8 haftalık 100 mg/kg-gün dozunda arı sütü uygulamalarının kilo kontrolünü sağlamada yararlı olabileceği belirtilmektedir (Metwally

ve Kosba 2018). Arı sütünün nöroprotektif etkilerinin araştırıldığı klinik bir çalışmada ise 6 ay süreyle arı sütü kullanımının, yaşlılarda fiziksel ve zihinsel fonksiyonları uyarıp, iştah ve kilolarını artırabileceği ifade edilmektedir (Morita vd. 2012). Görüldüğü üzere arı sütünün kilo kontrolüne etkisi farklı farklı olabilmektedir. Arı sütünün kilo kontrolüne etkilerinin literatürde farklı şekillerde çıkmasının nedeni, çalışmalarda kullanılan deney modelleri ve tedavi dozlarının farklılığı ile ilişkili olabilir.

Literatürde arı sütünün obezite veya diyabette glukoz homeostazisini ve ilgili parametreleri genelde olumlu yönde etkilediği konusunda bilgiler mevcuttur. Arı sütünün hiperglisemiye etkisini belirlemek için tip 2 diyabet hastaları ile yapılan klinik bir çalışmada günde 3 defa 1000 mg dozunda liyofilize arı sütü 8 hafta süreyle tedavi amacıyla kullanılmıştır. Vücut kitle indeksi 20-30 kg/m<sup>2</sup> olan hastalarla plesebo kontrollü olarak yapılan çalışmada, arı sütü uygulanan hastalara ait glukoz ve HOMA-IR düzeylerinin plesebo grubuna göre düşerken total antioksidan kapasitesinin arttığı belirtilmektedir. Arı sütü uygulanan hastaların başlangıç verileri ile çalışma sonu verileri karşılaştırıldığında ise 8 haftalık arı sütü uygulamalarının serum glukoz, insülin, HOMA-IR, antioksidan kapasite ve MDA düzeylerini etkilemediği ifade edilmektedir (Shidfar vd. 2015). Adipokin ekspresyonu, obezite, dislipidemi ve insülin direnci gelişmiş olan KK-Ay farelerine 4 hafta süreyle 10 mg/kg dozunda gavajla arı sütü uygulanan bir çalışmada ise, arı sütü uygulanan grupta glukoz düzeylerinin düştüğü, OGTT uygulandığında ise arı sütü verilen grupta glukoz toleransının geliştiği ifade edilmektedir. Bununla beraber ilgili çalışmada serum insülin düzeylerinin artmadığı düşünülürse arı sütünün insülin duyarlılığını etkilemediği söylenebilir. Nitekim insülin direnci ile karakterize bir model olan KK-Ay farelerine arı sütü tedavisi sonrasında ITT uygulandığında insülin direncinde de kontrol grubuna göre herhangi bir farklılık oluşmadığı görülmüştür. Bu veriler arı sütünün insülin direncini ve duyarlılığını etkilemeyebileceğini göstermektedir (Yoshida vd. 2018).

Sunulan çalışma sonunda elde edilen verilere göre ise arı sütünün beta hücre fonksiyonunu (HOMA-β) artırdığı görüldü. Langerhans adacık (islet) hücrelerinde yapılan immunohistokimyasal analizlerde de arı sütünün pankreatik beta hücrelerindeki insülin içeriklerini artırırken, apoptotik bir protein olan caspase 3 seviyelerini baskıladığı

böylelikle beta hücre disfonksiyonuna karşı vücudu koruduğu belirlendi. Buna paralel bir şekilde arı sütünün obezite gelişimi sonucu düşen insülin düzeylerini belirgin bir şekilde artırdığı anlaşıldı. Serum insülin seviyelerinin artması sonucu HFD beslemeyle artmış olan glukoz düzeylerinin düşmesi beklenirken düşmediği belirlendi. Bunun nedeni olarak arı sütünün insülinle birlikte insülin direncini (HOMA-IR) de artırması ve insülin hassasiyetini (QUICKI) düşürmesi olabilir. Tez çalışmasında sunulan deneysel modelde olduğu gibi obezitede arı sütünün kronik etkilerini belirlemeye yönelik başka bir çalışmada ise başlangıçtan itibaren 17 hafta süresince HFD ile birlikte farelere yedirilen arı sütünün, obezite (HFD) grubuna göre ortalama glukoz, insülin ve HOMA-IR seviyelerini düşürdüğü ifade edilmektedir. Bu veriler ışığında arı sütünün lipit ve glukoz metabolizmasını dengelediği belirlenirken, antiobezite etkilerinin belirlenemediği ifade edilmektedir (Yoneshiro vd. 2018). Bu sonuçlarla literatürde ve sunulan çalışmada verilen bazı sonuçlar arasında farklılıklar vardır. Bu farklılık deneyde kullanılan hayvan türü, diyet bileşimi farklılıkları ve deney modeline bağlı farklılıklardan kaynaklanabilir. Çünkü tez çalışmasında sunulan veriler ratlarda obezite oluştuktan sonra arı sütü tedavisi uygulanması sonrasında elde edilmiştir. Yoneshiro ve ark. (2018) yaptığı çalışmada ise deney hayvanı olarak fare kullanılmış, arı sütü tedavisi ise çalışmanın başından itibaren (henüz obezite gelişmemişken) uygulanmaya başlamıştır. Bu nedenle obezitede kronik arı sütü uygulamalarının glukoz metabolizmasına etkisi farklılık göstermektedir.

Obezite sonucu metabolizmada oluşan kronik glukotoksisiteyle beraber lipotoksisite de meydana gelmektedir. Bu nedenle obezite tedavisine katkı sağlaması beklenen tedavi protokolünün kilo kontrolü ve glukoz metabolizmasını olumlu etkilemesinin yanında lipit parametrelerini de olumlu etkilemesi beklenen bir durumdur. Yapılan deneysel obezite çalışmalarının birinde ratlara HFD uygulanması sonucunda total kolesterol, trigliserit ve HDL düzeylerinin artarak lipit profilinin de olumsuz yönde bozulduğu, arı sütü tedavisi sonucunda ise lipit profilinin düzeldiği belirtilmektedir. Arı sütünün trigliserit, total kolesterol, LDL ve HDL düzeylerini düşürdüğü ifade edilmektedir (Metwally vd. 2018). Yapılan başka bir çalışmada ise arı sütünün deneysel obezitede serum trigliserit düzeylerini etkilemese de karaciğer trigliserit içeriğini azalttığı belirlenmiştir. Bu veri arı sütünün karaciğerdeki trigliserit akümülyasyonunu azaltarak, non-alkolik karaciğer yağlanmasını azaltabileceğini göstermektedir. Nitekim aynı çalışmada vücutta ve

karaciğerde total yağ miktarlarında azalma olduğu da ifade edilmektedir (Yoneshiro vd. 2018). Başka bir obezite çalışmasında ise arı sütü uygulanan deney grubunda serum trigliserit, total kolestrerol seviyelerinin değişmediği, serbest yağ asiti (NEFA; non-esterified fatty acid) düzeylerinin ise düştüğü belirlenmiştir (Yoshida vd. 2017). İnsülinin obezite ve diyabette adipositlerdeki hormona duyarlı lipazı baskıladığı düşünülürse NEFA düzeylerinin düşük çıkması gayet normaldir Yoshida ve arkadaşlarının çalışmasına paralel bir şekilde sunulan tez çalışmasında da arı sütünün total kolesterol düzeylerini etkilemediği belirlenmiştir. Benzer şekilde obezite gelişen ratlarda arı sütü VLDL düzeylerini de etkilememektedir. Bununla beraber sunulan çalışmada serum trigliserit düzeylerini arı sütünün artırdığı görülmüştür. Serum trigliserit düzeyleri genellikle obezite, kontrolsüz diyabet, bazı genetik faktörler, aşırı alkol tüketimi, yüksek kalorili beslenme, karaciğer veya böbrek hastalığı gibi nedenlere bağlı bir şekilde yükselebilmektedir.

Obezite gelişirken öncelikle vücut yağ oranları artmaya başlamaktadır. Çünkü vücuda günlük olarak fazladan alınan enerjinin fazlası adipositlerde trigliserit formunda depo edilmektedir. Trigliseritlerin depolanmasında genellikle WAT görev alır. Nitekim HFD ile besleme sonucu adipoz dokuda bulunan adipositlerin hacimlerinin arttığı patolojik olarak gösterilmiştir. Histolojik çalışmalar sonucunda kontrol grubu deney hayvanlarında beyaz adipositler HFD grubundaki deney hayvanlarındaki adiposit dokulara göre daha küçüktür (Mesri Alamdari vd. 2020). Sunulan tez çalışmasında da abdominal yağ dokudan alınan numuneler histopatolojik olarak incelendiğinde, HFD uygulamaları ile adiposit büyüklüklerinin arttığı ve buna bağlı olarak mm<sup>2</sup>'deki hücre sayısının azaldığı belirlendi. Elde edilen numunelerde ayrıca adipoz dokunun proliferasyon (PCNA pozitif hücre sayıları) düzeyleri de belirlendi. HFD uygulaması sonucu adipoz doku proliferasyonunun artış göstermesi, adipositlerin büyüklüklerinin artmasının yanında sayılarının da artmış olacağını ifade etmektedir. Nitekim literatürde 8 haftalık bir HFD uygulamasıyla bile abdominal dokuda artışlar olabileceği (Metwally ve Kosba 2018), bununda obezite gelişimini hızlandıracağı belirtilmektedir.

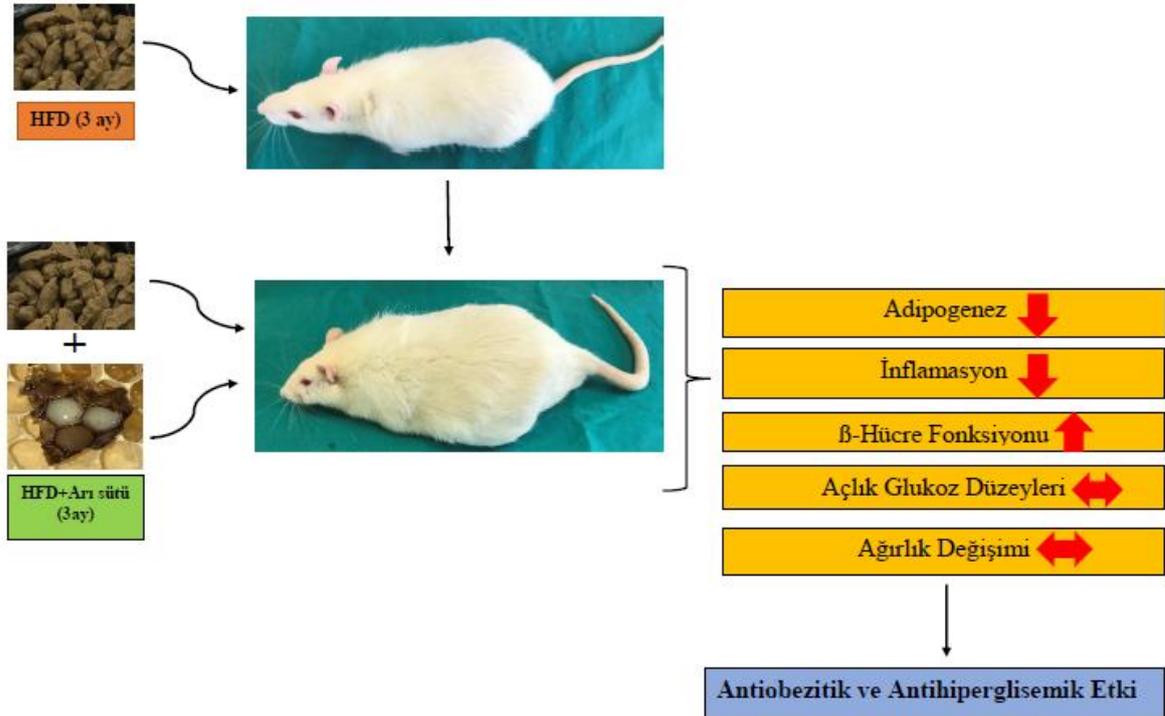
Obezite geliştikten sonra arı sütü uygulandığında ise arı sütünün doza bağlı bir şekilde adipoz dokudaki proliferasyonu başka bir ifade ile adipogenezi baskıladığı söylenebilir. Özellikle 100 mg/kg ve 200 mg/kg dozlarında uygulanan arı sütü tedavisinin (HFD

grubuna göre) neredeyse yarı yarıya PCNA pozitif hücre sayısının azaldığı anlaşılmıştır. Bu veriler arı sütünün 3 ay uygulanması sonucunda kilo kontrolünü sağlamasa da vücuttaki yağlanma oranlarını azaltmış olabileceğini ifade etmektedir. Bu nedenle daha uzun kullanılması durumunda arı sütünün kilo kontrolüne de katkı sağlayabileceği söylenebilir. Nitekim daha önce de ifade edildiği gibi, deneysel modeli farklı olsa da arı sütünün obezitede 12. haftadan sonra kilo kontrolünde etkileri görülmeye başladığını ifade eden çalışmalar (Yoneshiro vd. 2018) bulgularımızı desteklemektedir.

Obezite ile artış gösteren yağ dokusu, canlı organizmalarda yedek enerji deposu gibi görev yapmanın yanında, enerji metabolizmasının kontrolünde aktif olarak yer alan hormon etkili birçok metabolitin sentez ve salınımında da rol alır. Bu nedenle son yıllarda yağ doku endokrin bir doku olarak da kabul edilmektedir. Yağ dokudan sentezlenen ve salınan adipoz kaynaklı sinyal moleküllerine adipokinler adı verilmektedir. Yağ dokuda sentezlenen leptin, TNF- $\alpha$  gibi adipokinler inflamatuvar etkili iken, adiponectin, IL-10 gibi adipokinler antiinflamatuvar etkilidir. Ayrıca yağ dokudan üretilen adipokinlerin bazıları doğrudan/dolaylı mekanizmalar aracılığı ile hipotalamusu etkileyerek açlık/tokluk sinyallerinin oluşturulmasında ve enerji dengesinde rol oynayabilmektedir. Bu nedenle obezitede tedavi edici etkinliği araştırılan maddelerin etkinliği araştırılırken, inflamasyona da etkisi önemli ipuçları verebilmektedir. Bu kapsamda sunulan tez çalışmasında 6 ay süreli HFD uygulamaları ile obezite gelişimi sonucu leptin, IL-18 ve IL- $\alpha$  düzeylerinin artarak inflamasyonun uyarıldığı belirlendi. Literatürde de uzun dönem (25 hafta) HFD uygulamaları sonucu obezite gelişimi sağlanan bir çalışmada serum TNF- $\alpha$  ve monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) düzeylerinin yükselerek inflamasyona neden olabileceği belirtilmektedir (Irandoost vd. 2020). 8 hafta olarak planlanan başka bir çalışmada ise yağlı diyet uygulamalarının hem serum hem de adipoz dokuda TNFR1 düzeylerini artırarak inflamasyonu uyardığı rapor edilmektedir (Metwally ve Kosba 2018).

Sunulan çalışmada obezite gelişmesi sonrasında arı sütü uygulandığı zaman (obezite grubuna oranla) proinflamatuvar adipokinler olan leptin, IL-18 ve IL-1 $\alpha$  düzeylerinin düştüğü, antiinflamatuvar etkinliği olan adiponectin düzeylerinin ise hafif yükseliş gösterse de istatistiki düzeyde değişmediği belirlenmiştir. Bu veriler obezite sonucu artış

gösteren inflamasyonu arı sütünün azaltabileceğini ifade etmektedir ( Şekil 5.1). Elde edilen bu sonuçların literatür verileri ile uyumlu olduğu görülmektedir. Serum adiponektin düzeyleri ile abdominal yağ dokuda ve karaciğerdeki adipoR1 düzeyleri analiz edilen bir çalışmada da arı sütü uygulaması sonucu serum adiponektin düzeylerinde hafif bir yükselme olsa da istatistiki olarak bir farklılık bulunamamıştır (Yoshida vd. 2017). Bununla beraber ilgili çalışmada yağ doku ve karaciğerde AdipoR1 mRNA ekspresyon düzeylerinin arı sütü uygulaması ile arttığı belirlenmiştir. Bu veriler arı sütünün antinflamatuar etkinlik gösterebileceğini ifade etmektedir. Nitekim arı sütü uygulanan grupta yağ doku TNF- $\alpha$  mRNA ekspresyon düzeyleri kontrol grubuna göre düşük olduğu rapor edilmektedir. Literatürde yapılan diğer çalışmalarda da HFD uygulamaları ile obezite gelişimi ile artış görülen TNF- $\alpha$ , TNFR1, MCP-1 gibi inflamatuvar parametrelerin, arı sütü tedavisiyle düşürülebileceği belirtilmektedir ( Metwally ve Kosba 2018, Irandoost vd. 2020).



Şekil 5.1 Arı sütünün obeziteye etkisi.

Literatür bilgileri ve sunulan tez çalışması verileri birlikte bir bütün olarak değerlendirildiğinde, arı sütünün obezite gelişimi sonucu oluşan kronik inflamasyon düzeylerini azaltarak ve glukoz toleransını sağlayarak, kısa dönemde obezite komorbiditelerine karşı koruyucu etkinlik gösterebileceği, uzun dönemde (3 aydan daha uzun kullanımlarda) ise kilo kontrolü sağlanmasına da destek olarak tedavi edici rol üstlenebileceği söylenebilir. Arı sütünün obezitede kilo kontrolü, adipogenesis ve obezite komorbiditelerinin gelişmesini nasıl etkilediği ile ilgili olarak daha ileri çalışmaların yapılması bu konudaki öngörülerimizi netleştirecektir. Bu amaçla yapılan çalışmalardan birisi olan Yoshido ve ark. (2017)'nin yaptıkları çalışmada, doymuş yağ asitlerinin oksidasyonu ve hepatik inflamasyonuna karşı koruyucu temel bir sinyal yolu olan ve aynı zamanda adipogenesis ve lipit metabolizmasının düzenlenmesinde etkin rolleri olan PPAR genleri (PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$ 1 ve PPAR- $\gamma$ 2) mRNA ekspresyon düzeyleri analiz edilmiştir.

Elde edilen veriler arı sütünün karaciğerde PGC-1 $\alpha$  ve PPAR- $\alpha$  düzeylerini, yağ dokuda ise PPAR- $\gamma$ 2 mRNA ekspresyon düzeylerini artırırken, karaciğer PPAR- $\gamma$ 1 düzeylerini baskıladığı ifade edilmektedir. Arı sütü uygulanan deney grubu rat karaciğerlerinde PPAR- $\gamma$ 1 düzeyleri düşerken, yağ dokuda PPAR- $\gamma$ 2 mRNA ekspresyon düzeylerinin artması, arı sütünün karaciğerde glukoneogenezi baskılayarak, yağ dokuda lipit metabolizmasını uyardığı ve böylelikle lipit depolarını mobilize ettiğini düşündürülebilir. Ayrıca arı sütü verilen grupta karaciğer PGC-1 $\alpha$  ve PPAR- $\alpha$  düzeylerinin yüksek çıkması arı sütünün lipolizi uyardığının bir göstergesidir (Yoshida vd. 2017).

Arı sütünün etkisiyle gelişen lipoliz sonucu uzun dönemde yağ doku miktarında azalmalar gözlenmesi ve dolayısıyla kilo kontrolü sağlanması olasıdır. Literatür bilgileri ve sunulan çalışmadan elde edilen veriler ışığında belirlenmiş olan arı sütü uygulamaları sonucu inflamasyonun azalması da uzun dönemde yağ doku miktarının azalmasıyla ilişkili olabilir. Ayrıca sunulan çalışmada elde edilen verilerde ifade edildiği üzere arı sütünün abdominal yağ dokuda adipogenenezi (proliferasyonu) baskılaması (Şekil 5.1) uzun dönemde kilo kontrolüne arı sütünün yararı olabileceğini göstermektedir. Arı sütünün langerhans adacık (islet) hücrelerinde apoptozu baskılayarak, insülin miktarlarını

artırıyor olması ise arı sütünün, obeziteyle birlikte komorbiditelerinin gelişme riskini azaltabileceğini göstermektedir.

Sunulan tez çalışmasında elde edilen sonuçlar kısa bir şekilde özetlenmek istenirse, obezite oluştuktan sonra kronik olarak arı sütü uygulanması sonucunda kilo kontrolü sağlanmasa da obezitenin diğer semptomları olan hiperleptinemi ve inflamasyonu azalttığı görüldü. Böylelikle arı sütünün yağ dokuda adipogenez, langerhans adacık hücrelerinde ise apoptozu baskılayarak obezite ve komorbiditelerinin gelişmesi/ilerlemesini engelleyebileceği sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca bu çalışmada elde edilen veriler ışığında, arı sütünün uzun dönemde langerhans adacıklarında bulunan hücrelerde apoptozu baskılayıp, insülin sentezini artırması tip 2 diyabetin tedavisi açısından daha detaylı incelenmesinin yararlı olabileceğini akla getirmektedir. Çünkü arı sütünün langerhans adacıklarındaki insülin pozitif hücre sayısını nasıl artırdığının belirlenmesi önemli olabilir. Öyle ki arı sütü var olan ama fonksiyonu bozulmuş olan hücrelerin tekrar insülin sentez ve salınımını uyarıyor olabilir. Düşük bir ihtimal olsa da, arı sütünün uzun dönemli kullanımı langerhans adacıklarında insülin sentezleyen yeni  $\beta$  hücrelerinin (betagenez) oluşumunu uyarıyor olabilir. Eğer böyleyse diyabet hastaları için yeni bir umut anlamına gelmektedir. Bu sebeple kronik arı sütü uygulamalarının langerhans adacık hücrelerindeki etkilerinin ayrıntılı bir şekilde araştırılması önerilebilir.

## 6.KAYNAKLAR

- Afshin A, Forouzanfar M H, Reitsma M B, Sur P, Estep K, Lee A, vd., 2017, Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 years, *New England Journal of Medicine*, 377, 13–27.
- Ahmad S, Campos M G, Fratini F, Altaye S Z, Li J, 2020, New Insights into The Biological and Pharmaceutical Properties of Royal Jelly, *International Journal of Molecular Sciences*, 21, 382.
- Al-Suwailem A K, Al-Tamimi A S, Al-Omar M A, Al-Suhibani M S, 2006, Safety and Mechanism of Action of Orlistat (Tetrahydrolipstatin) as the First Local Antiobesity Drug, *Journal of Applied Sciences Research*, 2, 205–208.
- Albayrak H M, Eklioglu B S, 2016, Çocukluk Çağında Sık Görülen Obezite Sendromları, *Güncel Pediatri Dergisi*, 14, 82–87.
- Argyropoulos G, Rankinen T, Neufeld D R, Rice T, Province M A, Leon A S, vd., 2002, A polymorphism in the Human Agouti-related Protein is Associated with Late-onset Obesity, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87, 4198–4202.
- Aslan Z, Aksoy L, 2015, Anti-inflammatory effects of royal jelly on ethylene glycol induced renal inflammation in rats, *International Brazilian journal of urology*, 41, 1008-1013.
- Balthasar N, Dalgaard L T, Lee C E, Yu J, Funahashi H, Williams T, vd., 2005, Divergence of Melanocortin Pathways in The Control of Food Intake and Energy Expenditure, *Cell*, 123, 493–505.
- Barile Frank A, 2013, *Principles of Toxicology Testing*, Chapter 7: Subchronic and chronic toxicology testing, pp: 93-105, 2nd Edition, CRC Press, Taylor & Francis Group, New York.
- Bielohuby M, Bodendorf K, Brandstetter H, Bidlingmaier M, Kienzle E, 2010, Predicting metabolisable energy in commercial rat diets: physiological fuel values may be misleading, *British Journal of Nutrition*, 103, 1525–1533.
- Bogdanov S, 2011, Royal Jelly, Bee Brood: Composition, Health, Medicine: A review. *Lipids*, 3, 8-19.

- Bonfrate L, Wang D Q H, Garruti G, Portincasa P, 2014, Obesity and The Risk and Prognosis of Gallstone Disease And Pancreatitis, *Clinical Gastroenterology*, 28, 623–635.
- Calle E E, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun M J, 2003, Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults, *New England Journal of Medicine*, 348, 1625-1638.
- Celement K, Boutin P, Froguel P, 2002, Genetics of Obesity, *American journal of pharmacogenomics*, 2, 177,187.
- Coelho M, Oliveira T, Fernandes R, 2013, Biochemistry of Adipose Tissue : An Endocrine Organ, *Archives of medical science*, 9, 191–200.
- Cui H, López M, Rahmouni K, 2017, The Cellular and Molecular Bases of Leptin and Ghrelin Resistance in Obesity, *Nature Reviews Endocrinology*, 13, 338–351.
- Dinkov D, Stratev D, Balkanska R, Sergelidis D, 2016. Antibacterial Activity of Royal Jelly and Rape Honey Against Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Strains, *Journal of Food and Health Science*, 2, 67–73.
- Dursun E, Akalin F A, Genc T, Cinar N, Erel O, Yildiz B O, 2016, Oxidative Stress and Periodontal Disease in Obesity, *Medicine*, 95, 12.
- El-Nekeety A A, El-Kholy W, Abbas N F, Ebaid A, Amra H A, Abdel-Wahhab M A, 2007, Efficacy of Royal Jelly Against The Oxidative Stress of Fumonisin in Rats, *Toxicon*, 50,256–269.
- Elmqvist J K, Elias C F, Saper C B, 1999, From lesions to leptin: Hypothalamic Control of Food Intake and Body Weight, *Neuron*, 22, 221–232.
- Evren B, Topaloğlu Ö, 2018. Obezitenin Medikal Tedavisi, *Fırat Tıp Dergisi*, 23,72–77.
- Fenzl A, Kiefer F W, 2014, Brown Adipose Tissue and Thermogenesis, *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 19, 25–37.
- Fratini F, Cilia G, Mancini S, Felicioli A, 2016, Royal Jelly: An Ancient Remedy with Remarkable Antibacterial Properties, *Microbiological Research*, 192, 130–141.
- Frigolet M E, Gutiérrez-Aguilar R, 2020, The Colors of Adipose Tissue, *Gac Med Mex*. 156, 143-150.

- Gauthier K I, Krajicek M J, 2013, Obesogenic Environment: A Concept Analysis and Pediatric Perspective, *Journal for Specialists in Pediatric Nursing*, 18, 202–210.
- Ghanbari E, Nejati V, Khazaei M, 2016, Antioxidant and Protective Effects of Royal Jelly on Histopathological Changes in Testis Of Diabetic Rats, *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 14,519–526.
- Gibson W T, Pissios P, Trombly D J, Luan J, Keogh J, Wareham N J, vd., 2004, Melanin-Concentrating Hormone Receptor Mutations and Human Obesity: Functional Analysis, *Obesity Research*, 12, 743–749.
- González-Muniesa P, Martínez-González M A, Hu F B, Després J P, Matsuzawa Y, Loos R J F, vd., 2017, Obesity, *Nature Reviews Disease Primers*, 15;3:17034
- González Jiménez, E, 2011, Genes and Obesity: A Cause-Consequence Relationship, *Endocrinology and Nutrition*, 58, 492–496.
- Guh D P, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham C L, Anis A H, 2009, The Incidence of Co-Morbidities Related to Obesity and Overweight: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Public Health*, 9, 88.
- Guo H, Ekusa A, Iwai K, Yonekura M, Takahata Y, Morimatsu F, 2008, Royal Jelly Peptides Inhibit Lipid Peroxidation In Vitro and In Vivo, *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 54,191–195.
- Hainer V, Toplak H, Mitrakou A, 2008, Treatment Modalities of Obesity: What Fits Whom?, *Diabetes Care*, 2, 269-77.
- Han T S, Sattar N, Lean M, 2006, Assessment of Obesity and Its Clinical Implications, *British Medical Journal*, 333, 695–698.
- Hazman Ö, Ovalı S, 2015, Investigation of the anti-inflammatory effects of safranal on high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model, *Inflammation*, 38, 1012-1019.
- Hazman Ö, Aksoy L, Büyükben A, 2016, Effects of Crocin on Experimental Obesity And Type-2 Diabetes, *Turk J Med Sci*, 46, 1593-1602.
- Hazman Ö, Bozkurt M F, 2015, Anti-inflammatory and Antioxidative Activities of Safranal in the Reduction of Renal Dysfunction and Damage that Occur in Diabetic

- Nephropathy, *Inflammation*, 38, 1537-1545.
- Heck A M, Yanovski J A, Calis K A, 2020, Orlistat, a New Lipase Inhibitor for the Management of Obesity, *Pharmacotherapy*, 20, 270-279.
- Heyward, V, 2001, ASEP Methods Recommendation: Body Composition Assessment, *Journal of Exercise Physiology Online*, 4, 1-12.
- Holzer P, Reichmann F, Farzi A, 2012, Neuropeptide Y, Peptide YY and Pancreatic Polypeptide in The Gut-Brain Axis, *Neuropeptides*, 46, 261–274.
- Huszar D, Lynch C A, Fairchild-Huntress V, Dunmore J H, Fang Q, Berkemeier L R, vd., 1997, Targeted Disruption of The Melanocortin-4 Receptor Results in Obesity in Mice, *Cell*, 88, 131–141.
- Hruby Adela, Frank B H, 2015, The Epidemiology of Obesity: A Big Picture, *Pharmacoeconomics*, 33, 673–689.
- Irandoost P, Mesri Alamdari N, Saidpour A, Shidfar F, Farsi F, Asghari Jafarabadi M, vd., 2020, The Effect of Royal Jelly and Tocotrienol-Rich Fraction Along With Calorie Restriction on Hypothalamic Endoplasmic Reticulum Stress and Adipose Tissue Inflammation in Diet-Induced Obese Rats, *Research Notes*, 13,409.
- Jorsal T, Rungby J, Knop F K, Vilsbøll T, 2016, GLP-1 and Amylin in the Treatment of Obesity, *Current Diabetes Reports*, 16, 1.
- Kanoski S E, Hayes M R, Skibicka K P, 2016, GLP-1 and Weight Loss: Unraveling the Diverse Neural Circuitry, *American Journal of Physiology*, 310, 885–895.
- Katsuki A, Sumida Y, Gabazza E C, Murashima S, Tanaka T, Furuta M, vd., 2001, Plasma Levels of Agouti-Related Protein are Increased in Obese Men, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86, 1921–1924.
- Katz A, Nambi S S, Mather K, Baron A D, Follmann D A, Sullivan G, vd., 2000, Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85, 2402-2410.
- Kim H, Park S Y, Lee G, 2019, Potential Therapeutic Applications of Bee Venom on Skin Disease and Its Mechanisms, *Toxins*, 11, 374.

- Kim J, Kim Y, Yun H, Park H, Kim S Y, Lee K-G, vd., 2010, Royal Jelly Enhances Migration of Human Dermal Fibroblasts and Alters The Levels of Cholesterol and Sphinganine İn An İn Vitro Wound Healing Model, *Nutr Res Pract*, 4, 362-368.
- King P J, 2006, The Hypothalamus and Obesity, *Recent Patents on CNS Drug Discovery*, 1, 305–314.
- Kılınc F, Gözel, N, 2018, Obezite ve Genetik, *Firat Tıp Dergisi*, 23, 9-13.
- Kleinert M, Clemmensen C, Hofmann S M, Moore M C, Renner S, Woods S C, vd., 2018, Animal Models of Obesity and Diabetes Mellitus, *Nature Reviews Endocrinology*, 14, 140–162.
- Kocot J, Kielczykowska M, Luchowska-Kocot D, Kurzepa J, Musik I, 2018, Antioxidant Potential of Propolis, Bee Pollen, and Royal Jelly: Possible Medical Application, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 1-29.
- Kohguchi M, Inoue S I, Ushio S, Iwaki K, Ikeda M, Kurimoto M, 2004, Effect of Royal Jelly Diet on The Testicular Function of Hamsters, *Food Science and Technology Research*, 10, 420–423.
- Kopelman P, 2007, Health Risks Associated With Overweight and Obesity, *Obesity Reviews*, 8, 13–17.
- Kujawska-Łuczak M, Musialik K, Szulińska M, Swora-Cwynar E, Kargulewicz A, Grzymisławska M, vd., 2017, The Effect of Orlistat Versus Metformin on Body Composition & İnsulin Resistance in Obese Premenopausal Women: 3-Month Randomized Prospective Open-Label Study, *Archives of Medical Science*, 13, 725–731.
- Kumral Z B, Hazman Ö, 2019, Arı Sütü ve Temel Bileşenleri, *UBEK ICSE*, 21-24 Mart 2019, Afyonkarahisar.
- Kunugi H, Amira M A, 2019, Royal Jelly and İts Components Promote Healthy Aging and Longevity: From Animal Models to Humans, *International Journal of Molecular Sciences*, 20, 4062.
- Makris M C, Alexandrou A, Papatsoutsos E G, Malietzis G, Tsilimigras D I, Guerron A D, vd., 2017, Ghrelin and Obesity: Identifying Gaps and Dispelling Myths. A

- reappraisal, *In Vivo*, 31, 1047–1050.
- Mandal M D, Mandal S, 2011, Honey: Its Medicinal Property and Antibacterial Activity, *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 1, 154–160.
- Marrelli M, Statti G, Conforti F, 2020, A Review Of Biologically Active Natural Products From Mediterranean Wild Edible Plants: Benefits in the Treatment of Obesity and Its Related Disorders, *Molecules*, 25, 649.
- Mastorakos G, Zapanti E, 2004, The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in The Neuroendocrine Regulation of Food Intake and Obesity: The Role of Corticotropin Releasing Hormone, *Nutritional Neuroscience*, 7, 271–280.
- Matthews D R, Hosker J P, Rudenski A S, Naylor B A, Treacher D F, Tumer R C, 1985, Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man, *Diabetologia*, 28,412-419.
- McCleskey C S, Melampy R M, 1939, Bactericidal Properties of Royal Jelly of the Honeybee, *Journal of Economic Entomology*, 32, 581–587.
- McGowan B M C, Bloom S R, 2004, Peptide YY and Appetite Control, *Current Opinion in Pharmacology*, 4, 583–588.
- Mesri Alamdari N, Irandoost P, Roshanravan N, Vafa M, Asghari Jafarabadi M, Alipour S, vd., 2020, Effects of Royal Jelly and Tocotrienol Rich Fraction in Obesity Treatment of Calorie-Restricted Obese Rats: a Focus On White Fat Browning Properties and Thermogenic Capacity, *Nutrition and Metabolism*, 17,42.
- Meto A, Meto A, Xhajanka E, Özcan M, Tragaj E, 2017, Microbiological Comparison of Royal Jelly and Chlorhexidine 0.2%. *European Journal of Interdisciplinary Studies*, 2,3.
- Metwally Ibrahim S E L, Kosba A A, 2018, Royal Jelly Supplementation Reduces Skeletal Muscle Lipotoxicity and Insulin Resistance in Aged Obese Rats. *Pathophysiology*, 25, 307–315.
- Mohamed A A R, Galal A A A, Elewa Y H A, 2015, Comparative Protective Effects of Royal Jelly and Cod Liver Oil Against Neurotoxic Impact of Tartrazine on Male Rat Pups Brain, *Acta Histochemica*, 117, 649–658.

- Moore V M, Davies M J, 2005, Diet During Pregnancy, Neonatal Outcomes and Later Health, *Reproduction, Fertility and Development*, 17, 341–348.
- Morita H, Ikeda T, Kajita K, Fujioka K, Mori I, Okada H, vd., T, 2012, Effect of Royal Jelly İngestion for Six Months On Healthy Volunteers, *Nutrition Journal*, 11,77.
- Münstedt K, Bargello M, Hauenschild A, 2009, Royal Jelly Reduces the Serum Glucose Levels in Healthy Subjects, *Journal Of Medicınal Food*, 12, 1170–1172.
- Nakaya M, Onda H, Sasaki K, Yukiyoishi A, Tachibana H, Yamada K, 2007, Effect of Royal Jelly on Bisphenol A-İnduced Proliferation of Human Breast Cancer Cells, *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 71, 253–255.
- Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, ISBN: 978-605-4011-31-5, Ankara, Mayıs 2019.
- Tack L, Reunes M, 2018, The Determinants Of Body Weight And Body Composition In Healthy Flemish Brothers: A Cross-Sectional Study, Ghent University, Faculty of Medicine and Health Sciences, Master, 48, Belgium.
- Park Y W, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon M R, Heymsfield S B, 2003, The Metabolic Syndrome: Prevalence and Associated Risk Factor Findings in the US Population From the Third, *Archive of International Medicine*, 163, 427–436.
- Pasupuleti V R, Sammugam L, Ramesh N, Gan S H, 2017, Honey, Propolis, and Royal Jelly: A Comprehensive Review of Their Biological Actions and Health Benefits, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*,1,21.
- Pathak V, Flatt P R, Irwin N, 2018, Cholecystokinin (CCK) and Related Adjunct Peptide Therapies for the Treatment of Obesity and Type 2 Diabetes, *Peptides*, 100, 229–235.
- Petelin A, Kenig S, Kopinč R, Deželak M, Masa Č B, Zala J P, 2019, Effects of Royal Jelly Administration on Lipid Profile, Satiety, İnflammation, and Antioxidant Capacity in Asymptomatic Overweight Adults, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1,11.
- Petridou A, Siopi A, Mougios V, 2019, Exercise in the Management of Obesity, *Metabolism Clinical and Experimental*, 92, 163–169.

- Plessis J, Pelt J, Korf H, Mathieu C, Schueren B, Lannoo M, vd., 2015, Association of Adipose Tissue Inflammation with Histologic Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease, *Gastroenterology*, 149, 635-648.
- Pijl H, 2011, Obesity: Evolution of a Symptom of Affluence, *The Netherlands Journal of Medicine*, 69, 159–166.
- Pories, W, 1995, Who Would Have Thought It? An Operation Proves to Be the Most. *Annals of Surgery*, 222, 339-352.
- Presse F, Conductier G, Rovere C, Nahon J L, 2014, The Melanin-Concentrating Hormone Receptors: Neuronal and Non-Neuronal Functions, *International Journal of Obesity Supplements*, 4, 31–36.
- Qiu W, Chen X, Tian Y, Wu D, Du M, Wang S, 2020, Protection Against Oxidative Stress and Anti-Aging Effect in *Drosophila* of Royal Jelly-Collagen Peptide, *Food and Chemical Toxicology*, 135, 110881.
- Ramadan M F, Al-Ghamdi A, 2012, Bioactive Compounds and Health-Promoting Properties of Royal Jelly, *Journal of Functional Foods*, 4, 39–52.
- Richard D, Baraboi D, 2004, Circuitries Involved in the Control of Energy Homeostasis and the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity, *Treatments in Endocrinology*, 3, 269–277.
- Rik P B, Bemelmans W J E, Hoogenveen R T, Boshuizen H C, Woodward M, Knekt P, vd., 2016, Association of Overweight With Increased Risk of Coronary Heart Disease Partly Independent of Blood Pressure and Cholesterol Levels, *Archives of internal medicine*, 167, 1720–1728.
- Rohde K, Keller M, Cour Poulsen L, Blüher M, Kovacs P, Böttcher Y, 2019, Genetics and Epigenetics in Obesity, *Metabolism Clinical and Experimental*, 92, 37–50.
- Sabatini A G, Marcazzan G L, Caboni M F, Bogdanov S, Almeida-Muradian L B, 2010, Quality and Standardisation of Royal Jelly, *Journal of ApiProduct*, 1,1-6.
- Saely C H, Geiger K, Drexel H, 2012, Brown Versus White Adipose Tissue, *Gerontology*, 58, 15–23.
- Salvestrini V, Sell C, Lorenzini A, 2019, Obesity May Accelerate the Aging Process,

- Frontiers in Endocrinology, 10,266.
- Satman İ, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, 2002, Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey, *Diabetes Care*, 25,1551–1556.
- Semerci C N, 2004, Obezite ve Genetik, *Gulhane Tıp Dergisi*, 46,353–359.
- Seyyedi F, Rafiean M, Miraj S, 2016, Comparison of The Effects of Vaginal Royal Jelly and Vaginal Estrogen on Quality of Life, Sexual and Urinary Function in Postmenopausal Women, *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10, 1–5.
- Shidfar F, Jazayeri S, Mousavi S N, Malek M, Hosseini A F, Khoshpey B, 2015, Does Supplementation With Royal Jelly Improve Oxidative Stress and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients? *Iranian Journal of Public Health*, 44, 797–803.
- Smith N K, Hackett T A, Galli A, Charles R, 2019, GLP-1: Molecular Mechanisms and Outcomes of a Complex Signaling System, *Physiology & Behavior*, 128, 94-105.
- Sofiabadi M, Samiee-Rad F, 2020, Royal Jelly Accelerates Healing of Acetate Induced Gastric Ulcers in Male Rats, *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*, 13,14–22.
- Spiegelman B M, Flier J S, 2001, Obesity and the Regulation Review of Energy Balance, *Cell*, 104, 531–543.
- Stefan N, Häring H U, Hu F B, Schulze M B, 2013, Metabolically Healthy Obesity: Epidemiology, Mechanisms, and Clinical Implications, *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 1, 152–162.
- Steinert R E, Feinle-Bisset C, Asarian L, Horowitz M, Beglinger C, Geary N, 2017, Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY(3-36): Secretory Controls and Physiological Roles in Eating and Glycemia in Health, Obesity and After RYGB, *Physiological*, 97, 411–463.
- Stocker A, Schramel P, Kettrup A, Bengsch E, 2005, Trace and Mineral Elements in Royal Jelly and Homeostatic Effects, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 19, 183–189.
- Sugiyama T, Takahashi K, Mori H, 2012, Royal Jelly Acid, 10-Hydroxy-trans-2-Decenoic Acid, as a Modulator of the Innate Immune Responses, *Endocrine*,

- Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets, 12, 368–376.
- Sun N N, Wu T Y, Chau C F, 2016, Natural Dietary and Herbal Products in Anti-Obesity Treatment, *Molecules*, 21,1351.
- Tavli Ö F, Hazman Ö, Büyükben A, Yılmaz F N, Özbek Çelik B, Eroğlu Özkan E, 2020, Pharmacognostic Research on *Hypericum Perforatum* Samples Sold by Herbalists in Istanbul, *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 44, 265–280.
- TEMĐ (Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği), Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu, ISBN: 978-605-4011-30-8, Ankara, Mayıs 2018.
- Tchernof A, Lamarche B, Prud'Homme D, Nadeau A, Moorjani S, Labrie F, vd., 1996, The dense LDL phenotype. Association With Plasma Lipoprotein Levels, Visceral Obesity and Hyperinsulinemia in Men, *Diabetes Care*, 19, 629–637.
- Thim L, Nielsen P F, Judge M E, Andersen A S, Diers I, Egel-Mitani M, vd., 1998, Purification and Characterisation of a New Hypothalamic Satiety Peptide, Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript (CART), Produced in Yeast, *Federation of European Biochemical Societies*, 428, 263–268.
- Tran T T, Kahn C R, 2010, Transplantation of Adipose Tissue and Stem Cells: Role in Metabolism and Disease, *Nature Reviews Endocrinology*, 6, 195–213.
- Trumbeckaite S, Dauksiene J, Bernatoniene J, Janulis V, 2015, Knowledge, Attitudes, and Usage of Apitherapy for Disease Prevention and Treatment among Undergraduate Pharmacy Students in Lithuania, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1, 9.
- Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010: Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2014. Report No.: SB-SAG-2014/0-931.
- Ural D, Kılıçkap M, Göksülük H, Karaaslan D, Kayıkçioğlu M, Özer N, vd., 2018, Türkiye'de Obezite Sıklığı Ve Bel Çevresi Verileri: Kardiyovasküler Risk Faktörlerine Yönelik Epidemiyolojik Çalışmaların Sistemik Derleme, Meta-Analiz Ve Meta-Regresyonu, *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 46, 577–590.

- Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F, 2008, Neuroendocrine Control of Food Intake, Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 18, 158–168.
- WHO, 2020, Obesity and Overweight, <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>, 13.02.2021, 19:58
- WHO, 2019, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD), <https://www.who.int/classifications> , 28.03.2020 15:49.
- Yoneshiro T, Kaede R, Nagaya K, Aoyama J, Saito M, Okamatsu-Ogura Y, vd., 2018, Royal jelly Ameliorates Diet-Induced Obesity and Glucose Intolerance by Promoting Brown Adipose Tissue Thermogenesis in Mice, Obesity Research and Clinical Practice, 12, 127–137.
- Yoshida M, Hayashi K, Watadani R, Okano Y, Tanimura K, Kotoh J, vd., 2017, Royal Jelly Improves Hyperglycemia in Obese/Diabetic KK-Ay mice, Journal of Veterinary Medical Science, 79, 299–307.
- Zahran A M, Elsayh K I, Saad K, Eloseily E M A, Osman N S, Alblihed M A, vd., 2016, Effects of Royal Jelly Supplementation on Regulatory T Cells in Children with SLE, Food & Nutrition, 60, 1-32963.
- Zhan C, 2018, Neural Regulation of Metabolism, Advances in Experimental Medicine and Biology, Springer Nature Singapore, 1090.
- Zemel M B, 2020, Medicinal Foods and Obesity, Journal of Medicinal Food, 23, 1-2.

## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Zehra Betül KUMRAL  
Doğum Yeri ve Tarihi : Kütahya / 27.09.1992  
Yabancı Dili : İngilizce  
İletişim (Telefon / e-posta) : 0507-569-51-12 / zehrakumral@hotmail.com

### Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Devlet Hatun Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi  
(Kütahya - Merkez) (2006 – 2010)  
Ön Lisans : Afyon Kocatepe Üniversitesi/ Gıda tek. Böl. ( 2011-2013)  
Lisans : Afyon Kocatepe Üniversitesi, Kimya Böl. (2013– 2017)  
Yüksek Lisans : Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Ens, Kimya  
Anabilim Dalı, (2017 – 2021)

### Yayınları :

Kumral Z B, Hazman Ö, 2019, Arı Sütü ve Temel Bileşenleri, UBEK ICSE, 21-24 Mart 2019, Afyonkarahisar.

Hazman Ö, Kumral Z B, Büyükben A, Bozkurt F, 2019, Deneysel Obezite Modelinde Kronik Arı Sütü Uygulamalarının Karaciğerde Oksidatif Strese Etkisinin Araştırılması, UBEK ICSE,21-24 Mart 2019, Afyonkarahisar.

Hazman Ö, Kumral Z B, Büyükben A, 2019, Kronik Arı Sütü (Royal Jelly) Takviyesinin Deneysel Obezite Modelinde Böbrek Dokusu Oksidatif Stres Parametrelerine Etkisi, INES, 17- 21 Nisan 2019, Alanya.

## EKLER

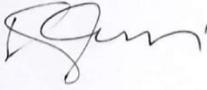
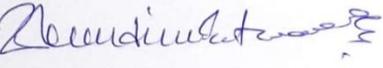
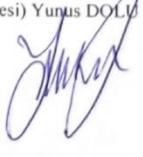
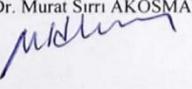
### EK 1. Etik Kurul Kararı



**T.C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu**  
**(AKUHADYEK)**

Sayı: 49533702/ **86** Tarih : 24/05/2018  
Konu: AKÜHADYEK-74-18-Referans nolu araştırma  
Doç. Dr. Ömer HAZMAN  
A.K.Ü. Fen Edebiyat Fakültesi Biyokimya AD.  
Afyonkarahisar

Üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'na sunmuş olduğunuz "*Deneysel Obezite Modelinde Arı Sütünün İnflamasyon ve Mineral Düzeylerine Etkisi*" isimli araştırma projesi AKUHADYEK yönetmeliğine ve evrensel etik ilkelere uyumlu olduğuna karar verilmiş ve **onaylanmıştır.**

Görevi	Adı	İmza	Görevi	Adı	İmza
Başkan	Prof. Dr. Yahya KUYUCUOĞLU		Üye	Vet. Hekim Engin GÖKSEL	
Üye	Prof. Dr. Zülfükar Kadir SARITAŞ		Üye	(sivil toplum kuruluş üyesi) Halil KARGA	
Üye	Prof. Dr. Hatice ÇİÇEK		Üye	(Halk üyesi) Yunus DOLU	
Üye	Doç. Dr. Murat Sırrı AKOSMAN				

Gazlıgöl yolu üzeri A.N.S kampüsü 03200 AFYONKARAHİSAR

## EK 2. Çalışmada Kullanılan Yağlı Diyetin ve Yağlı Diyetin Hazırlanmasında Kullanılan İç Yağın İçerik Analizi



T.C.  
TARIM VE ORMAN BAKANLIĞI  
Bursa Gıda ve Yem Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü  
MUAYENE VE ANALİZ RAPORU



Test  
TS EN ISO/IEC 17025  
AB-0030-T

AB-0030-T

1800912656/00

10-18

Rapor No / Revizyon No : 1800912656 / 00 Rapor Tarihi : 25.10.2018  
Numuneye İlişkin Gelen Yazının Tarihi : 16.10.2018 Sayısı :

### A) NUMUNEYE İLİŞKİN BİLGİLER

Analiz Amacı	: ÖZEL İSTEK - YEM
Numune Gönderen Kurum/Kuruluş Adresi	: AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜK ÖZEL KALEM : AFYON KOCATEPE ÜNİVE A.NECDER SEZER KAMPU Dış Kapı No: İç Kapı No: YOK
Numune Alma Tutanağı Tarihi & Sayısı	: - & Güvenlik Mühür No :
Numune Cinsi	: Rat Yemi
Seri-Parti No	: Ambalajı : Steril Ambalaj
Miktarı	: 800 Gram Üretim Tarihi : -
Son Tüketim Tarihi	: - T.Edilen Tüketim Tarihi : -
Üretici/İhracatçı/İthalatçı Adı	: -/-
Alındığı Tarih	: - Yer :

Numune Kodu :  
Numune Kabul Tarih & Saati : 16.10.2018 14:14 Sıcaklığı<sup>1</sup> (°C) : 15,00  
Analiz Başlama Tarihi : 16.10.2018 Bitiş Tarihi : 24.10.2018

<sup>1</sup> Soğuk zincirde taşınması gereken numuneler için doldurulması zorunludur.

### B) ANALİZ SONUÇLARI

Analiz	Sonuç	LOD/LOQ	Ö.B. (±)	G.K. (%)	Cihaz	Analiz Metodu	D. Limiti	D. Mevzuatı	D.
• Ham Protein*	14,06 %	- / -	0,05			AOAC Official Method 990.03:2002.			DY
• Ham Selüloz*	8,59 %	- / -	0,05			AOAC Official Method 962.09:1998			DY
• Ham Yağ*	43,96 %	- / -	0,31			Yemlerin Resmi Kontrolü İçin Numune Alma ve Analiz Metotlarına Dair Yönetmelik, RG 21.01.2017/299 55.			DY

**Bu rapor reklam amacıyla kullanılamaz ve üst yazısı ile birlikte geçerlidir.**

Deney laboratuvarı olarak faaliyet gösteren Bursa Gıda ve Yem Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü, TÜRKAK'tan AB-0030-T dosya numarası ile TS EN ISO/IEC 17025 standardına göre akredite edilmiştir.

Türk Akreditasyon Kurumu (TÜRKAK) deney raporlarının tanınırılığı konusunda Avrupa Akreditasyon Birliği (EA) ile Çok Taraflı Anlaşma ve Uluslararası Laboratuvar Akreditasyon Birliği (ILAC) ile karşılıklı tanıma anlaşması imzalamıştır.

Adalet Mh. 1. Hürriyet Caddesi, No: 126 Osmangazi / BURSA  
Tel: (0224) 246 47 21 Faks:(0224) 246 19 41  
E-Posta: bursagida@tarim.gov.tr Kep: bursagida@gthb.hs01.kep.tr

1/3

## EK 2. (Devam)Çalışmada Kullanılan Yağlı Diyetin ve Yağlı Diyetin Hazırlanmasında Kullanılan İç Yağın İçerik Analizi



T.C.  
TARIM VE ORMAN BAKANLIĞI  
Bursa Gıda ve Yem Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü  
MUAYENE VE ANALİZ RAPORU

AB-0030-T
1800912656/00
10-18

Rapor No / Revizyon No : 1800912656 / 00 Rapor Tarihi : 25.10.2018

Analiz	Sonuç	LOD/ LOQ	Ö.B. (±)	G.K. (%)	Cihaz	Analiz Metodu	D. Limiti	D. Mevzuatı	D.
Ham Kül*	3,50	%	- / -	0,01		TS ISO 5984			DY
Kurumadde*	85,85	%	- / -	0,09		Yemlerin Resmi Kontrolü İçin Numune Alma ve Analiz Metotlarına Dair Yönetmelik, RG 21.01.2017/29955.			DY

\*: Akreditasyon kapsamında

Analiz sonuçları yukarıda belirtilen numune için ve numunenin 'teslim alındığı hali' için geçerli olup, yapılan muayene ve analiz sonucunda yukarıda belirtilen değerler tespit edilmiştir.

### C) KISALTMALAR

UD: Uygun Değil, U: Uygun, D.: Değerlendirme, DY: Değerlendirme Yapılmadı, R.G.: Resmi Gazete, TGK: Türk Gıda Kodeksi, Ö.B.: Ölçüm Belirsizliği, G.K.: Geri Kazanım, LOD: Tespit Limiti, LOQ: Ölçüm Limiti

### D) AÇIKLAMALAR (Analiz Metodu/Analiz Metotları)

### E) DEĞERLENDİRME

### F) UYARILAR

1. Bu analiz raporunun hiçbir bölümü tek başına veya ayrı ayrı kullanılamaz.
2. Analiz sonuçları yukarıda belirtilen numune için geçerlidir.
3. Gerektiğinde 'Ölçüm Belirsizliği (Ö.B.)' ve 'Geri Kazanım (G.K.)' oranı analiz sonucu ile birlikte verilir.
4. Bu rapor laboratuvarın yazılı izni olmadan tamamen ya da kısmen kopyalanıp çoğaltılamaz.
5. Bu rapor özel istek analizlerinde 'Adli ve İdari İşlemler ve Reklam Amacıyla' kullanılmaz.
6. Ölçüm belirsizliği numune almayı içermemekte olup %95 güven aralığında k=2 kullanılarak hesaplanmıştır.
7. Üst yazısız ve Üst Yazısı imzasız raporlar geçersizdir.

**Bu rapor reklam amacıyla kullanılamaz ve üst yazısı ile birlikte geçerlidir.**

Deney laboratuvarı olarak faaliyet gösteren Bursa Gıda ve Yem Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü, TÜRKAK'tan AB-0030-T dosya numarası ile TS EN ISO/IEC 17025 standardına göre akredite edilmiştir. Türk Akreditasyon Kurumu (TÜRKAK) deney raporlarının tanınırlığı konusunda Avrupa Akreditasyon Birliği (EA) ile Çok Taraflı Anlaşma ve Uluslararası Laboratuvar Akreditasyon Birliği (ILAC) ile karşılıklı tanıma anlaşması imzalamıştır.

Adalet Mh. 1. Hürriyet Caddesi, No: 126 Osmangazi / BURSA  
Tel: (0224) 246 47 21 Faks:(0224) 246 19 41  
E-Posta: bursagida@tarim.gov.tr Kep: bursagida@gthb.hs01.kep.tr

2/3

## EK 2. (Devam)Çalışmada Kullanılan Yağlı Diyetin ve Yağlı Diyetin Hazırlanmasında Kullanılan İç Yağın İçerik Analizi



T.C.  
TARIM VE ORMAN BAKANLIĞI  
Bursa Gıda ve Yem Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü  
MUAYENE VE ANALİZ RAPORU

Rapor No / Revizyon No : 1800912657 / 00 Rapor Tarihi : 19.10.2018

Numuneye İlişkin Gelen Yazının Tarihi : 16.10.2018 Sayısı :

### A) NUMUNEYE İLİŞKİN BİLGİLER

Analiz Amacı : ÖZEL İSTEK - YEM

Numune Gönderen Kurum/Kuruluş : AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜK ÖZEL KALEM  
Adresi : AFYON KOCATEPE ÜNİVE A.NECDET SEZER KAMPU Dış Kapı No: İç Kapı No:  
YOK

Numune Alma Tutanağı Tarih & Sayısı : - & Güvenlik Mühür No :

Numune Cinsi : İç Yağı  
Seri-Parti No :  
Miktarı : 800 Gram  
Son Tüketim Tarihi : -  
Üretici/İhracatçı/İthalatçı Adı: -/-  
Alındığı Tarih : -  
Ambalajı : Steril Ambalaj  
Üretim Tarihi : -  
T.Edilen Tüketim Tarihi : -  
Yer :

Numune Kodu/Firma Adı :

Numune Kabul Tarih & Saati : 16.10.2018 14:18 Sıcaklığı<sup>1</sup> (°C) : 15,00

Analiz Başlama Tarihi : 16.10.2018 Bitiş Tarihi : 19.10.2018

<sup>1</sup> Soğuk zincirde taşınması gereken numuneler için doldurulması zorunludur.

### B) ANALİZ SONUÇLARI

Analiz	Sonuç	LOD/ LOQ	Ö.B. (±)	G.K. (%)	Cihaz	Analiz Metodu	D. Limiti	D. Mevzuatı	D.
Yağ Asitleri Kompozisyonu	%	- / -				EC NO 796/2002			
• Arachidic asit C20:0	0,3	%	- / -			EC NO 796/2002			DY
• Behenic asit C22:0	Tespit Edilemedi	%	- / -			EC NO 796/2002			DY
• Butyric /Butanoic asit C4:0	Tespit Edilemedi	%	- / -			EC NO 796/2002			DY
• Capric /Decanoic asit C10:0	Tespit Edilemedi	%	- / -			EC NO 796/2002			DY
• Caproic /Hexanoic asit C6:0	Tespit Edilemedi	%	- / -			EC NO 796/2002			DY
• Caprylic /Octanoic asit C8:0	Tespit Edilemedi	%	- / -			EC NO 796/2002			DY

Bu rapor reklam amacıyla kullanılamaz ve üst yazısı ile birlikte geçerlidir.

Adalet Mh. 1. Hürriyet Caddesi, No: 126 Osmangazi / BURSA  
Tel: (0224) 246 47 21 Faks:(0224) 246 19 41  
E-Posta: bursagida@tarim.gov.tr Kep: bursagida@gthb.hs01.kep.tr  
Form No: BGA-FR-114

Rev.No/Tar. 00/01/12/2017

**EK 2. (Devam)Çalışmada Kullanılan Yağlı Diyetin ve Yağlı Diyetin Hazırlanmasında Kullanılan İç Yağın İçerik Analizi**



T.C.  
TARIM VE ORMAN BAKANLIĞI  
Bursa Gıda ve Yem Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü  
MUAYENE VE ANALİZ RAPORU

Rapor No / Revizyon No

: 1800912657 / 00

Rapor Tarihi

: 19.10.2018

Analiz	Sonuç	LOD/LOQ	Ö.B. (±)	G.K. (%)	Cihaz	Analiz Metodu	D. Limiti	D. Mevzuatı	D.
• Docosahexaenoic asit C22:6	Tespit Edilemedi	%	- / -			EC NO 796/2002			DY
• Eicosadienoic asit C20:2	Tespit Edilemedi	%	- / -			EC NO 796/2002			DY
• Eicosanoic (Gadoleik) asit C20:1	0,3	%	- / -			EC NO 796/2002			DY
• Elaidic asit C18:1	3,3	%	- / -			EC NO 796/2002			DY
• Eicosapentaenoic asit C20:5	Tespit Edilemedi	%	- / -			EC NO 796/2002			DY
• Docosenoic (Erucic asit) C22:1	Tespit Edilemedi	%	- / -			EC NO 796/2002			DY
• Heneicosylic /Heneicosanoic asit C21:0	Tespit Edilemedi	%	- / -			EC NO 796/2002			DY
• Heptadecenoic asit C17:1	0,8	%	- / -			EC NO 796/2002			DY
• Lauric /Dodecanoic asit C12:0	Tespit Edilemedi	%	- / -			EC NO 796/2002			DY
• Lignoceric /Tetracosanoic asit C24:0	Tespit Edilemedi	%	- / -			EC NO 796/2002			DY
• Linoleic asit C18:2	1,9	%	- / -			EC NO 796/2002			DY
• Linolenic asit C18:3	0,3	%	- / -			EC NO 796/2002			DY
• Margaric asit C17:0	1,5	%	- / -			EC NO 796/2002			DY
• Myristic /Tetradecanoic asit C14:0	2,7	%	- / -			EC NO 796/2002			DY
• Nervonic asit C24:1	Tespit Edilemedi	%	- / -			EC NO 796/2002			DY
• Oleic asit C18:1	27,4	%	- / -			EC NO 796/2002			DY
• Palmitic /Hexadecanoic asit C16:0	26,4	%	- / -			EC NO 796/2002			DY
• Palmitoleic asit C16:1	1,0	%	- / -			EC NO 796/2002			DY
• Stearic /Octadecanoic asit C18:0	32,1	%	- / -			EC NO 796/2002			DY
• Tricosylic /Tricosanoic asit C23:0	Tespit Edilemedi	%	- / -			EC NO 796/2002			DY

Bu rapor reklam amacıyla kullanılamaz ve üst yazısı ile birlikte geçerlidir.

Adalet Mh. 1. Hürriyet Caddesi, No: 126 Osmangazi / BURSA  
Tel: (0224) 246 47 21 Faks:(0224) 246 19 41  
E-Posta: bursagida@tarim.gov.tr Kep: bursagida@gthb.hs01.kep.tr  
Form No: BGA-FR-114

2/4

Rev.No/Tar. 00/01/12/2017

## EK 2. (Devam)Çalışmada Kullanılan Yağlı Diyetin ve Yağlı Diyetin Hazırlanmasında Kullanılan İç Yağın İçerik Analizi



T.C.  
TARIM VE ORMAN BAKANLIĞI  
Bursa Gıda ve Yem Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü  
MUAYENE VE ANALİZ RAPORU

Rapor No / Revizyon No

: 1800912657 / 00

Rapor Tarihi

: 19.10.2018

Analiz	Sonuç	LOD/LOQ	Ö.B. (±)	G.K. (%)	Cihaz	Analiz Metodu	D. Limiti	D. Mevzuatı	D.
• Tridecyllic /Tridecanoic asit C13:0	Tespit Edilemedi	%	- / -			EC NO 796/2002			DY
• Undecyllic /Undecanoic asit C11:0	Tespit Edilemedi	%	- / -			EC NO 796/2002			DY
• γ-Linolenic asit C18:3	Tespit Edilemedi	%	- / -			EC NO 796/2002			DY
• Docosadienoic asit C22:2	Tespit Edilemedi	%	- / -			EC NO 796/2002			DY

\*: Akreditasyon kapsamında

Analiz sonuçları yukarıda belirtilen numune için geçerli olup, yapılan muayene ve analiz sonucunda yukarıda belirtilen değerler tespit edilmiştir.

### C) KISALTMALAR

UD: Uygun Değil, U: Uygun, D.: Değerlendirme, DY: Değerlendirme Yapılmadı, R.G.: Resmi Gazete, TGK: Türk Gıda Kodeksi, Ö.B.: Ölçüm Belirsizliği, G.K.: Geri Kazanım, LOD: Tespit Limiti, LOQ: Ölçüm Limiti

### D) AÇIKLAMALAR (Analiz Metodu/Analiz Metotları)

### E) DEĞERLENDİRME

### F) UYARILAR

1. Bu analiz raporunun hiçbir bölümü tek başına veya ayrı ayrı kullanılamaz.
2. Analiz sonuçları yukarıda belirtilen numune için geçerlidir.
3. Gerekliğinde 'Ölçüm Belirsizliği (Ö.B.)' ve 'Geri Kazanım (G.K.)' oranı analiz sonucu ile birlikte verilir.
4. Bu rapor laboratuvarın yazılı izni olmadan tamamen ya da kısmen kopyalanıp çoğaltılamaz.
5. Bu rapor özel istek analizlerinde 'Adli ve İdari İşlemler ve Reklam Amacıyla' kullanılmaz.
6. Ölçüm belirsizliği %95 güven aralığında k=2 kullanılarak hesaplanmıştır.
7. Üst yazısız ve Üst Yazısı imzasız raporlar geçersizdir.

Bu rapor reklam amacıyla kullanılamaz ve üst yazısı ile birlikte geçerlidir.

Adalet Mh. 1. Hürriyet Caddesi, No: 126 Osmangazi / BURSA  
Tel: (0224) 246 47 21 Faks:(0224) 246 19 41  
E-Posta: bursagida@tarim.gov.tr Kep: bursagida@gthb.hs01.kep.tr  
Form No: BGA-FR-114

Rev.No/Tar. 00/01/12/2017

### EK 3. Çalışmada Kullanılan Arı Sütünün 10-hidroksi trans-2-dekanoik asit İçeriği Analiz Sonucu



**ANALYSIS REPORT No. 1804190067**

**DATE: 19.04.2018**

**PAGE 1/1**

Client:

**Intertek Istanbul Control Laboratory  
Intercompany No. 28  
Merkez Mah. Sanayi Cad. No: 23  
Altindag Plaza Yenibosna  
34197 Istanbul  
Turkey**



21804190067  
PA244837

FAX: +90 (212) 4528055

E-Mail: foodlab.customerservices.turkey

<b>Our reference no.</b>	: PI1804170228		
<b>Product</b>	: Royal Jelly		
<b>Sample description / Batch</b>	: FS1810006033 - Taze Ari Sütü / Fresh Royal Jelly		
<b>Sample received on / transported by</b>	: 17.04.2018 via Parcel service	<b>Seal</b>	: none
<b>Sample temp. when received / stored</b>	: RT	<b>Sampling</b>	: Client
<b>Packaging / Quantity</b>	: Plastic container / ca. 40g	<b>Start / End of analysis</b>	: 18.04.2018 / 19.04.2018

#### **ANALYSIS REQUESTED: 10-Hydroxy-2-decenoic acid by Liquid Chromatography (108012)**

Parameter	Result	Unit	Method
10-Hydroxy-2-decenoic acid	1.94	% (g/100g)	ISO 12824 (a)
Expected 10-HDA content in Royal Jelly (fresh): 1-6 % with a water content of 60-70 % *; n.d. not detected < Limit of quantification 0.01%			
(a) : accredited method. (na) : not accredited method.			
This document may only be reproduced in full. The results given herein apply to the submitted sample only.			

#### **Interpretation:**

The analysed Royal Jelly indicates the expected concentration of 10-HDA according to relevant literature (\*Steckbrief Gelée royale, Dr. Werner von der Ohe, Niedersächsisches Landesinstitut für Bienenkunde, Celle 2006, Germany as well as Sabatini et al.: Quality and standardisation of royal jelly, Journal of ApiProduct and ApiMedical Science 1(1): 16-21, 2009). Therefore the sample corresponds to the general trade agreement.

**Tina Huth**  
Responsible Scientist, Certified Food Chemist

Intertek Food Services GmbH  
Olof-Palme-Straße 8  
28719 Bremen, Germany

Tel.: +49 421 65 727 1  
Fax: +49 421 65 727 222  
food.germany@intertek.com

Sitz Bremen  
Registergericht Bremen, HRB 28046  
USt-IdNr. DE 185128973

Geschäftsführer  
Michael Jungnitsch

Durch die DAKS nach DIN EN ISO/IEC  
17025 akkreditiertes Prüfverfahren  
Die Akkreditierung gilt für die in der  
Umsand angeführten Prüfverfahren.

