

TC.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DİYETLE İNDÜKLENMİŞ OBEZ SIÇANLARDA
GHRELİNİN ORGAN DAĞILIM HARİTALARIYLA
BİRLİKTE SERUM GHRELİN, PARAOKSONAZ VE
ARİLESTERAZ DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

İbrahim ŞAHİN

Tez Yöneticisi

DOÇ. DR. SÜLEYMAN AYDIN

DOKTORA TEZİ

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
ELAĞIĞ, 2009

TC.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DİYETLE İNDÜKLENMİŞ OBEZ SIÇANLARDA GHRELİNİN
ORGAN DAĞILIM HARİTALARIYLA BİRLİKTE SERUM
GHRELİN, PARAOKSONAZ VE ARİLESTERAZ
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

İbrahim ŞAHİN

Doktora Tezi

Biyoloji Anabilim Dalı

Bu tez, 29.09.2009 tarihinde aşağıda belirtilen jüri tarafından oybirliği ile başarılı olarak değerlendirilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Süleyman AYDIN

Üye: Prof. Dr. Berrak YEĞEN

Üye: Prof. Dr. Nevin İLHAN

Üye: Prof. Dr. M. Reşat ÖZERCAN

Üye: Prof. Dr. Orhan ERMAN

Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun / / tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

TEŞEKKÜR

Tez konumu tespit ederek bu alanda bana yepyeni bir ufuk açan, çalışmalarım sırasında engin bilgi, tecrübe ve desteğini her an yoğun bir şekilde hissettiren, bilim etiği ve disiplini konusunda örnek bir akademisyen olan, bilim aşkıyla etrafına sürekli ışık saçan, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum dostum, abim ve danışmanım sayın Doç. Dr. Süleyman AYDIN hocama içtenlikle teşekkür ederim.

Tezimin yazım aşamasında akademik jargonu kullanma konusunda bana yol gösteren ve kendileriyle çalışma zevkine erdiğim, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Onkoloji Anabilim Dalı Başkanı, sayın Doç. Dr. Aziz KARAOĞLU hocama ve bu tezin yazım kurallarına uygunluğunu denetleyen, sayın Prof. Dr. Orhan ERMAN ve sayın Doç. Dr. Nermin KILIÇ hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Biyokimyasal ve immünohistokimyasal analizlerin tamamlanması ve elde edilen bulgularımın istatistiksel değerlendirmesinde göstermiş oldukları özverili iş birliği ve yapmış oldukları değerli katkıları için, sayın Uzm. Dr. Kadir Okhan AKIN, sayın Yrd. Doç. Dr. Adile Ferda DAĞLI ve sayın Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA'ya teşekkür ederim.

Ayrıca bu tezin tamamlanabilmesi için maddi destek [Proje no: SBAG-HD-197 (106S350)] sağlayan ilk kurum olan; Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu, Sağlık Bilimleri Araştırma Grubuna (TÜBİTAK-SBAG) teşekkür ederim.

Son olarak, Fırat Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine (FÜBAP) de vermiş olduğu maddi destek [Proje no: 1445] için teşekkür ederim.

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini eksiltmeyen tüm aileme, eşim Neşe, çocuklarım Oğuz ile Ayşe ve merhum annem Halise Şahin'e ödeyemeyeceğim hakları için teşekkür ederim.

İbrahim ŞAHİN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER	I
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	V
TABLoların LİSTESİ	VII
SİMGELER	XI
KISALTMALAR	XV
ÖZET	XX
ABSTRACT	XXI
1. GİRİŞ	1
1.1 Obezite	1
1.1.1 Obezitenin Sınıflandırılması	5
1.1.2 Obezitenin Oluşturduğu Riskler	6
1.1.3 Sağlık Harcamalarında Obezitenin Yeri	6
1.2 Ghrelin	7
1.2.1 Tarihçesi	7
1.2.2 Yapısı	8
1.2.3 Etkileri	9
1.2.3.1 Büyüme Hormonu Salınımı Üzerine Etkileri	9
1.2.3.2 Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkileri	10
1.2.3.3 Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	10
1.2.3.4 Kemik ve Kas Dokusu Üzerine Etkileri	11
1.2.3.5 Otonomik Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	11

1.2.3.6 Vagus Siniri Üzerine Etkileri	11
1.2.3.7 Antiinflatuvar Etkileri	12
1.2.3.8 Diğer Endokrin Etkileri	12
1.2.3.9 Obezite Üzerine Etkileri	13
1.2.3.10 Beslenme Üzerine Etkileri	13
1.2.4 Doku Dağılımları	14
1.3 Paraoksonaz	16
1.3.1 Tarihçesi	19
1.3.2 Yapısı ve Fonksiyonları	20
1.4 Ghrelin ve Paraoksonazın Antioksidan Özellikleri ve Obeziteyle İlişkisi	24
2. GEREÇ VE YÖNTEM	26
2.1 Deney Hayvanları ve Diyet Protokolü	26
2.2 Sıçanlarda Vücut Kitle İndeksi ve Obezite Kriteri	26
2.3 Örneklerin Hazırlanması ve Saklanması	27
2.4 Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar	27
2.5 Biyokimyasal Parametrelerin Analizi	30
2.6 Radyoimmünoassay Analizleri	30
2.6.1 Radyoimmünoassay Yönteminin İlkesi	30
2.6.2 Deneyin Yapılışı	31
2.7 İmmünohistokimyasal Analizler	36
2.7.1 İmmünohistokimyasal Yöntemin İlkesi	36
2.7.2 Deneyin Yapılışı	36
2.8 Enzim Aktivite Düzeylerinin Belirlenmesi	38

2.8.1 Spektrofotometrik Yöntemin İlkesi	38
2.8.2 Paraoksonaz-1 Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi	38
2.8.2.1 Deneyin Yapılışı	38
2.8.3 Arilesteraz Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi	40
2.8.3.1 Deneyin Yapılışı	40
2.9 İstatistiksel Analizler	42
3. BULGULAR	43
3.1 Vücut Kitle İndeksi Değişimleri	43
3.2 Biyokimyasal Parametreler	45
3.3 Ghrelin Düzeyleri	46
3.3.1 Serum Ghrelin Düzeyleri	46
3.3.2 Doku Ghrelin Düzeyleri	47
3.3.2.1 Gastrointestinal Sistem	47
3.3.2.2 Ürogenital Sistem	54
3.3.2.3 Duyu Organları	58
3.3.2.4 Solunum Sistemi	62
3.3.2.5 İmmün Sistem	66
3.3.2.6 İskelet Kas Sistemi	70
3.3.2.7 Kardiyovasküler Sistem	74
3.3.2.8 Sinir Sistemi	78
3.3.2.9 Adipoz Doku.....	82
3.4 Enzim Aktivite Düzeyleri	86
3.4.1 Serum Paraoksonaz-1 ve Arilesteraz Enzim Aktivite Düzeyleri	87

3.4.2 Doku Paraoksonaz-1 ve Arilesteraz Enzim Aktivite Düzeyleri	88
3.5 Korelasyon Analizleri	91
3.5.1 Analiz Tabloları	91
3.5.1.1 Kontrol Grubu Sıçanlarda Vücut Kitle İndeksi Korelasyonları	91
3.5.1.2 Diyetle İndüklenmiş Obez Sıçanlarda Vücut Kitle İndeksi Korelasyonları	91
3.5.1.3 Kontrol Grubu Sıçanlarda Biyokimyasal Parametre Korelasyonları	91
3.5.1.4 Diyetle İndüklenmiş Obez Sıçanlarda Biyokimyasal Parametre Korelasyonları	91
3.5.1.5 Kontrol Grubu Sıçanlarda Ghrelin Korelasyonları	92
3.5.1.6 Diyetle İndüklenmiş Obez Sıçanlarda Ghrelin Korelasyonları	92
3.5.1.7 Kontrol Grubu Sıçanlarda Enzim Korelasyonları	92
3.5.1.8 Diyetle İndüklenmiş Obez Sıçanlarda Enzim Korelasyonları	92
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	133
4.1 Öneriler	142
KAYNAKLAR	143
ÖZGEÇMİŞ	163

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1.1:	Sıçan ghrelininin yapısı9
Şekil 2.1:	RİA yönteminin uygulama prensipleri31
Şekil 2.2:	Paraoksonaz-1 hesaplamalarında kullanılan formüller ve sabitler40
Şekil 2.3:	Arilesteraz hesaplamalarında kullanılan formüller ve sabitler42
Şekil 3.1:	Diyet öncesi ve sonrası erkek sıçanların vücut kitle indeksi grafiği44
Şekil 3.2:	12. hafta sonunda DİO ve kontrol grubundan erkek sıçanların örnek görünüşleri44
Şekil 3.3:	Serum ghrelin düzeyleri grafiği46
Şekil 3.4:	Gastrointestinal sistem doku açile ghrelin düzeyleri grafiği48
Şekil 3.5:	Gastrointestinal sistem doku desaçile ghrelin düzeyleri grafiği50
Şekil 3.6a:	Diyetle indüklenmiş obez sıçanların gastrointestinal sisteminde (parotis bezi, özofagus, mide fundus, mide pilör, duodenum, jejunum) ghrelin dağılımının immünohistokimyası52
Şekil 3.6b:	Diyetle indüklenmiş obez sıçanların gastrointestinal sisteminde (ileum, çekum, kolon, rektum, karaciğer, pankreas) ghrelin dağılımının immünohistokimyası53
Şekil 3.7:	Ürogenital sistem doku açile ghrelin düzeyleri grafiği55
Şekil 3.8:	Ürogenital sistem doku desaçile ghrelin düzeyleri grafiği56
Şekil 3.9:	Diyetle indüklenmiş obez sıçanların ürogenital sisteminde ghrelin dağılımının immünohistokimyası57
Şekil 3. 10:	Duyu organları doku açile ghrelin düzeyleri grafiği58
Şekil 3. 11:	Duyu organları doku desaçile ghrelin düzeyleri grafiği59
Şekil 3.12:	Diyetle indüklenmiş obez sıçanların duyu organlarında ghrelin dağılımının immünohistokimyası61
Şekil 3.13:	Solunum sistemi doku açile ghrelin düzeyleri grafiği62
Şekil 3.14:	Solunum sistemi doku desaçile ghrelin düzeyleri grafiği63
Şekil 3.15:	Diyetle indüklenmiş obez sıçanların solunum sisteminde ghrelin dağılımının immünohistokimyası65

Şekil 3.16:	İmmün sistem doku açile ghrelin düzeyleri grafiği	66
Şekil 3.17:	İmmün sistem doku desaçile ghrelin düzeyleri grafiği	67
Şekil 3.18:	Diyetle indüklenmiş obez sıçanların immün sisteminde ghrelin dağılımının immünohistokimyası	69
Şekil 3.19:	İskelet kas sistemi doku açile ghrelin düzeyleri grafiği	70
Şekil 3.20:	İskelet kas sistemi doku desaçile ghrelin düzeyleri grafiği	71
Şekil 3.21:	Diyetle indüklenmiş obez sıçanların iskelet kas sisteminde ghrelin dağılımının immünohistokimyası	73
Şekil 3.22:	Kardiyovasküler sistem doku açile ghrelin düzeyleri grafiği	74
Şekil 3.23:	Kardiyovasküler sistem doku desaçile ghrelin düzeyleri grafiği	75
Şekil 3.24:	Diyetle indüklenmiş obez sıçanların kardiyovasküler sisteminde ghrelin dağılımının immünohistokimyası	77
Şekil 3.25:	Sinir sistemi doku açile ghrelin düzeyleri grafiği	78
Şekil 3.26:	Sinir sistemi doku desaçile ghrelin düzeyleri grafiği	79
Şekil 3.27:	Diyetle indüklenmiş obez sıçanların sinir sisteminde ghrelin dağılımının immünohistokimyası	81
Şekil 3.28:	Adipoz doku açile ghrelin düzeyleri grafiği	82
Şekil 3.29:	Adipoz doku desaçile ghrelin düzeyleri grafiği	83
Şekil 3.30:	Diyetle indüklenmiş obez sıçanların adipoz dokularında ghrelin dağılımının immünohistokimyası	85
Şekil 3.31:	Paraoksonaz-1 standart grafiği	86
Şekil 3.32:	Arilesteraz standart grafiği	86
Şekil 3.33:	Serum enzim aktivite düzeyleri grafiği	87
Şekil 3.34:	Doku paraoksonaz-1 aktivite düzeyleri grafiği	89
Şekil 3.35:	Doku arilesteraz aktivite düzeyleri grafiği	90

TABLoların LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1.1: Dünya genelinde erişkin obezitesi prevalansı	2
Tablo 1.2: Obezite sınıflandırma ölçütleri ve obezite tipleri	5
Tablo 1.3: Vücut kitle indeksi ve bel çevresine göre hastalık riski	6
Tablo 1.4: Doku ve organlardaki ghrelin ekspresyonlarının immunohistokimyasal keşifleri.....	17
Tablo 1.5: Esterazların (3.1); numara, alt grup ve substrat örnekleri	18
Tablo 1.6: Sıçan paraoksonaz-1 amino asit dağılımları	21
Tablo 2.1: Açile ghrelin RİA analizlerinde uygulanan işlem sırası	35
Tablo 3.1: Diyet öncesi ve sonrası sıçanların vücut kitle indeksi	43
Tablo 3.2: Biyokimyasal parametrelerin serum düzeyleri	45
Tablo 3.3: Serum ghrelin düzeyleri	46
Tablo 3.4: Gastrointestinal sistem doku açile ghrelin düzeyleri	48
Tablo 3.5: Gastrointestinal sistem doku desaçile ghrelin düzeyleri	49
Tablo 3.6: Gastrointestinal sistem doku ghrelin ekspresyonları	51
Tablo 3.7: Ürogenital sistem doku açile ghrelin düzeyleri	54
Tablo 3.8: Ürogenital sistem doku desaçile ghrelin düzeyleri.....	55
Tablo 3.9: Ürogenital sistem doku ghrelin ekspresyonları	56
Tablo 3.10: Duyu organları doku açile ghrelin düzeyleri	58
Tablo 3.11: Duyu organları doku desaçile ghrelin düzeyleri	59
Tablo 3.12: Duyu organları doku ghrelin ekspresyonları	60
Tablo 3.13: Solunum sistemi doku açile ghrelin düzeyleri	62
Tablo 3.14: Solunum sistemi doku desaçile ghrelin düzeyleri	63

Tablo 3.15:	Solunum sistemi doku ghrelin ekspresyonları	64
Tablo 3.16:	İmmün sistem doku açile ghrelin düzeyleri	66
Tablo 3.17:	İmmün sistem doku desaçile ghrelin düzeyleri	67
Tablo 3.18:	İmmün sistem doku ghrelin ekspresyonları.....	68
Tablo 3.19:	İskelet kas sistemi doku açile ghrelin düzeyleri	70
Tablo 3.20:	İskelet kas sistemi doku desaçile ghrelin düzeyleri	71
Tablo 3.21:	İskelet kas sistemi doku ghrelin ekspresyonları	72
Tablo 3.22:	Kardiyovasküler sistem doku açile ghrelin düzeyleri.....	74
Tablo 3.23:	Kardiyovasküler sistem doku desaçile ghrelin düzeyleri	75
Tablo 3.24:	Kardiyovasküler sistem doku ghrelin ekspresyonları	76
Tablo 3.25:	Sinir sistemi doku açile ghrelin düzeyleri	78
Tablo 3.26:	Sinir sistemi doku desaçile ghrelin düzeyleri	79
Tablo 3.27:	Sinir sistemi doku ghrelin ekspresyonları	80
Tablo 3.28:	Adipoz doku açile ghrelin düzeyleri	82
Tablo 3.29:	Adipoz doku desaçile ghrelin düzeyleri	83
Tablo 3.30:	Adipoz doku ghrelin ekspresyonları	84
Tablo 3.31:	Serum enzim aktivite düzeyleri	87
Tablo 3.32:	Doku paraoksonaz-1aktivite düzeyleri	88
Tablo 3.33:	Doku arilesteraz aktivite düzeyleri.....	90
Tablo 3.34:	Kontrol grubu sıçanlarda, vücut kitle indeksleri korelasyonları	93
Tablo 3.35:	Kontrol grubu sıçanlarda, bazal VKİ korelasyonları	94
Tablo 3.36:	Kontrol grubu sıçanlarda, 12. hafta VKİ korelasyonları	95
Tablo 3.37:	Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda, vücut kitle indeksleri korelasyonları	96

Tablo 3.38:	Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda, bazal VKİ korelasyonları	97
Tablo 3.39:	Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda, 12. hafta VKİ korelasyonları	98
Tablo 3.40:	Kontrol grubu sıçanlarda, glukoz korelasyonları	99
Tablo 3.41:	Kontrol grubu sıçanlarda, alanin aminotransferaz korelasyonları.....	100
Tablo 3.42:	Kontrol grubu sıçanlarda, aspartat aminotransferaz korelasyonları	101
Tablo 3.43:	Kontrol grubu sıçanlarda, gamma glutamiltransferaz korelasyonları	102
Tablo 3.44:	Kontrol grubu sıçanlarda, total kolesterol korelasyonları	103
Tablo 3.45:	Kontrol grubu sıçanlarda, trigliserid korelasyonları	104
Tablo 3.46:	Kontrol grubu sıçanlarda, HDL kolesterol korelasyonları	105
Tablo 3.47:	Kontrol grubu sıçanlarda, LDL kolesterol korelasyonları	106
Tablo 3.48:	Kontrol grubu sıçanlarda, total protein korelasyonları	107
Tablo 3.49:	Kontrol grubu sıçanlarda, albümin korelasyonları	108
Tablo 3.50:	Kontrol grubu sıçanlarda, kalsiyum korelasyonları	109
Tablo 3.51:	Kontrol grubu sıçanlarda, demir korelasyonları	110
Tablo 3.52:	Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda, glukoz korelasyonları	111
Tablo 3.53:	Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda, alanin aminotransferaz korelasyonları	112
Tablo 3.54:	Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda, aspartat aminotransferaz korelasyonları.....	113
Tablo 3.55:	Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda, gamma glutamiltransferaz korelasyonları	114
Tablo 3.56:	Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda, total kolesterol korelasyonları	115
Tablo 3.57:	Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda, trigliserid korelasyonları	116
Tablo 3.58:	Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda, HDL kolesterol korelasyonları	117
Tablo 3.59:	Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda, LDL kolesterol korelasyonları	118
Tablo 3.60:	Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda, total protein korelasyonları	119

Tablo 3.61:	Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda, albümin korelasyonları	120
Tablo 3.62:	Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda, kalsiyum korelasyonları	121
Tablo 3.63:	Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda, demir korelasyonları	122
Tablo 3.64:	Kontrol grubu sıçanlarda, serum açile ghrelin korelasyonları	123
Tablo 3.65:	Kontrol grubu sıçanlarda, serum desaçile ghrelin korelasyonları	124
Tablo 3.66:	Kontrol grubu sıçanlarda, serum total ghrelin korelasyonları	125
Tablo 3.67:	Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda, serum açile ghrelin korelasyonları	126
Tablo 3.68:	Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda, serum desaçile ghrelin korelasyonları	127
Tablo 3.69:	Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda, serum total ghrelin korelasyonları	128
Tablo 3.70:	Kontrol grubu sıçanlarda, paraoksonaz-1 korelasyonları	129
Tablo 3.71:	Kontrol grubu sıçanlarda, arilesteraz ghrelin korelasyonları.....	130
Tablo 3.72:	Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda, paraoksonaz-1 korelasyonları	131
Tablo 3.73:	Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda, arilesteraz ghrelin korelasyonları	132

SİMGELER

♂	:	Erkek
♀	:	Dişi
% B/B ₀	:	Total bağlanma yüzdesi
% RB	:	Radyoaktif işaretli bağlanma yüzdesi
% w/v	:	Hacimce yüzde
[Ca ⁺⁺]	:	Kalsiyum +2 iyonu konsantrasyonu
µ mol	:	Mikromol (µM)
µg/dl	:	Mikrogram/desilitre
µl	:	Mikrolitre
µl/ml	:	Mikrolitre/mililitre
µm	:	Mikrometre
¹²⁵ I	:	İyot-125
¹²⁵ I-ghrelin	:	İyot-125 işaretli ghrelin
A	:	absorbans
B ₀ 1	:	Total bağlanma tüpü 1
B ₀ 2	:	Total bağlanma tüpü 2
C	:	Konsantrasyon
Ca ⁺²	:	Kalsiyum +2 iyonu
CaCl ₂	:	Kalsiyum klorür
c-fos	:	Fosfolipaz C
cm	:	Santimetre

Co^{+2}	:	Kobalt +2 iyonu
COOH	:	Karboksil grubu
Cu^{+2}	:	Bakır +2 iyonu
dk	:	Dakika
dla-1	:	Aktif ghrelin dilüent-1
dla-2	:	Aktif ghrelin dilüent-2
dla-3	:	Aktif ghrelin dilüent-3
dla-4	:	Aktif ghrelin dilüent-4
dla-5	:	Aktif ghrelin dilüent-5
dla-6	:	Aktif ghrelin dilüent-6
dla-7	:	Aktif ghrelin dilüent-7
dla-8	:	Aktif ghrelin dilüent-8
Ec	:	Ekstinksiyon katsayısı
g/cm^2	:	Gram/santimetrekare
H_2O	:	Su
H_2O_2	:	Hidrojen peroksit
HCl	:	Hidroklorik asit
IP_3	:	İnoзитol-trifosfat
k	:	k sabiti
kcal	:	Kilokalori
kDa	:	Kilo dalton
kg	:	Kilogram
kg/m^2	:	Kilogram/metrekare

L	:	Işık yolu
m	:	Metre
M	:	Molarite
mg	:	Miligram
mg/dL	:	Miligram/desilitre
Mg ⁺²	:	Magnezyum +2 iyonu
ml	:	Mililitre
mM	:	Milimol
Mn ⁺²	:	Mangan +2 iyonu
mol/l	:	Molarite
N	:	Normalite
NaCl	:	Sodyum klorür
NH ₂	:	Amino grubu
nm	:	Nanometre
Nm	:	Numune
NSB1	:	Spesifik olmayan bağlanma (None-Specific Binding 1)
NSB2	:	Spesifik olmayan bağlanma (None-Specific Binding 2)
°C	:	Santigrat derece
P=O	:	Fosfat oksijen çift bağı
pg/mg	:	Pikogram/miligram
pg/ml	:	Pikogram/mililitre
pH	:	Hidrojen iyonu konsantrasyonu eksi logaritması (Power of Hydrogen)
QC1	:	Kalite kontrol çözeltisi 1

QC2	:	Kalite kontrol çözeltisi 2
rpm	:	Dakikadaki devir sayısı (revolutions per minute)
Std.	:	Standart tüpü
TC1	:	Total hesap tüpü 1
TC2	:	Total hesap tüpü 2
Th	:	Toplam hacim
Tris-HCl	:	Tris hidroklorik asit
U/L	:	Ünite/litre
U/mg	:	Ünite/miligram
ΔA_{AE}	:	Arilesteraz absorbans farkı
ΔA_{PON1}	:	Paraoksonaz-1 absorbans farkı

KISALTMALAR

AAK	:	Antijen-antikor kompleksi
ABC	:	Streptavidin-biotin-peroksidaz kompleksi
ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
ACTH	:	Adenokortikotropik hormon
AE	:	Arilesteraz
AEC	:	3-amino-9-etil karbazol kromojen (<i>3-amino-9-ethyl carbazole chromogen</i>)
AgRP	:	Agouti-Related Peptid
Ala	:	Alanin
ALT	:	Alanin aminotransferaz
Apo A1	:	Apolipoprotein A1
Apo J	:	Apolipoprotein J (<i>Klustrein</i>)
ARC	:	Arkuat nükleus
Arg	:	Arjinin
AST	:	Aspartat aminotransferaz
cAMP	:	Siklik adenzin monofosfat
CART	:	Kokain ve amfetamin düzenleyici transkript
CCK	:	Kolesistokinin
CGRP	:	Kalsitonin Gen-Related Peptid
CRH	:	Kortikotropin salgılatıcı hormon
D	:	D hücresi
DİO	:	Diyetle indüklenmiş obez

DMN	:	Dorsomedial nükleus
DSÖ	:	Dünya sağlık örgütü (<i>World Health Organization: WHO</i>)
EC	:	Enterokromaffin hücresi
ECL	:	Enterokromaffin benzeri hücre
FSH	:	Folikül stimüle edici hormon
FÜBAP	:	Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
FÜDAM	:	Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi
GAH	:	Ghrelin
GGT	:	Gamma glutamiltransferaz
GH	:	Büyüme hormonu (Growth Hormone)
G-HH	:	Ghrelin
GHR	:	Ghrelin
GHRH	:	Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (<i>Growth Hormone-Releasing Hormon</i>)
GHRL	:	Ghrelin
GHRP-6	:	Büyüme hormonu salgılatıcı peptid-6 (<i>Growth Hormon Releasing Peptid-6</i>)
GHS	:	Büyüme hormonu salgılatıcı (Growth Hormone Secretory)
GHS-R	:	Ghrelin (<i>Growth Hormone Secretagogue-Receptor</i>)
GİS	:	Gastrointestinal sistem
Gln	:	Glutamin
GLP-1	:	Glukagon benzeri peptid 1 (Glucagon-Like Peptide-1)
GLP-2	:	Glukagon benzeri peptid 2 (Glucagon-Like Peptide-2)
Glu	:	Glutamat

Gly	:	Glisin
HDL	:	Yüksek yoğunluklu lipoprotein (<i>High-Density Lipoprotein</i>)
h-GHS	:	Ghrelin
His	:	Histidin
HPA	:	Hipotalamo-hipofiz adrenal aksı (<i>Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis</i>)
HPLC	:	Yüksek basınçlı gaz kromatografisi (<i>High-Performance Liquid Chromatography</i>)
İAAK	:	İşaretsiz Antijen-antikor kompleksi
İCV	:	İntraserebroventriküler
İHK	:	İmmunohistokimya
İL-1 β	:	İnterlökin-1 beta
İL-6	:	İnterlökin-6
KIU	:	Kallikrein inaktivatör ünite (<i>Kallikrein Inactivator Units</i>)
LCAT	:	Lesitin kolesterol açıl transferaz (<i>Lecithin:Cholesterol Acyltransferase</i>)
LDL	:	Düşük yoğunluklu lipoprotein (<i>Low-density lipoprotein</i>)
Leu	:	Lösin
LH	:	Lüteinize edici hormon (<i>Luteinizing hormone</i>)
Lys	:	Lizin
MCH	:	Melanin-Concentrating hormon
Md	:	Mide
Met	:	Metiyonin
Mw	:	Mikro dalga (<i>Microwave</i>)

NC-IUBMB	:	Uluslararası Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Birliği Adlandırma Komitesi (<i>Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology</i>)
NMU	:	Nöromedin U
NPY	:	Nöropeptid Y
PAF	:	Platelet aktive edici faktör (<i>Platelet Activating Factor</i>)
PAF-AH	:	Platelet aktive edici faktör-asetilhidrolaz (<i>Platelet Activating Factor-Acetylhydrolase</i>)
PBS	:	Fosfat tampon çözeltisi (<i>Phosphate Buffered Saline</i>)
Phe	:	Fenilalanin
PON	:	Paraoksonaz
PON/AE	:	Paraoksonaz/Arilesteraz
PON1	:	Paraoksonaz 1
PON2	:	Paraoksonaz 2
PON3	:	Paraoksonaz 3
PP	:	Pankreatik polipeptid (<i>Pancreatic Polypeptide</i>)
PRL	:	Prolaktin
Pro	:	Prolin
PVN	:	Paraventriküler nükleus
PYY	:	Poliipeptid YY (<i>peptide YY, peptide YY3-36: PYY₃₋₃₆</i>)
RIA	:	Radyoimmünoassay
RIAAK	:	Radyoaktif İşaretili Antijen-antikor kompleksi
SBAG	:	Sağlık Bilimleri Araştırma Grubu
SD	:	Standart sapma (<i>Standart Deviation</i>)

Ser	:	Serin
TBARS	:	Tiyobarbitürik asitle reaksiyona giren madde (<i>Thiobarbituric Acid-Reactive Substances</i>)
TNF- α	:	Tümör nekroz faktörü- α (<i>Tumour Necrosis Factor-Alpha</i>)
TSH	:	Tiroid stimüle edici hormon (<i>Thyroid Stimulating Hormone</i>)
TÜBİTAK	:	Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu
UV	:	Ultraviyole
VKİ	:	Vücut kitle indeksi
VHDL	:	Çok yüksek yoğunluklu lipoprotein (<i>Very High-Density Lipoprotein</i>)
VMN	:	Ventromedyal nükleus
α -MSH	:	Alfa Melanosit Stimüle Edici Hormon (<i>Alpha-Melanocyte-Stimulating Hormone</i>)

ÖZET
Doktora Tezi

**DIYETLE İNDÜKLENMİŞ OBEZ SIÇANLARDA GHRELİNİN ORGAN DAĞILIM
HARİTALARIYLA BİRLİKTE SERUM GHRELİN, PARAOKSONAZ VE
ARİLESTERAZ DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

İbrahim ŞAHİN

**Fırat Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı**

2009, Sayfa: 186

Bu çalışmada; dokulardaki ghrelin ekspresyonları, serum ve dokulardaki ghrelin düzeyleri, serum ve bazı dokulardaki PON1 ve AE seviyeleri ve bazı serum biyokimyasal parametre düzeyleri ile ilişkilerinin belirlenmesi için sıçanlarda diyetle indüklenmiş obezite oluşturulmuştur. Çalışmaya, 60 günlük 24 adet (12 erkek, 12 dişi) sıçan dahil edilerek başlandı. Sıçanlar cinsiyetlerine dikkat edilerek rastgele 4 gruba (n:6) ayrıldı. Diyetle indüklenmiş obezite (DİO) oluşturmak için DİO grubundaki sıçanlar kafeterya stili diyetle beslenirken, kontrol grubundaki sıçanlar standart sıçan yemiyle beslendiler. 12 hafta süren uyum ve diyet programları ile DİO oluşturulduktan sonra, bütün sıçanlar sakrifiye edildi. Sıçanların sistemleri ayrı ayrı fiske edilerek, ghrelin ekspresyonları immünohistokimyasal (İHK), doku ve serum ghrelin düzeyleri ise radyoimmünoassay (RİA) yöntemiyle belirlendi. Çalışılan doku ve serum PON1 ve AE düzeyleri, spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Serum biyokimyasal parametreleri ise otoanalizör ile tespit edildi.

Diyetle indüklenmiş obez sıçanların; bazal ve 12. hafta vücut kitle indeksleri ve tüm sistemlerin dokularının ghrelin ekspresyonları kontrol grubu ile kıyaslandığında; obeziteye bağlı olarak VKİ'leri artarken, ghrelin ekspresyonunun azaldığı belirlendi. İstisna olarak böbrek dokusunda ghrelin ekspresyonlarının arttığı gözlemlendi. RİA sonuçları da bu bulguları destekledi. Aynı zamanda ghrelinin eksprese olduğu bilinen dokulara ek olarak bazı yeni dokuların (dil, diş, kıl folikülü, lakrimal bez ve sperm kuyruğu) da ghrelin eksprese ettiği belirlendi. Doku ve serum PON1 ve AE düzeyleri de İHK bulgulara benzer bir trend sergiledi. DİO grubunda; glukoz, LDL-kolesterol ve total kolesterol düzeylerinin anlamlı bir şekilde arttığı, HDL-kolesterolün ise anlamlı şekilde azaldığı görüldü.

Anahtar kelimeler: Ghrelin, Diyetle indüklenmiş obezite, Paraoksonaz, Arilesteraz.

ABSTRACT
PhD Thesis

**THE INVESTIGATION OF GHRELIN ORGAN DISTRIBUTION MAPS AND SERUM
GHRELIN, PARAOXONASE AND ARYLESTERASE LEVELS IN THE DIET-
INDUCED OBESE RATS**

İbrahim ŞAHİN

**Firat University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology**

2009, Page: 186

In this study, obesity was induced in rats to determine ghrelin expressions by tissues, levels of ghrelin in the serum and tissues, as well as PON1 and AE levels and their correlations with levels of some serum biochemical parameters. 60-day-old 24 rats (12 male and 12 female) were included in the study. The rats were randomly allocated to 4 groups (n:6), in consideration of their sexes. In order to induce obesity by diet, the rats in Diet-Induced Obesity group (DIO) were fed on cafeteria-style diet, while the rats in the control group were fed on standard rat pellet. After DIO was formed with 12 weeks long adaptation and diet programs, all rats were sacrificed. When rats' tissues were separated according to the systems, their ghrelin expressions were determined by immunohistochemical (IHC) method, and tissue and serum ghrelin levels by radioimmunoassay (RIA) method. Tissue and serum PON1 and AE levels were measured by spectrophotometric method. Serum biochemical parameters were studied by an autoanalyzer.

When basal and 12. weeks BMI and ghrelin expressions by whole systems tissues of the rats with diet-induced obesity were compared to those of the control group, BMI were found to rise, while ghrelin expressions were found to drop in obesity. As an exception, ghrelin expression in the kidney tissue was observed to increase. These findings were confirmed by RIA results. In addition to tissues known to express ghrelin, some new tissues (tongue, teeth, hair follicle, lacrimal gland, and sperm tail) were found to express ghrelin, as well. Tissue and serum PON1 and AE levels exhibited a trend similar to IHC findings. Glucose, LDL-cholesterol and total cholesterol levels were observed to significantly increase and HDL-cholesterol was observed to significantly decrease in the DIO group.

Key words: Ghrelin, Diet-induced obesity, Paraoxonase, Arylesterase.

1. GİRİŞ

Çağımızda obezite ve şişmanlık, hem gelişmiş ülkelerde, hem de gelişmekte olan ülkelerde, insan sağlığını tehdit edecek düzeylere ulaşan önemli bir sağlık sorunudur. Dünya sağlık örgütünün (DSÖ: World Health Organization: WHO) 2005 yılında yayınladığı araştırmaya göre küresel olarak; 5 yaş altındaki en az 20 milyon çocuğun, 15 yaş ve üstü yaklaşık 1.6 milyar yetişkinin şişman olduğu ve bunlardan 400 milyon kişinin de obez olduğu bildirilmiştir. Dünyada obezite prevalansı son 30 yılda ikiye katlanmıştır ve prevalans kadınlarda, erkeklere göre daha yüksektir. DSÖ tarafından 2015'te aşırı kiloluların sayısının 2.3 milyara, obezlerin ise 700 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir [1]. Obezitenin dünyadaki yaygınlığı yaklaşık % 7 olarak kabul edilmektedir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin vücut kitle indekslerine (VKİ) göre obezite yaygınlığı Tablo 1.1 de verilmiştir [2]. Onat ve ark. [3], 2001'de yaptıkları bir çalışmada, ülkemizde erkeklerin % 25.2'sinin, kadınların ise % 44.2'sinin obez olduğunu belirtmiştir. Ülkemizdeki obezite prevalansına ait net veriler olmamakla birlikte, Türkiye Obezite Araştırma Derneği'nin 2000 ve 2005 yılları arasında 6 ilde yaptığı araştırmada, Türkiye nüfusunun yüzde 29.5'inin obez olduğu (erkekler % 21.8, kadınlar % 34.5) rapor edilmektedir. Obezite artık çağımızda bir hastalık olarak kabul görmektedir. Bu nedenle obezite ve obeziteye bağlı problemler, ülkelerin sağlık harcamalarında büyük pay almaya başlamıştır [4].

1.1. Obezite

Obezite, vücut ağırlığı ile vücut uzunluğu arasındaki dengenin ağırlık lehine bozulması ile ortaya çıkmaktadır. Bu dengenin bozulmasında; genetik faktörler, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktiviteler ile bireyin fizyolojik ve psikolojik durumunun etkilediği hormon düzeyleri belirleyici olmaktadır. Doyma hissinin azalmasının katkısıyla da, pozitif enerji dengesinin sürekli bir şekilde artması obeziteye yol açmaktadır. Obezite, yağ dokuda anormal düzeydeki artış olarak da tanımlanabilir. Sağlıklı bireylerde total vücut ağırlığındaki yağ doku oranı, erkeklerde % 25, kadınlarda % 35 olarak kabul edilmektedir [5]. Yağ doku oranı bu sınırları aştığında obezite şekillenmiş olur. Dolayısıyla obezitenin şekillenmesi vücudun içerdiği yağ doku oranına bağlıdır. Vücutta gerçekleşen metabolik faaliyetler esnasında yağ dokusunun normal sınırları aşması, bazı özel sebeplere bağlıdır ve obezitenin gelişiminde pek çok faktör rol oynamaktadır. Etiyopatolojisi oldukça karmaşık olan obezitenin gelişmesinde etkili olan faktörleri şu başlıklar altında toplayabiliriz;

Tablo 1.1: Dünya genelinde erişkin obezitesi prevalansı.

GELİŞMİŞ ÜLKELER								
Ülke	Araştırma yılı	Yaş aralığı (yıl)	Ulusal fazla kilo prevalansı % BMI ≥ 25 kg/m ²			Ulusal obezite prevalansı % BMI ≥ 30 kg/m ²		
			Erkek	Bayan	Toplam	Erkek	Bayan	Toplam
Avustralya	2004-2005	18-100	58.30	40.00	49.00	17.80	15.10	16.40
Kanada	2003	18-100	56.90	39.60	48.20	15.90	13.90	14.90
Danimarka	2000	16-100	49.60	34.00	41.70	9.80	9.10	9.40
Almanya	2003	18-100	57.70	41.20	49.20	13.60	12.30	12.90
Japonya	2004	15-100	27.30	19.90	23.20	2.86*	3.30*	3.10*
Norveç	2002	15-100	37.80	25.50	31.50	6.40	5.90	6.10
Kore	2005	20-100	35.20	28.30	31.80	1.70**	3.00**	2.40**
Singapur	2004	18-69	35.00	29.90	32.50	6.40	7.30	6.90
İsviçre	2002	15-100	45.40	29.30	36.61	7.90	7.50	7.68
İngiltere	2002	15-84	66.30	56.60	61.00	22.30	23.00	22.70
ABD	2003-2004	20-100	70.80	61.80	66.30	31.10	33.20	32.20
GELİŞMEKTE OLAN ÜLKELER								
Ülke	Araştırma yılı	Yaş aralığı (yıl)	Ulusal fazla kilo prevalansı % BMI ≥ 25 kg/m ²			Ulusal obezite prevalansı % BMI ≥ 30 kg/m ²		
			Erkek	Bayan	Toplam	Erkek	Bayan	Toplam
Bahreyn	1998-1999	19-100	60.00	62.40	61.23	23.30	34.10	28.86
Brezilya	2002-2003	20-100	41.10	40.00	40.60	8.90	13.10	11.10
Şili	2003	17-100	62.20	57.70	59.70	19.00	25.00	21.90
Çin	2002	18-100	19.10	18.80	18.90	2.40	3.40	2.90
Macaristan	2003-2004	18-100	58.92	49.43	53.24	17.10	18.20	17.73
Hindistan	2005-2006	15-49	9.30	12.60	-	1.30	2.80	-
Endonezya	2001	15-100	8.40	17.80	13.40	1.10	3.60	2.40
Polonya	2001-2002	19-100	56.70	48.60	52.20	15.70	19.90	18.00
Suudi Arabistan	1995-2000	30-70	68.80	75.80	72.50	26.40	44.00	35.60
Güney Afrika	1998	15-100	29.09	56.20	45.06	11.10	33.20	24.00
Zimbabve	2005	25-100	18.30	43.30	37.30	3.90	19.40	15.70

* 2001 verileridir, 2004 verileri yoktur. ** 1998 verileridir, 2005 verileri yoktur.

- 1. Genetik Faktörler:** Vücudun endokrin sistem ve sinir sistemi tarafından kontrolü, genetik kontrol altındadır. Yağ dokusu hücre sayıları ve hücre büyüklükleri, yağ dokusunun vücuttaki lokalizasyonu genetik miras tarafından belirlenmektedir. Ayrıca vücudun oluşturacağı yağsız dokuların miktar ve oranları ile vücut enerji dengesi de yine kalıtımla belirlenmektedir. Dolayısıyla obez ebeveynlerin çocuklarının obez olma ihtimalleri % 80'lere yaklaşırken, sağlıklı ebeveynlere sahip çocuklarda bu oran % 10'ların altına düşmektedir [6].
- 2. Beslenme Alışkanlıkları:** Toplumların ve bireylerin beslenme ve diyet kültürleri obezitenin gelişiminde önemli bir faktördür. Vücudun ihtiyaçları dikkate alınmaksızın öğün sayılarındaki artışlar ve öğün aralarında ek kalorili besinlerin alınmasına yol açan öğün azalmaları obeziteye yol açmaktadır. Ayrıca öğünlerde basit karbohidrat ve yağ içeriği fazla gıdalarla alınan aşırı enerji, vücutta yağ doku birikimine yol açacaktır. Bunun yanında hızlı yemek yeme alışkanlığı, sigara kullanımı (sigarayı bıraktıktan sonra), aşırı alkol tüketimi ve diğer zararlı madde bağımlılıkları ile kullanılan çeşitli ilaçların obezitenin gelişiminde doğrudan ya da dolaylı olarak hızlandırıcı bir rol üstlendiği bilinmektedir. Zayıflamak amacıyla uygulanan hatalı diyet programlarında da vücut su kaybetmekte, diyet bırakıldığında ise su kaybına bağlı olarak verilen kilolar hızla geri alınmaktadır. Ayrıca bu diyet programlarının uygulama safhasında, bazal metabolizma hızının azalmasına bağlı olarak enerji harcanma hızı ve miktarı azalmakta ve sonuçta obezitenin oluşumu hızlanmaktadır.
- 3. Yaş:** Çocuklarda ilk yılda yağ hücreleri 2 kat artma gösterir, fakat bu obezite gelişiminde belirleyici değildir. 4-11 yaş grubu çocuklarda ve adolesanlarda gelişen obezitenin kalıcı olma ihtimali yüksektir [7]. Vücut yağ kitlesi, yaşla birlikte artmakta ve 60'lı yaşlarda pik yapmakta, daha sonraki yaşlarda ise azalmaktadır [8]. Yaşlılarda enerji alımı azalmasına rağmen, fiziki aktivitenin azalması ve bazal metabolizmanın yavaşlaması obeziteye yol açabilmektedir.
- 4. Cinsiyet:** Obezite her iki cinsten de görülmekle birlikte, genellikle kadınlarda oran daha yüksektir. Özellikle yetişkin dönemde kadınlarda obezitenin başlama ve kalıcı olma riski erkeklerden daha yüksektir.
- 5. Sosyoekonomik Faktörler:** Sosyoekonomik gelişme düzeyi ve obezite arasında ilişki konusunda uyumsuz veriler mevcuttur. Bazı çalışmalarda, sosyoekonomik düzeyi yüksek toplumlarda, obezite yaygınlığının yüksek olduğu bildirilirken, bazı çalışmalarda ise sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda yaygınlığın yüksek olduğu belirtilmektedir [9 - 11]. Fakat Çin ve Endonezya gibi dünya nüfusunun çok büyük bir kısmını oluşturan gelişmekte olan ülkelerde obezite görülme sıklığının Amerika Birleşik Devletleri (ABD)

gibi gelişmiş ülkelere oranla çok düşük olması, ekonomik ve teknolojik gelişim düzeyinin insanların yaşam standartlarındaki etkisine bağlanabilir (Tablo 1.1). Bu konuda yapılan bir metaanalizde, gelişmiş ülkelerde obezitenin orta sosyoekonomik düzey katmanında, gelişmemiş ve az gelişmiş ülkelere oranla daha azaldığı bildirilmiştir [10]. Türkiye’de ise obezite daha çok yüksek ve orta sosyoekonomik düzeydeki bireylerde görülmektedir [12].

6. **Psikojenik, Kültürel Faktörler ve Alışkanlıklar:** Obez ve non-obez bireylerde kişilik yapısı olarak farklılık göstermemesine karşın, depresyon ve stres aşırı yemek yeme davranışına neden olabilmektedir. Hızlı yemek yeme alışkanlığı obeziteye yol açabilmektedir. Gıda alımı esnasında tokluk hissi oluşmasına kadar geçen süre yaklaşık 10 dakikalık bir zaman dilimini almaktadır. Bu nedenle hızlı yemek yeme alışkanlığı, obezite gelişiminde önemli bir faktör olmaktadır. Yine bazı kültürlerde şişmanlık ve obezite zenginliğin bir sembolü olarak görülmüştür.
7. **Hormonal Nedenler:** Vücut ağırlığı ve enerji dengesinde rol alan pek çok hormonun keşfi, obezite araştırmalarında yol gösterici olmuştur. Obezite gelişiminde hipotalamustaki iştah merkezi önemli rol oynamaktadır. Ventromedial hipotalamusta tokluk, lateral hipotalamusta ise açlık sinyallerini alan merkez mevcuttur [13]. Obezitede enerji regülasyonunu düzenleyen peptitler, oreksijenik (iştahı arttıran) ve anoreksijenik (iştah kesen) peptitler olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır. Oreksijenik peptitleri; Ghrelin, Nöropeptid Y (NPY), *Agouti-Related Peptid* (AgRP), Endokannaobinoidler, Galanin, Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (*Growth Hormone-Releasing Hormon*: GHRH), *Melanin-Concentrating Hormon* (MCH) ve Opiad peptitler (beta endorfinler: *β-endorphines*) oluşturmaktadır. Anoreksijenik peptitleri; Obestatin, *α-Melanocyte-Stimulating Hormon* (α -MSH), Amilin, Kalsitonin (*Kalsitonin Gene-Related Peptid*: CGRP), Kolesistokinin (CCK), Kokain ve amfetamin ilişkili transkript (*Cocaine and Amphetamine-Regulated Transcript*: CART), Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), Glukagon, Glukagon benzeri peptitler 1 ve 2 (GLP-1, GLP-2), İnsülin, Leptin, Nöromedin U (NMU), Nörotensin, Oksintomodulin, Pankreatik polipeptit (PP), Polipeptit YY (PYY ve PYY₃₋₃₆), Ürokortin ve Nesfatin-1 oluşturmaktadır [14]. Morbid obezlerde kilo vermenin, serum leptin düzeylerini azaltmasına karşılık, ghrelin düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir [15].

1.1.1. Obezitenin Sınıflandırılması

Obezite, inceleme kriterlerine bağlı olarak farklı şekillerde sınıflandırılabilir. Çeşitli obezite sınıflandırma ölçütleri ve bunlara bağlı obezite tipleri bir araya getirilerek Tablo 1.2’de gösterilmiştir.

Tablo 1.2: Obezite sınıflandırma ölçütleri ve obezite tipleri.

ÖLÇÜT	OBEZİTE TİPİ		
Etiyoloji	Eksojen kaynaklı	Diyetle indüklenen	
	Endojen kaynaklı	Genetik faktörlere bağlı	
		Metabolik ve hormonal kaynaklı	Endokrin sebeplere bağlı
			İlaç kullanımına bağlı
Liposit Özellikleri	Hipertrofik		
	Hipersellüler		
VKİ (kg/m ²)	< 16	Ciddi düzeyde	Zayıf
	16 – 16.9	Orta düzeyde	
	17 – 18.49	Hafif düzeyde	
	18.5 – 24.9	Normal	
	25 – 29.9	Fazla kilolu	
	30 – 34.9	Obez I	
	35 – 39.9	Obez II	
	≥ 40	Obez III (Morbid: Aşırı obez)	
Yağ Doku Lokalizasyonu	Ovoid		
	Android		
	Visseral		
	Jinoid		
Yaş	Çocuklukta ortaya çıkan		
	Erişkinlikte ortaya çıkan		
	Yaşlılıkta ortaya çıkan		

VKİ: vücut kitle indeksi.

1.1.2. Obezitenin Oluşturduğu Riskler

Obezlerde yağ dokunun vücutta yoğunlaştığı bölge, sağlık açısından çok önemlidir. Vücudun üst kısmında özellikle bel çevresindeki yağ doku yoğunlaşmasının (Android tip), vücudun alt kısmındaki özellikle kalça ve bacaklardaki yağ doku yoğunlaşmasına (Jinoid tip) oranla daha fazla olması durumunda, komplikasyonların gelişme riski daha yüksek olmaktadır. Bu nedenle günümüzde obezite tespitinde, VKİ ile birlikte bel çevresinin ölçümü de kullanılmaktadır. İnsanlarda VKİ ile orantılı olarak bel çevresinin artışı; diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalıkları, insülin direnci sendromları, dejeneratif artrit, safra kesesi hastalığı, çeşitli kanser türleri (endometrium, meme, prostat ve kolon) gibi hastalıkların insidansını arttırmaktadır. Hastalık oluşturma riski normal kilolu bireylerde bel ve kalça çevresi ölçülerine bağlı olarak değişmektedir. Bu risk faktörlerinin cinsiyete bağlı olarak değişimi Tablo 1.3’de ilgili literatürden uyarlanarak hazırlanmıştır [16].

Tablo 1.3: Vücut kitle indeksi ve bel çevresine göre hastalık riski.

VKİ DEĞERİ		RİSK FAKTÖRLERİNİN ARTIŞ ORANI	
Obezite Sınıfı	VKİ (kg/m ²)	Erkek: bel çevresi ≤ 102 cm Bayan: bel çevresi ≤ 88 cm	Erkek: bel çevresi > 102 cm Bayan: bel çevresi > 88 cm
Zayıf	< 18.5	–	–
Normal	18.5 – 24.9	–	–
Fazla kilolu	25 – 29.9	Artış	Yüksek
Obez I	30 – 34.9	Yüksek	Çok yüksek
Obez II	35 – 39.9	Çok yüksek	Çok yüksek
Obez III	≥ 40	Aşırı yüksek	Aşırı yüksek

VKİ: vücut kitle indeksi.

1.1.3. Sağlık Harcamalarında Obezitenin Yeri

Bireylerin yaşam sürelerinin kısalmasına ve hayat standartlarının bozulmasına yol açan obezite ve ilgili hastalıkların tedavisi, insanların ve ülkelerin ekonomilerini de olumsuz yönde etkilemektedir. Bireylerin genel sağlık durumlarını ve hayat standardını hem fiziksel hem de psikolojik anlamda negatif yönde etkileyen obezitenin de erken tespiti bu açıdan son derece önemlidir. Obezitenin erken yaşlarda teşhis ve tedavisi, hem bireylerin hem de toplumların

genel sağlık durumlarının iyileştirilmesine ve sağlık harcamalarının da azalmasına da katkı yapacaktır. Ayrıca obezitenin prevalansındaki artışın genetik faktörlere bağlı olmayıp fizyolojik şartlarla ilişkilendirilmiş olması, hastalığın teşhis ve tedavisinde yol gösterici olmaktadır.

Ekonomik, bilimsel ve teknolojik gelişim düzeylerine paralel olarak; beslenme, çalışma ve spor yapma alışkanlıkları değişen bireylerin oluşturduğu gelişmiş ölkelerde obezite, gelişmemiş ve gelişmekte olan ölkelerdekilere göre daha yüksek bir morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. ABD’de 1995 yılı için obezitenin yıllık maliyeti 99.2 milyar dolar (51.6 milyar dolar direkt maliyet; koruyucu, tanı ve tedavi giderleri, 47.6 milyar dolar dolaylı maaliyet; morbidite ve mortaliteyle ilgili üretkenlik ve gelir kayıpları) olarak belirlenmiştir. 1998’de ise ABD’de işverene maliyetin 2.4 milyar dolar olduğu hesaplanmıştır. 2007’de İngiltere’de obezite ve şişmanlığa bağlı hastalıklar 4.2 milyar avro harcama yapılmasına yol açmıştır. Bu rakamın 2015’te 6.3 milyar avroya ulaşacağını tahmin edilmesi, durumun ciddiyetini ortaya koymaktadır. 2008’de Finlandiya (338 gözlem) ve ölkemizde (611 gözlem) karşılaştırmalı olarak yapılan bir çalışmada, 10-12 yaşı grubunda obezite ve dişı problemi oranlarının sırasıyla Türkiye’de % 28-84, Finlandiya’da % 20-33 olduğu belirlenmiştir. Dolayısıyla dünya sağlık kuruluşları tarafından bu hastalığın tedavisi için çok büyük harcamalar yapılmaktadır. Obezite sebebiyle ayrılan fonlar sigara bağımlılarının tedavileri için ayrılan miktara ulaşmaktadır [17].

1.2. Ghrelin

Ghrelin 19-28 amino asitten oluşan, lipopeptid yapısında bir hormondur. Kojima ve arkadaşları tarafından 1999’da ilk kez sıçan midesinin fundus ve pilor bölgelerindeki X/A hücrelerinde (ghrelin hücreleri) keşfedilmiştir [18]. İnsanlarda ise ghrelin sentezi ilk kez mide P/D1 hücrelerinde gösterilmiştir [19]. Kojima ve ark. “Ghrelin” sözcüğünü, Hint-Avrupa dilleri ailesinde gelişim anlamına gelen grow kelimesinin kökü olan “ghre” ve büyüme hormonu (growth hormone: GH) salgılama anlamına gelen “relın” sözcükleri birleştirilerek türetmişlerdir. Fakat hormonun kısaltılmasında henüz bir ortak terminoloji oluşturulamamış olup, literatürde değişik şekillerde (GHR, G-HH, GHRL, GHS-R, h-GHS, Ghr, GAH) kullanılmaktadır [20 – 24].

1.2.1. Tarihçesi

Midede, içlerinde bazı granüller taşıyan X/A benzeri hücreler John C. Davis tarafından 1954’te keşfedildi [15]. Daha sonra Bowers ve ark. “*tirozin-D-triptofan-glisin-fenilalanin-*

methionin-NH₂” yapısında sentetik bir peptit analogu buldular. Doğrudan hipofizi etkileyen bu met-enkefalin opiyatı, büyüme hormonu salgılanmasına sebep olduğu için *Growth Hormone Secretary* (GHS: büyüme hormonu salgılatıcı) olarak adlandırıldı [25]. Hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmalarla biyoaktif olduğu gösterilen hekzaeptid yapısındaki *Growth Hormon Releasing Peptid-6* (GHRP-6) ise 1984’te sentezlendi [26].

Peptit yapısında olmayan GHS; L-692, 492 Smith ve ark. tarafından 1993’te sentezlendi [27]. L-692, 492 ve L-163, 191 oral ya da farklı bir yolla alındığında büyüme hormonu salınımını arttırdığı için kliniklerde geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Başlangıçta GHS’lerin büyüme hormonu salınımına etkilerinin farklı bir mekanizmayla katkıda bulunduğu düşünülse de, GHS’ler ve *Growth Hormon Releasing Hormone* (GHRH) ile uyarılan hipofiz bezinin büyüme hormonu salgılanmasını benzer şekilde arttırdığı tespit edilmiştir. 1996’da Howard ve ark. tarafından GHSR klonlanmıştır. GHSR klonlamasında GHS’lerin fosfolipaz C’yi (c-fos) aktive etmesi sonucu inozitol-trifosfat (IP₃) ve kalsiyum iyonu (Ca⁺²) düzeylerindeki artıştan faydalanılmıştır [28].

Yeni cihazlar ve tekniklerin geliştirilmesiyle de daha hassas ölçümlerin yapılabildiği 1999 yılının sonlarında, aslında 1954 yılında Davis tarafından keşfedilen X/A hücrelerindeki granüllerin ghrelin olduğu anlaşıldı [18].

1.2.2. Yapısı

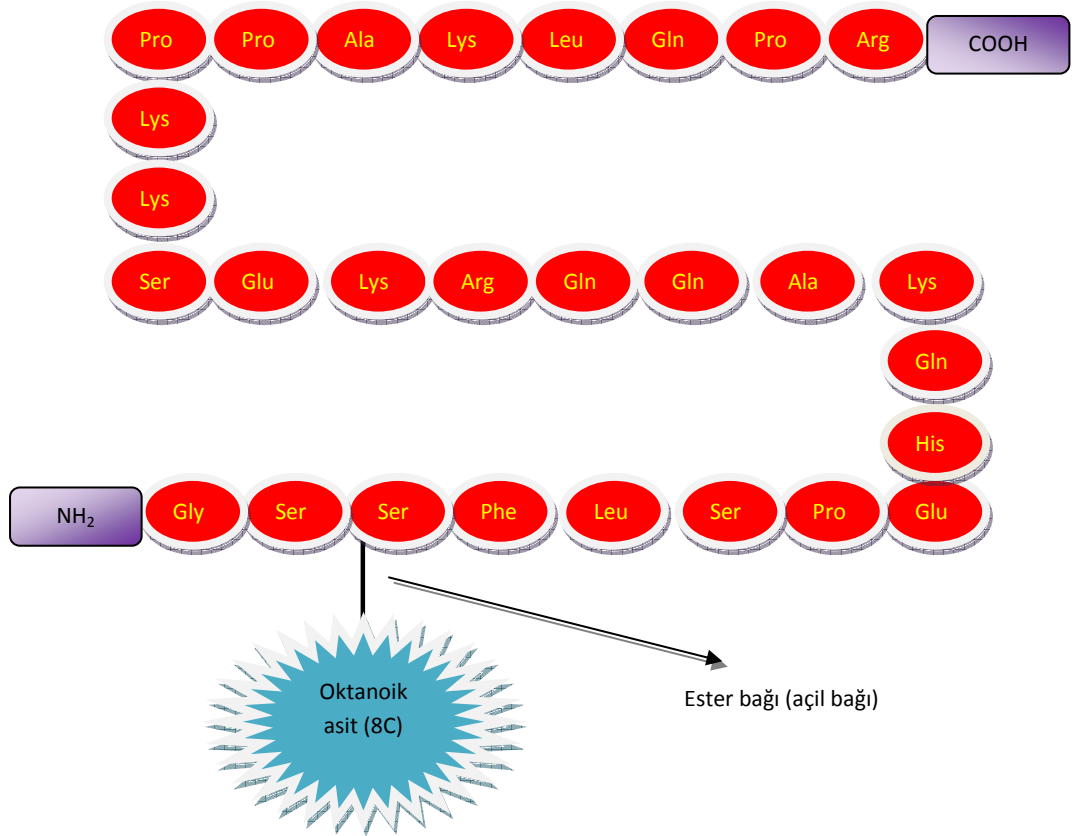
Sıçan ghrelini 28 amino asitlik bir peptit olup, N-terminal ucunda üçüncü amino aside (serin) bağlı oktanil grubu adı verilen bir yağ asidi içerir (Şekil 1.1). Hormon oktanil grubu olmadan fonksiyon yapamamaktadır. Ghrelin, oktanil grubu varlığına göre, açile ghrelin (oktanilli: biyoaktif) ve desaçile ghrelin (oktanilsiz: inaktif) olmak üzere iki şekilde bulunur. Bu iki form, hem plazmada, hem de dokularda mevcuttur [29].

Yakın zamanlarda bu majör ghrelin formlarına ek olarak 2 farklı ghrelin daha bulunmuştur. Bunlar: oktanoik asit yerine 10 karbonlu doymuş dekanioik asid bağlı ghrelin ile 10 karbonlu doymamış yağ asidi taşıyan ghrelin formudur. Bu 8 ve 10 karbonlu yağ asidlerinin, asıl peptitten ayrılması ile desaçile ghrelin oluşmaktadır [30].

1.2.3. Etkileri

1.2.3.1. Büyüme Hormonu (*Growth hormone*: GH) Salınımı Üzerine Etkileri

Ghrelinin başlıca etkileri büyüme hormonu (*Growth hormone*: GH) salınımı üzerinden olmaktadır ve bu hormonla yakın bir ilişki içerisinde. Hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmalarda ghrelinin büyüme hormonu salgılatıcı etkileri gösterilmiştir [31]. Ghrelin, GHRH salınımını artırırken, somatostatin salınımını azaltmaktadır. Ghrelin ve GHRH'ın birlikte verilmesi, GH salınımı üzerine sinerjistik etkileşim gösterir, fakat GHRH ile ghrelinin desaçile formu (heksarelin) birlikte verildiğinde, böyle bir etki oluşmaz [32]. Günümüzde büyüme hormonu eksikliği tanısında ghrelin; insülin tolerans testi, GHRH testi ve arjinin testleri yanında kullanılmaya başlanmıştır. Ghrelinin GH'yi uyarıcı etkisi bu testlerden daha yüksektir.



Şekil 1.1: Sığan ghrelinin yapısı. NH₂ ucundan 3. sırasındaki amino asite (serin) 8 karbonlu bir yağ asidinin (oktanil grubu) bağlanmasıyla biyoaktif ghrelin (açile ghrelin) oluşur.

GHS'nin *in vivo* etkisi, *in vitro* etkisinden daha güçlüdür ve GHS ile GHRH'nin birlikte kullanılması GH salınımına yol açar. GH salınımı 2 şekilde olmaktadır. İlkinde; ghrelin veya

GHS hipofiz membranında bulunan büyüme hormonu salgılatıcı reseptörü (GHS-R) aracılığıyla hipofiz içine girer ve c-fos'u aktive ederek hücre içi kalsiyum iyonu yoğunluğunu $[Ca^{++}]$ yükseltir ve GH salınımını uyarır [33]. Diğer salınım şeklinde ise; GHRH'nin hipofiz içine GHRH-R vasıtasıyla girmesiyle hücre içi siklik adenosin mono fosfat (cAMP) seviyesi artmakta ve böylece GH salınımı uyarılmaktadır.

1.2.3.2. Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkileri

Ghrelinin insanlarda intravenöz uygulanması akut olarak insulin salınımını inhibe etmektedir [34]. Ghrelin, GH salınımını arttırması yoluyla dolaşımdaki glukoz düzeyini yükselterek insulin direncini artırır ve glukoneogenezi uyarır [35]. Hayvan çalışmalarında intraserebroventriküler (İCV) ghrelin uygulamalarının, pankreasın beta hücrelerinde serbest kalsiyumu arttırarak insülin salınımına neden olduğu gösterilmiştir [36]. İnsanlarda ise kilo artışının egzersiz esnasında ve sonrasında plazma ghrelin konsantrasyonlarını düşürdüğü, düşük plazma ghrelin konsantrasyonlarının egzersizden 100 dakika sonra ölçülen açlık hissiyle ilgili olmadığı, besin alımına bağlı olduğu bildirilmiştir [37].

1.2.3.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Kalp ve aort hücrelerinde hem ghrelinin hem de mRNA'sının bulunduğu Gnanapavan ve ark. [38] tarafından, vasodilatör etkiye sahip olduğu Okumura ve ark. [39] tarafından gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda intravenöz ghrelin enjeksiyonlarının, kardiyak indeksi ve hacmi arttırdığı ve kan basıncını azalttığı bildirilmiştir [40]. Ghrelin'in kalp performansını artırması, vazodilatasyon ve sempatik aktivasyonu azaltıcı etkileri yanında miyositlerde apoptozisi engelleyici etkisi de vardır [41]. İyon-ghrelin bağı kardiyovasküler sistemde aort, kılcal damarlar ve toplardamarlarda bulunmakta ve ghrelinin vazodilatasyon etkisini yapmasını sağlamaktadır [42]. Ayrıca ghrelin, arterlerdeki endotelin-1 (ET-1)'in damar daraltıcı etkisini ortadan kaldırmaktadır [43]. Kronik kalp hastalarında, GHS ve ghrelinin akut uygulaması ile sol ventrikül disfonksiyonunda yükselme olmuştur [44]. Miyokard infarktüsü oluşturulan sıçanlarda desaçile ghrelinin kardiyak fonksiyonlar ve periferel direnç üzerine etkileri GH etkilerine benzerdir [45]. Deneysel havyan çalışmalarında, *nucleus solitarius*'a ghrelin uygulanmasının kardiyovasküler sistem üzerindeki sempatik aktiviteyi baskılayarak, arteriyel kan basıncı ve kalp atım hızını düşürdüğü gösterilmiştir. Yine ghrelinin İCV enjeksiyonu da bradikardi ve dolayısıyla kan basıncında düşmeye neden olmaktadır [44, 46].

1.2.3.4. Kemik ve Kas Dokusu Üzerine Etkileri

Kemikler üzerine GHS'nin olumlu etkileri gösterilmiştir. Bu etkinin GHS'nin direkt etkisi ile mi, yoksa GH salınımı sonucu sekonder olarak mı geliştiği konusu henüz aydınlatılamamıştır. Heksarelinin normal ve osteopenik gonadektomili olgun erkek sıçanlarda, kemik mineral dansitesini koruduğu gösterilmiştir. Heksarelinin kemik kaybını engelleyici etkisi, en azından kısmen, büyüme hormonu salınımına yol açmasına atfedilmektedir [47]. Gastrektomi sonrası gelişen kemik kaybı, gastrik mukoza hücrelerindeki P/D1 ghrelin hücrelerinin de içinde bulunduğu endokrin hücrelerin kaybıyla açıklanabilir. Çünkü ghrelin, osteoblastların proliferasyon ve farklılaşmasını stimüle etmektedir. 12 hafta boyunca dişi sıçanlara GHRP-6 veya peptit analogu olan ipamorelin verilmesi sonrası *in vivo* kemik mineralizasyonunun arttığı gösterilmiştir [48].

1.2.3.5. Otonomik Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Ghrelin sempatik aktiviteyi inhibe ederek vazodilatasyon ve kan basıncını düşürmektedir [49]. İCV ghrelin enjeksiyonu, *nucleus solitarius* ve vagus sinirinin dorsomotor nükleusunda c-fos ekspresyonuna neden olarak kan basıncı ve otonom sinir sisteminin fonksiyonlarını düzenler. Ghrelinin üçüncü ventriküle İCV enjeksiyonu, kahverengi yağ dokusu sempatik aktivitesini ve kahverengi yağ dokusu termogenezisini azaltmaktadır [50]. Bunun yanında ghrelinin gastrointestinal parasempatik aktiviteyi hızlandırıcı, vagal deşarj üzerinde de durdurucu etki yaptığı bulunmuştur [50, 51].

1.2.3.6. Vagus Siniri Üzerine Etkileri

Ghrelin etkilerinin anlaşılmasında *nervus vagus*'un merkezi rol oynadığı görülmektedir. Abdominal vagal afferentler, temel olarak dorsal beyin sapının *nucleus tractus solitarius*'unda sonlanmaktadır. Bilgi buradan otonomik motor nükleuslara ve hipotalamus, amygdala ve korteks gibi beynin daha üst bölgelerine dağılır. Ghrelin reseptörlerinin vagal afferent nöronlarında sentezlendiği ve afferent uçlara gönderildiği kanıtlanmıştır [52]. Vagal afferentin bloke edilmesi, periferel ghrelinin meydana getirdiği iştah hissini durdurmakta, NPY nöronlarının aktivasyonu ile indüklenen GH salınımı da vagotomi ile inhibe edilmektedir [53]. Ghrelin spontan vagal afferent uyarıların frekansını düşürürken, bombesin ve kolesistokinin gibi anoreksijenik peptidlerin aktivitesini arttırmaktadır [54]. Ghrelinin vagal sinir aktivitesi ve

beslenme üzerine olan etkileri zıt olduğu için, vagal iletimin oreksijenik aktivitesini inhibe etmektedir [55].

1.2.3.7. Antiinflamatuvar Etkileri

İmmün sistem, lökositler tarafından salınan inflamatuvar sitokinler aracılığıyla iştahsızlığa bağlı zayıflık sendromu (*anorexia-cacexsia*) üzerinde etkili olmaktadır [56]. Ghrelinin hücre yüzey reseptörü aracılığıyla, interlökin-1 beta (İL-1 β), interlökin-6 (İL-6) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ve ekspresyonları üzerinde hem spesifik hem de inhibitor etkileri olduğu gösterilmiştir [57]. Ghrelin, metabolik aksı immün sisteme bağlayan aks üzerinde, anahtar bir rol oynamaktadır. Mevcut bilgiler ghrelin ve GHS-R antagonistlerinin hastalık ilişkili-kaşeksi tedavisinde potansiyel rolü olabileceğini düşündürmektedir. *Multipl skleroz* modeli olarak deneysel otoimmün ensefelomiyelitis geliştirilen C57BL/6 faresinde, eksojen ghrelin uygulamasının omurilik ve mikroglia hücre sıvılarında; TNF- α , İL-1 β ve İL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin mRNA düzeylerini azalttığı bulunmuştur [58].

1.2.3.8. Diğer Endokrin Etkileri

İn vitro deneylerde pituitarize ve anesteziye hayvanlarda ghrelin ve GHS, GH salgısını artırırken, hipofizden salınan, adenokortikotropik hormon (ACTH), prolaktin (PRL), folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinleştirici hormon (LH) ve tiroid stimüle edici hormon (TSH) üzerinde bir etki yapmadığı gösterilmiştir. Fakat bilinci açık hayvanlar ve insanlarda ghrelin ya da GHS enjeksiyonu ile ACTH, prolaktin ve kortizol düzeylerinde önemli artışlar gösterilmiştir [59, 60]. Ghrelin uygulaması iştahı, GH, ACTH ve kortizol salınımlarını stimüle etmektedir [33]. Ghrelin, hipotalamo-hipofiz-adrenal aksı (HPA) da stimüle etmektedir. GHS ve ghrelin primer olarak insan HPA'sındaki arjinin-vazopressini direkt uyarak hipofiz hücrelerinden ACTH salınımını etkiler. HPA'nın stimülasyonu uzun süreli GHS tedavisi esnasında zayıflamaktadır [61]. Çocuklukta GH veya GHRH reseptör mutant bireylerde GHS ve ghrelin, ACTH salınımı üzerine, normal bireylere göre daha güçlü uyarıcı etki yapmaktadır [62].

1.2.3.9. Obezite Üzerine Etkileri

Obezlerde ghrelin seviyesi, zayıf bireylere göre daha düşüktür [63, 64]. Deney hayvanlarıyla yapılan araştırmalar da bu bulguyu desteklemektedir [65]. Kilo kaybı ile dolaşımdaki ghrelin düzeyleri artmaktadır. Literatürdeki mevcut bilgiler, ghrelinin seviyelerindeki vücut ağırlığına bağlı değişimin muhtemelen insülin aracılığı ile olduğunu, yağ kitlesi ve yağ dağılımına bağlı olmadığını düşündürmektedir [66]. Yiyecek alımından sonra ghrelin düzeylerinin düşmesi, obez bireylerde, sağlıklı kontrollere göre daha az olmaktadır. Obezlerde bu durum zaten preprandial bazal değerlerin düşük olmasına bağlıdır [67]. Obezlerde ghrelin seviyelerinin düşük bulunması, leptin ve insülin salınımlarına bağlı olarak artan pozitif enerji dengesine adaptasyonun bir sonucu olduğunu düşündürmektedir. Obezlerde ghrelin düzeylerindeki azalma, insülin sekresyonlarındaki artış ile eşzamanlı olarak gerçekleşmektedir. Ancak diyetle kilo kaybı sağlanan insanlarda, dolaşımdaki ghrelin seviyelerinde yükselme olduğu gösterilmiştir [67]. Muhtemelen ghrelinin vücut ağırlığıyla ilişkisi insülin üzerinden düzenlenmekte; vücuttaki yağ miktarı veya yağ dağılımından etkilenmemektedir [66].

1.2.3.10. Beslenme Üzerine Etkileri

Sıçanlarda GHS'lerin yiyecek alımı üzerine pozitif etkileri olduğu yakın zamanlarda gösterilmiştir [68]. Bu etki genellikle GH üzerinden olmakla birlikte, bazı analogları ise GH salınımından bağımsız olarak etki göstermektedir [69, 70]. Görsel analog skalaları kullanılarak yapılan insan çalışmalarında, akut GHS'lerin açlık hissi üzerine etkileri net olarak gözlenememiştir [33]. Beynin 3. ventrikülüne İCV ghrelin enjeksiyonu veya arkuat nükleusa (ARC) direkt ghrelin enjeksiyonu, yiyecek alımını arttırmıştır. Ghrelin uygulama öncesi, ghrelin antikoru verilmesinin gıda alımında bir artışa yol açmadığı gösterilmiştir. Ayrıca ARC, paraventriküler nükleus (PVN), dorsomedial nükleus (DMN), lateral hipotalamus ve beyin sapının iki bölümüne, *tractus solitarius* nükleusuna İCV olarak ghrelinin enjeksiyonu c-fos ekspresyonunda artışa neden olmuştur. Bununla birlikte ARC kan-beyin bariyerinin dışında lokalize olduğu için, periferik GHS veya ghrelin uygulamaları ile c-fos ekspresyonunda düşme gözlenmektedir. Yukarıda ifade edilen bulgulara dayanarak iştahın 3-yolla uyarıldığı öne sürülmektedir:

1. Ghrelin midede sentezlenerek kan dolaşımı ile ARC'ye ve kan-beyin bariyerini aktif transport ile geçerek beynin diğer bölümlerine ulaşır ve iştahı etkiler [26, 45].

2. Periferal olarak sentezlenen ghrelin, vagal afferent sinir uçlarını uyarır böylece GHS-R ekspresyonuna neden olur ve vagal bağlantısı olan nükleus solitarius yoluyla hipotalamusu uyarır [45].
3. Ghrelin hipotalamusta lokal olarak sentezlenir ve direkt olarak ARC'deki NPY ve AgRP'yi ve diğer hücreleri uyarır [45].

1.2.4. Doku Dağılımları

Gastrointestinal sistemin farklı kısımlarında sentezlenebilen ghrelinin başlıca üretim yeri midedir. Ghrelin mideden başka; hipotalamus, hipofiz, tükürük bezi, tiroit bezi, ince bağırsak, böbrekler, kalp, pankreas, santral sinir sistemi, akciğerler, plasenta, gonadlar, immun sistem, meme ve dişlerde de sentezlenmektedir. Bu organlardan salınarak kan ghrelin havuzuna katılan ghrelin düzeyi yaklaşık % 30 civarındadır [29].

İnsan İHK ve doku hibridizasyon çalışmaları, ghrelin sentezleyen hücrelerin midenin mukoza tabakasında bulunduğunu göstermiştir. Mide, farklı bölümlerinde çeşitli salgıların üretildiği pek çok salgı hücresine sahiptir. Fundustaki okzintik mukozada serotonin sentezleyen enterokromaffin hücreleri (EC), histamin sentezleyen enterokromaffin benzeri hücreler (ECL), somatostatin sentezleyen D hücreleri (D) ve X/A benzeri hücreler (ghrelin hücreler) olmak üzere 4 tip endokrin hücre bulunmaktadır. Yetişkinlerde okzintik mukozanın ghrelin hücreleri, total endokrin hücrelerin % 20'sini oluşturur. Midedeki salgı bezleri sekresyonlarını ya bir kanal vasıtasıyla intestinal lümene (ekzokrin salgı), ya da doğrudan plazmaya (endokrin salgı) boşaltmaktadır. Kapillerlerin uç kısımlarında bulunan ghrelin hücreleri endokrin özellikleri sebebiyle intrasellüler alana (plazma içine) sekresyon yapmaktadırlar. Gastrointestinal sistem (GİS)'de ghrelin; özofagus, duodenum, jejunum, ileum ve kolonda da bulunmuş olup, duodenumdan kolona doğru gidildikçe yoğunluğu azalmaktadır [33].

Sıçanlarda yüksek basınçlı gaz kromatografisi (*High Performance Liquid Chromatography*: HPLC) ve radyoimmünoassay (RIA) yöntemleriyle hormon düzeyi belirleme çalışmaları pankreasta ghrelin üretimi olduğunu göstermiştir. Pankreasta ghrelin üreten hücrelerin hangi tip hücreler olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Pankreasın alfa ve beta hücrelerinde diğer hormonların yanı sıra ghrelin de bulunmaktadır. Epsilon hücrelerinde ise sadece ghrelin mevcuttur. Prenatal ve neonatal dönemlerde çok az olan mide ghrelin düzeyine kıyasla, bu dönemde pankreatik ghrelin ekspresyonu çok daha fazladır. Fakat mideden ghrelin salgılanması doğumdan sonra artış göstermektedir. Fetal pankreasın ghrelin mRNA

ekspresyonu ve desaçile ghrelin düzeylerinin fetal mide seviyeleri ile karşılaştırıldığında 6-7 kat daha fazla olduğu dikkat çekmektedir. Karaciğerde ghrelin sentezlendiği İHK yöntemle gösterilmiş olup, ghrelinin hepatosit sitoplazmasında lokalize olduğu bildirilmiştir. [70]. Yukarıda belirttiğimiz GİS organları dışında 3 majör tükürük bezinde de ghrelin sentezlendiği ve sentezlenen ghrelinin tükürüğe geçtiği tespit edilmiştir. Tükürükteki ghrelin miktarı ile plazma ghrelin düzeyini karşılaştıran araştırmacıların bir kısmı tükürük ghrelin miktarının fazla olduğunu rapor etmelerine karşın, çoğunluğu plazma ghrelin seviyesinin daha fazla olduğunu belirtmişlerdir [71].

Sıçanlarda ve insanlarda yapılan farklı çalışmalarda testiste ghrelin mRNA transkriptleri gösterilmiştir. Testislerde interstitial leydig hücreleri ve sertoli hücrelerinde immunoreaktif ghrelin hücreleri bulunduğu ve özellikle leydig hücrelerinde ghrelinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Testislerdeki ghrelin ekspresyonu erişkin sıçanlarda pik değerine ulaşmaktadır. Seminal bezlerde ghrelin ekspresyonu henüz gösterilememiştir. Fakat Panidis ve ark. [72], seminal sıvıda serumdan daha düşük düzeylerde ghrelin bulunduğunu göstermişlerdir. Normal prostat dokularında ghrelin mRNA'sı gösterilememiş olmasına rağmen, benign hipertrofi ve kanserli prostat dokularında aşırı derecede ghrelin mRNA ekspresyonu saptanmıştır [73]. Normal prostat dokularında ghrelin üretiminin düşük düzeylerde olduğu, patolojik durumlarda ise aşırı eksprese olduğu ileri sürülmektedir. Patolojik prostat doku örneklerinde, ghrelin epitelyal hücrelerde lokalize olmaktadır. Böbreklerde glomerulus hücrelerinde ghrelin mRNA ekspresyonuna ek olarak, peptid olarak üretimi de gösterilmiştir [40, 74, 75]. Dağlı ve ark. [75], çalışmalarında önemli bir bulgu olarak böbreklerde ghrelin düzeyinin mg/doku düzeyinde mideden daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Mesane dokusunda ghrelin mRNA'sı gösterilmesine rağmen, peptid düzeyinde üretimine ait henüz bir veri yoktur.

Endometrium hücrelerinde ghrelin ekspresyonu yapıldığı gösterilmiştir [76]. Desidüalize endometriumda ghrelin ekspresyonu dramatik olarak yükselmektedir. Ghrelin ve GHS-R ekspresyonu, endometrium stromal hücrelerinin desidüalizasyonunda belirleyici rol oynamakta ve embriyojenik implantasyonda muhtemel otokrin/parakrin role sahiptir. Ghrelin plasentada da üretilmektedir ve fetal büyümede rol oynamaktadır. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, ghrelin verilen gebe sıçanların daha büyük yavrular doğurduğu gösterilmiştir [77, 78]. Ovaryumlarda ghrelin ekspresyonu olduğu ve luteal kısmında bol bulunan ghrelinin *corpus luteum*'da pik değerine ulaştığı bildirilmiştir [79].

İmmunohistokimyasal çalışmalar hipotalamusta; lateral hipotalamus, ARC, DMN, PVN, ventromedial nükleus (VMN) ve üçüncü ventrikülde endodimal tabakadaki nükleuslar arası boşluktan ghrelin salındığını göstermiştir. Beyindeki sinir hücrelerinin akson

terminallerinde ve aksonlarla aktive edilen ARC, DMN, PVN, VMN, lateral hipotalamusta ve hipotalamusun dışındaki *steria terminalis*, *amygdala talamus* ve *habenula* nükleusunda da ghrelin gösterilmiştir.

Ghrelin mRNA'sının hemen hemen bütün dokularda bulunduğu Gnanapavan ve ark. [38] 'nın öncü çalışmasında gösterilmiştir. Araştırılan dokulardaki ghrelin mRNA miktarlarının sırasıyla; mide fundus, jejunum, duodenum, antrum, akciğer, pankreas, ven, safra kesesi, lenf nodu, yemek borusu, sol kolon, yanak, somatotrofinoma, hipofiz, meme, böbrek, ovaryum, prostat, sağ kolon, ileum, karaciğer, dalak, fallop tüpleri, lenfosit, testis, yağ dokusu, plasenta, adrenal bez, kas, mesane, atrium, tiroid, miyokardium ve deri şeklinde azaldığı bildirilmiştir. Doku ve organlardaki ghrelin ekspresyonlarının İHK keşifleri Tablo 1.4'de verilmiştir.

1.3. Paraoksonaz

Paraoksonaz (PON), A grubu arildialkil fosfataz sınıfı bir ester hidrolaz enzimidir. Paraoksonaz literatürde: A-esteraz-1, Serum arildialkilfosfataz-1, Aromatik esteraz-1, Esteraz B1, Esteraz E4, Fosforil esteraz, Organofosfat asit anhidraz (OPA), Organofosfat esteraz, Organofosfat hidrolaz, Organofosforöz asit anhidraz, Organofosforöz hidrolaz, Paraokson esteraz, Paraokson hidrolaz, Primifosfometilokson esteraz, Organofosfat paraokson gibi pek çok ad ile ifade edilmiştir [96]. Fakat substrat olarak genellikle paraoksonu (O, O-dietil, O-p-nitrofenil fosfat) kullandığı için bu enzim ailesinin “paraoksonaz” olarak adlandırılması yaygın olarak kabul görmüştür.

Esterazlar, organizmadaki toksik maddeleri, ester ya da ester benzeri bağlarını parçalayarak detoksifiye etmektedir. Enerjiye ihtiyaç duymayan bu faz 1 reaksiyonları sonucunda oluşan ürünler; ya doğrudan ya da konjugatlarına dönüştürülerek vücuttan dışarı atılmaktadır. Esterazlar, Uluslararası Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Birliği Adlandırma Komitesi (*Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology*: NC-IUBMB) tarafından numaralandırılmıştır. Esterazların; numara, alt grup ve substrat örnekleri Tablo 1.5'de verilmiştir. Esterazların iki substratından biri su (H₂O), diğeri ise enzim alt gruplarına uygun spesifik substratlarıdır. Kısaca enzim komitesi (EC) olarak bilinen bu komite tarafından hidrolazlar EC 3, ester hidrolazlar (esterazlar) ise EC 3.1 olarak ifade edilir. Buna göre esterazlar, substrat moleküllerinin ester bağlarını hidroliz eden enzimlerdir.

Tablo 1.4: Doku ve organlardaki ghrelin ekspresyonlarının immünohistokimyasal keşifleri.

SİSTEM	DOKU, ORGAN	İNSAN	SIÇAN	SİSTEM	DOKU, ORGAN	İNSAN	SIÇAN
Gastrointestinal sistem	Tükürük bezi	Aydin 2005 [71]	–	Duyu organları	Deri	–	–
	Özofagus	Volante 2002 [80]	–		Dil	–	–
	Mide fundus	Date 2000 [81]			Göz	–	Adeghate 2005 [88]
	Mide pilör				Lakrimal bez	–	–
	Duodenum			İmmün sistem	Dalak	–	–
	Jejunum				Lenf nodülü	–	–
	İleum				Timus	–	–
	Kolon			İskelet kas sistemi	Diş	Aydin 2007 [89]	–
	Çekum	–	Sakata 2002 [82]		Kas doku	–	–
	Rektum	–	–		Kemik doku	–	Fukushima 2005 [90]
	Karaciğer	–	Guo 2008 [70]	Kardiyovasküler sistem	Atardamar	Kleinz 2006 [91]	–
	Pankreas	Volante 2002 [83]	Date 2002 [36]		Kalp	Iglesias 2004 [92]	–
Ürogenital sistem	Böbrek	Dagli 2009 [75]	Yabuki 2006 [84]	Sinir sistemi	Hipofiz	Korbonits 2001 [93]	–
	Böbreküstü bezi	Raghay 2008 [85]			Hipotalamus		Kojima 1999 [18]
	Mesane	–	–	Solunum sistemi	Akciğer	Volante 2002 [80]	–
	Prostat	–	–		Trake		–
	Seminal bez	–	–		Diyafram		–
	Testis	Gaytan 2004 [86]	Tena-Sempere 2002 [87]	Diğer	Adipoz	–	–
	Ovaryum	Gaytan 2003 [79]	–		Kıkırdak	–	Cominos 2005 [94]
	Uterus	Tanaka 2003 [76]	–		Tiroid	Raghay 2006 [93]	

Başlıca sentez yeri karaciğer olan paraoksonazın enzim aktivitesinin belirlenmesinde en sık kullanılan substratı, karaciğerde sentezlenen organofosfat bileşiklerinden biri olan parathionun aktif metaboliti olan paraoksondur. Paraoksonazın hidrolitik aktivitesi sonucu oluşan fenol veya p-nitrofenolün spektrofotometrik olarak ölçülmesi, enzim aktivitesinin belirlenmesinde sıkça kullanılmaktadır. Aromatik karboksilik asit esterlerinden fenil asetat miktarının benzer bir yöntemle ölçümü ise enzimin arilesteraz (AE) aktivitesinin belirlenmesinde kullanılmaktadır [97-100]. Aktif bölgelerinin benzerlikleri belirgin olmamasına karşın, izoelektrik noktası 5.1 olan PON ve AE enzimlerin kompetitif yolla aynı aktif merkezleri kullandığı, dolayısı ile birbirinin kompetetifi olduğu ileri sürülmektedir [101].

İki farklı hidrolaz enzim olan PON ve AE enzimleri, başlangıçta aynı grupta bulundukları için NC-IUBMB tarafından EC 3.1.1.2 olarak numaralandırılmıştır. Ancak 1990’larda PON’un AE’den farklı olarak fenolik asit esterlerinin yanı sıra, fosforik ve fosfinik asit esterlerini de hidroliz edebildiği anlaşılmıştır. Bu gelişmeden sonra PON, NC-IUBMB tarafında yeniden (EC 3.1.8.1) numaralandırılmıştır.

Tablo 1.5: Esterazların (3.1); numara, alt grup ve substrat örnekleri.

NUMARASI	ALTGRUBU	ADI	SUBSTRATI
3.1.1	Karboksilik ester hidrolaz	<i>Arylesterase</i>	Fenil asetat
3.1.2	Tiyoester hidrolaz	<i>Acetyl-CoA hydrolase</i>	Asetil-CoA
3.1.3	Fosforik monoester hidrolaz	<i>Glucose 6-phosphatase</i>	Glukoz 6-fosfat
3.1.4	Fosforik diester hidrolaz	<i>Glycerophosphodiester phosphodiesterase</i>	Gliserofosfodiester
3.1.5	Trifosforik monoester hidrolaz	<i>dGTP triphosphohydrolase</i>	Deoksiguanozin trifosfat (dGTP)
3.1.6	Sülfürik ester hidrolaz (Sülfataz)	<i>Choline-sulfatase</i>	Kolin sülfat
3.1.7	Difosforik monoester hidrolaz	<i>Monoterpenyldiphosphatase</i>	Monoterpenil difosfat
3.1.8	Fosforik triester hidrolaz	<i>Paraoxonaz</i>	Paraokson
3.1.11	Ekzodeoksiribonükleaz	<i>Exodeoxyribonuclease I</i>	DNA
3.1.13, 3.1.14	Ekzoribonükleaz	<i>Yeast ribonuclease</i>	RNA
3.1.15, 3.1.16	Ekzonükleaz	<i>Spleen exonuclease</i>	--
3.1.21, 3.1.22, 3.1.25	Endodeoksiribonükleaz	<i>Deoxyribonuclease</i>	DNA
3.1.26, 3.1.27, 3.1.30, 3.1.31	Endonükleaz	<i>Ribonuclease</i>	RNA

Paraoksonaz enzimi, paraokson, metil paraokson ve klormetil paraoksone yüksek derecede affinite göstermektedir [102]. Enzimin paraokson dışında diazookson, sarin ve soman gibi bazı organofosfat türevleri ile çeşitli aromatik karboksilik asit esterlerini de detoksifiye ettiği gösterilmiştir [103-105].

1.3.1. Tarihçesi

Paraoksonaz araştırmaları 1953'te serum esterazları araştıran W. Norman Aldridge tarafından başlatılmıştır. Aldridge çalışmasında paraoksonazı, p-nitrofenil asetat, propiyonat ve bütiratı hidroliz eden A-esteraz olarak belirlemiştir [106]. 1961'de Jose Uriel [107], insan serumunda elektroforezden sonra yüksek yoğunluklu lipoprotein (*High Density Lipoprotein*: HDL) immünopresipitatlarında PON varlığını tespit etmiştir. 1973'te Geldmacher-Von Mallinckrodt ve ark. [108] insan serumunda PON varlığını genetik olarak göstermişlerdir. Daha sonraki yıllarda paraoksonazın çeşitli polimorfizmleri saptanmıştır [98]. 1983'te PON aktivitesinin Ca^{+2} bağımlı olduğu ortaya konmuştur [109]. Mackness ve ark. [110], 1985'te koyunlarda ve insanlarda PON'un, HDL'nin farklı bölgelerine bağlandığını göstermişlerdir. Daha sonra PON'un HDL üzerinde apolipoprotein A1 (Apo A1) aracılığıyla taşındığı belirtilmiştir [111]. Bu gelişmeden sonra HDL'nin, düşük yoğunluklu lipoproteini (*Low Density Lipoprotein*: LDL) bakır iyonları tarafından indüklenen oksidasyona karşı HDL'nin yapısındaki çeşitli lipoproteinler ve taşıdığı enzimlerden biri olan PON aracılığıyla koruyabileceği ifade edilmiştir [112]. Ayrıca PON'un aterojenez ve lipid metabolizmasında rolü olabileceği de bildirilmiştir [113]. Daha sonra yağda eriyen vitaminlerle karşılaştırıldığında, HDL'nin güçlü bir antioksidan olabileceği belirtilmiştir [114]. HDL'nin antioksidan etkisinde PON'un yeri, son yıllarda çeşitli hastalıkların teşhis ve tedavileri için önemli araştırmaların yapılmasına zemin hazırlamıştır [115-117]. Paraoksonaz, lesitin: kolesterol açıltransferaz (*Lecithin Cholesterol Acyltransferase*: LCAT), Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz (*Platelet-Activating Factor Acetylhydrolase*: PAF-AH), fosfolipaz D ve proteaz gibi enzimler, HDL aracılığıyla taşınmaktadır [118-121].

Gan ve ark. [101], 1991'de insan serumundan paraoksonazı saflaştırarak, enzimin hem PON hem de AE aktivitesi göstermişlerdir. PON 1993'te Gil ve ark. [122] tarafından sıçan karaciğerinden kısmen saflaştırıldıktan sonra, 1997'de Rodrigo ve ark. [123] tarafından tamamen saflaştırılmıştır. PON'un diizopropilflorofosfat, soman, sarin, 4-nitrofenilasetat, 2-nitrofenilasetat, 2-naftilasetat ve feniltiyoasetatı da içeren pek çok substratı hidroliz edebildiği gösterilmiştir [101, 124]. Primo-Parmo ve ark. [125], paraoksonaz/arilesteraz (PON/AE) enzim

ailesinin üç farklı formdan (paraoksonaz-1: PON1, paraoksonaz-2: PON2 ve paraoksonaz-3: PON3) oluştuğunu bildirilmiştir. HDL’de klustrein (Apo J) ve Apo A1 ile taşınan [126], PON’un klinik ve deneysel çalışmalarında plazma kullanılmasının hatalı sonuçlar doğuracağı Mackness ve ark. [127] tarafından gösterilmiştir.

PON3, önce Jurise Ozols [128] tarafından tavşan karaciğer mikrozomlarında, daha sonra Draganov ve ark. [129] tarafından tavşan serumundan izole edildikten sonra, Rodrigo ve ark. [130] tarafından sıçan karaciğer mikrozomlarından saflaştırılarak biyokimyasal özellikleri incelenmiştir. PON1’in lipid peroksitleri hidrolizi etmesinin HDL’nin bu yöndeki etkisine katkı yaptığı [131], ve trombosit aktive edici faktörün (*Platelet-Activating Factor*: PAF) aktivitesini sınırlayabildiği [132] tespit edilmiştir. Sıçan dokularındaki PON1 dağılımı İHK olarak gösterilmiştir [133].

1.3.2. Yapısı ve Fonksiyonları

Paraoksonaz; PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç üyesi bulunan bir enzim ailesidir. İnsanlarda ve farelerde yapılan çalışmalarda aynı kromozomda (insanlarda 7q21-22 bölgesi, farelerde 6. kromozom) 3 farklı substrata (paraokson, klorprifosokson ve diazokson) etki gösterdiği tespit edilmiştir. Antioksidan kapasiteye sahip olan PON üyelerinin memeliler arasında aminoasit seviyesindeki benzerlikleri % 79-90 arasındayken, genlerin nükleotit benzerlikleri % 81-90 arasındadır [134].

Sıçan PON enzimi 39.496 kDa ağırlığında olup, 355 aminoasitten oluşmaktadır. Amino asit sayıları karşılaştırıldığında, sıçanlarda PON’un insanlardakinden bir aminoasit fazla olduğu görülmektedir. Sıçan PON amino asit sayıları Tablo 1.6’da görülmektedir. İnsan ve sıçan PON yapıları, amino asit sayısı açısından büyük oranda benzerlik göstermektedir. İnsan PON’un enzim yapısında bulunan üç adet sistein amino asidinden ikisi, aralarında bulunan bir disülfit bağı ile birbirlerine bağlıdır. Enzimin biyoaktivite gösterebilmesi, serbest sistein amino asidinin substratı ile konjugasyon oluşturmaya bağlıdır. Sülfidril bileşikler ile inhibe olan enzim, sistein ile tekrar aktive olmaktadır. Sıçanlarda PON enzimi, yapısında 4 adet sistein amino asidi taşımaktadır. Enzimin reaksiyona girebilmesi için muhtemelen sistein amino asitlerinden bir ya da ikisi substrat ile bağlanabilmektedir.

Paraoksonaz enzimi, ilk olarak organofosfat bileşiklerini hidroliz etme yetenekleri sebebiyle toksikoloji alanında çalışılmıştır. Organofosfat nörotoksinleri, insektisitleri ve aromatik karboksilik asit esterlerini hidroliz edebilmeleri, PON1 enziminin ilk bilinen koruyucu

fonksiyonudur [119, 135]. PON, aynı zamanda asetilkolini parçalayan kolinesterazların potent inhibitörüdür. Tion ve oksonları detoksifiye edebilen pek çok enzim (paraoksonaz, glutatyon-s tranferaz, monooksijenaz gibi) akciğerde bulunduğundan reaksiyonun büyük kısmının akciğerlerde gerçekleştiği düşünülmektedir [136]. PON'un antioksidan özellikleri hakkındaki bilgi birikimi arttıkça, enzimin ilgili hastalıkların teşhis ve tedavileri için yürütülen araştırmalarda hedef molekül haline geldiği görülmektedir [137, 138].

Tablo 1.6: Sığan paraoksonaz-1 amino asit dağılımları.

AMİNO ASİT	MİKTAR	AMİNO ASİT	MİKTAR	AMİNO ASİT	MİKTAR
Lösin	44	İzolösin	19	Arjinin	9
Valin	32	Prolin	19	Metiyonin	6
Serin	27	Lizin	18	Glutamin	4
Glisin	23	Asparajin	17	Sistein	4
Treonin	22	Fenilalanin	17	Triptofan	4
Aspartat	21	Tirozin	17	--	--
Glutamat	21	Histidin	11	--	--
Alanin	20	--	--	--	--

İnsan PON çalışmalarından elde edilen bilgilere göre, glikoprotein yapıdaki PON1'in % 15.8'i üç karbonhidrat zincirinden oluşmaktadır. İnsanlarda PON proteinlerinin dokulardaki ekspresyonları ve dağılımları farklılık göstermektedir. PON1 ve PON3 karaciğer ve plazmada bulunurken, PON2'nin karaciğer, böbrek, kalp, beyin ve testiste özellikle endotel tabakasında ve aortun düz kas hücrelerinde bulunduğu İHK yöntem kullanılarak belirlenmiştir. PON1 de 106. sırada lizin amino asidi bulunmasına karşın, PON2 ve PON3'te lizin bulunmaz. 105. pozisyonda lizin rezidüsü bulundurmadıklarından PON2 ve PON3, paraoksonu hidrolize edemezler. Karaciğer ve böbrekte yoğun bir şekilde eksprese edilen PON1 ve PON3 dolaşımında HDL ile bağlı olarak taşınmasına karşın [139, 140], pek çok dokuda eksprese edilen PON2 intrasellüler bir enzim olup plazmada bulunmaz [141]. PON2 ve PON3 çalışmalarında paraokson doğal substrat olarak kullanılmadığından bunlarla ilgili literatür bilgisi de sınırlı kalmaktadır. Dolayısıyla 39 - 40 kDa ağırlığındaki PON1 ile ilgili daha fazla bilgi mevcuttur.

İnsan PON enzimi, 55. ve 192. amino asitleri arasında, sırasıyla Met ↔ Leu ve Arg ↔ Gln olarak değişen iki polimorfizm göstermektedir. 192. pozisyonunda arjinin taşıyanlar yüksek aktivite (BB), glisin taşıyanlar düşük aktiviteye (AA) sahiptir. Orta dereceli aktivite gösteren enzim ise AB genotipiyle ifade edilir. PON'un farklı substratlara karşı bireysel olarak farklı *in vitro* cevapları, genotipe bağlı olarak açıklanmaktadır [142]. Ayrıca enzimin optimal stabilite ve aktivite gösterebilmesi Ca^{+2} varlığına bağlıdır. Lipid peroksidlerin hidrolizinde Ca^{+2} ihtiyaç duyulmamasına karşın, organofosfatların hidrolizinde enzimin merkezinde iki adet Ca^{+2} bulunuşu önemlidir. Kalsiyum ya doğrudan katalitik reaksiyonlara katılmakta, ya da enzimin aktif merkezinin uygun konformasyonda tutulmasını sağlayarak enzimin etkinliğinde önemli bir rol üstlenmektedir. Ayrıca Ca^{+2} 'un, fosfat-oksijen çift bağı (P=O) polarize ederek fosforun nükleofilik özelliğini artırması, dietilfosfatın enzimin aktif alanından uzaklaşmasını kolaylaştırır. Enzimin aktivite gösterebilmek için Ca^{+2} bağımlı olması PON'u, kobalt (Co^{+2}), mangan (Mn^{+2}) ve magnezyum (Mg^{+2}) aracılığıyla aktivite gösteren diğer A-esterazlardan ayırmaktadır. Memelilerin hemen her organ ve dokusunda bulunan PON1, plazma ve karaciğerde maksimum aktivite göstermektedir [143].

Serum PON1 aktivitesi, normal yenidoğan ve prematüre bebeklerde erişkinlerin yarısı kadarken, bir yılda erişkin düzeyine ulaştığı bilinmektedir [101]. PON aktivitesi yaşlanma, çeşitli hastalıklar ve malnütrasyonda (yetersiz beslenme) azalmaktadır. Bunun dışında serum PON1 aktivitesinin bireyler arasındaki farklılıkları, yapısındaki polimorfizmlerle açıklanmıştır. Proaterojenik diyetin serum PON1 aktivitesine olan etkileri incelendiğinde, önemli bir azalma dikkat çekmiş, flavonoid antioksidanların ise enzim kapasitesini % 20 arttırdığı görülmüştür. Serum PON1 düzeyleri, sigara kullanımı ile geri dönüşümsüz olarak azalmaktadır. Ayrıca akut faz reaktanları, gebelik ve Apo A1 metabolizmasını etkileyen bozukluklar da serum PON1 düzeylerini etkilemektedir [144, 145].

Omurgasızlar, balıklar ve kuşlarda bulunmayan PON1, memelilerde serumda HDL'ye bağlı olarak taşınmaktadır. PON, N-terminal bölgesindeki hidrofobik özelliği sayesinde fosfolipidler ve lipoproteinlere (HDL ile) kolayca bağlanabilmektedir. PON'un HDL ile bu şekilde kuvvetlice bağlandığı, insan ve tavşan serum PON deneyleriyle gösterilmiştir. PON ile etkileşime giren HDL alt birimleri Apo A1 ve Apo J proteinlerini de içerdiğinden, PON-HDL bağlanmasında Apo A1 ve Apo J'nin rol oynadığı düşünülmektedir. PON1 içeren HDL'nin, total HDL'nin küçük bir kısmı olduğu immunoaffinite kromatografi çalışmalarıyla ortaya konmuştur [146].

Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) bağımlı olan PON1, PON3 ve HDL aracılığıyla taşınmayan PON2, LDL oksidasyonunda görev yapmaktadırlar. Ayrıca PON2, okside LDL'nin

uyardığı monosit kemotaksisini inhibe etmektedir [141]. Dolaşımında HDL ile birlikte bulunan PON1, plazma lipoproteinlerinin oksidasyonunu önlemede rol alır. Lipid peroksidlerin HDL ve LDL’de birikimlerinin engellenmesi, peroksidasyon sonucu PON1 aracılığıyla metabolize olmalarına bağlıdır. PON1, bu özelliği sayesinde HDL’nin LDL’yi oksidasyondan korumada A ve E vitaminlerinden daha etkindir. HDL’nin antioksidan kapasitesinin, HDL ile ilişkili enzimler; PON1, LCAT ve PAF-AH aracılığıyla gerçekleştirildiği düşünülmektedir. PON, özellikle bakır (Cu^{+2}) iyonunun ve serbest radikallerin indükleyebileceği oksidasyona karşı LDL kolesterolü korumaktadır [147]. 1991’de Mackness ve ark. [112], tarafından ateroskleroz sürecinin başlangıç evresinde PON’un LDL fosfolipidlerini oksidasyona karşı korumada görev aldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, LDL’de bakırla inkübe edilen lipid peroksid oluşumunun HDL tarafından % 90 oranında inhibe edildiği ve tiyobarbitürik asitle reaksiyona giren maddelerin (*Thiobarbituric Acid-Reacting Substances*: TBARS) düzeylerinin ve lipoperoksid oluşumunun HDL’den saflaştırılan PON1 tarafından önlendiği gösterilmiştir. Son zamanlarda PON2, antioksidan kapasitesi ve endotel hücreleri ile vasküler duvar hücrelerinde eksprese edilişi nedeniyle çok ilgi çekmektedir. Moleküler ağırlığı 44 kDa olan PON2’nin antiaterojenik fonksiyonu, hücre içi hidroperoksidlerin üretimini azaltması ve hücre aracılı LDL oksidasyonunu önlemesiyle gerçekleşmektedir [141].

Karaciğerde sentezlenerek serumda HDL ile taşınan PON3, PON enzim aktivitesi göstermemesine karşın, sınırlı bir şekilde AE aktivitesine sahiptir ve statin gibi laktonları hidroliz edebilir. Tavşanlarda bakırla indüklenen LDL oksidasyonunu önlemede PON3’ün PON1’den daha etkin olduğu görülmüştür. Tavşanlarda PON3 mRNA ekspresyonunun farklılık gösterdiği akut faz yanıtı süresince PON1 mRNA ekspresyonunun baskılandığı bilindiğinden, aterosklerozun önlenmesinde PON1 ve PON3’ün farklı aktivite gösterebileceği düşünülmektedir [129].

Paraoksonaz da ghrelin gibi plazmada HDL’ye bağlanarak taşınmaktadır. Bu konuda 2003’te Beaumont ve ark. [148] yaptığı bir çalışmada, açlarda ghrelin ve HDL arasında önemli bir bağlantı olduğunu ve bu etkileşimin; iştah, büyüme hormonu salınımı ve lipid taşınımı arasında bir bağlantı oluşturduğunu göstermişlerdir. Ancak HDL ve ghrelin düzeylerindeki değişikliklerin patofizyolojiyi nasıl değiştirdiğini bilmediklerini belirtmişlerdir. De Vriese ve ark. [149], insan serumunda bütirilkolinesteraz ve diğer esterazların, sıçanlarda ise karboksilesterazın ghrelin desoktanilasyonuna yol açtığı belirtilmiştir. Ayrıca serumdan farklı olarak mide, karaciğer ya da böbrek homojenatlarında N-terminal uçta desoktanilasyonla ghrelin parçalanmasının olduğunu da göstermişlerdir. PON’un detoksifiye fonksiyonunun

dışında, organizmada bulunan biyoaktif ghrelinin oktanil grubunu peptide bağlayan ester bağı kırarak açile ghrelini, desaçile ghrelin formuna çevirdiği ileri sürülmüştür [33].

1.4. Ghrelin ve Paraoksonazın Antioksidan Özellikleri ve Obeziteyle İlişkisi

Shih ve ark. [150], fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada PON3'ün obezite ve aterosklerozdan korunmada önemli bir rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Organofosfat nörotoksinleri, aromatik karboksilik asit esterleri ve insektisitler gibi organik toksinleri hidroliz etmenin yanı sıra PON1, antioksidan aktiviteye sahiptir. Plazmada HDL ile birlikte bulunan PON1, plazma lipoproteinlerinin oksidasyonunu önler. Ayrıca parçalanmış lipidleri tekrar metabolize ederek, lipid peroksidlerinin HDL ve LDL'de birikimlerini önlemektedir. HDL bu şekilde dolaylı olarak LDL'yi oksidasyondan korumuş olur.

Antioksidan özellik gösteren PON1 ve PON3, LDL oksidasyonunu inhibe etmektedir [151]. Mackness ve ark. [110], insan serumunda ultrasantrifüjleme ile PON1'in kanda HDL ile taşındığını tespit etmiştir. Kanda PON1'e bağlı HDL düzeyi, total HDL'nin küçük bir bölümünü oluşturmaktadır [146]. HDL ile bağlı olmayan PON2 de antioksidan özellik göstermekte ve LDL'nin oksidasyonunu inhibe etmektedir. Ayrıca okside LDL'nin aktive ettiği monosit kemotaksisini de inhibe etmektedir. Ghrelin de antioksidan özellik göstermektedir [152].

Sıçanlarda geliştirilmiş olan diyetle indüklenmiş obezite modelleri, insan popülasyonlarındaki obeziteyi en iyi şekilde temsil etmektedir. Obezite gelişimi ile lipid parametreleri arasında önemli bir ilişki olduğu bilinmektedir. Bunun yanında açile ve desaçile ghrelin, dolaşımda lipid parametrelerinden çok yüksek yoğunluklu lipoprotein (*Very High Density Lipoprotein*: VHDL) ve HDL'ye bağlı olarak taşınmaktadır. Yapılan çalışmalarda sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, obez insanlarda serum/plazma ghrelin ve PON seviyelerinin anlamlı olarak düştüğü gösterilmiştir [153]. Yine ghrelin ve kilo alma arasında da ilişki olduğu pek çok çalışmada bildirilmiştir.

Mevcut bu bilgiler temelinde bu çalışmada, sıçanlarda diyetle indüklenmiş obezite oluşturularak;

- 1) Dokulardaki ghrelin ekspresyonlarını immünohistokimyasal olarak,
- 2) Dokulardaki ghrelin ekspresyonlarını RİA yöntemi ile,
- 3) Serum ghrelin düzeylerini RİA yöntemi ile,
- 4) Dokular ve serumlardaki PON1 ve AE seviyelerini spektrofotometrik yöntemle,

- 5) Serum; glukoz, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gamma glutamiltransferaz (GGT), total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol, total protein, albumin, kalsiyum ve demir düzeyleri otoanalizörle, saptanarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Deney Hayvanları ve Diyet Protokolü

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 25.05.2006 tarih ve 20 sayılı kararıyla etik kurul onayı alındıktan sonra, çalışma Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Birimi'nde (FÜDAM) yürütüldü. Deneyde iki aylık 24 adet (12 erkek, 12 dişi) *Wistar albino* türü sıçan kullanıldı. Sıçanlar cinsiyetlerine dikkat edilerek rastgele 4 gruba (n:6) ayrıldıktan sonra, her bir kafeste 3 sıçan bulunacak şekilde toplam 8 kafes içerisine yerleştirildi. Bir haftalık uyum süresinin sonunda, VKİ'yi tespit etmek için sıçanların boy ve kiloları ölçüldü. Diyetle indüklenmiş obezite (DİO) oluşturmak için DİO grubundaki sıçanlar; % 33 sıçan yemi, % 33 tam yağlı şekerli süt (nestle), % 7 sükröz ve % 27 su içeren kafeterya stili diyetle, kontrol grubundaki sıçanlar; % 51 karbohidrat, % 4 yağ, % 21 protein ve % 24 su içeren standart sıçan yemiyle *ad libitum* olarak beslendiler [154]. Bütün sıçanların su ihtiyaçları da *ad libitum* olarak karşılandı. Sıçanlarda DİO gelişimini tespit edebilmek için 3 haftalık periyotlarda VKİ değerleri kaydedildi.

2.2. Sıçanlarda Vücut Kitle İndeksi ve Obezite Kriteri

Vücut kitle indeksi şu formülle belirlenmektedir; $VKİ = \text{vücut ağırlığı (kg)} / \text{boy uzunluğu}^2 (\text{m}^2)$. Sıçanlarda boy uzunluğu için burun ucundan anüse kadar olan mesafe ölçüldü [136]. Kilo ölçümü için sıçanlar darası alınmış kapaklı plastik bir kapta tartıldı. Sağlıklı sıçanlar için $VKİ = 0.72 \text{ kg/m}^2$ olarak kabul edilmektedir [155]. Geniş literatür taramasına rağmen sıçanlarda obeziteyi gösteren herhangi bir VKİ değeri bulunamadı. Bilindiği gibi insanlarda VKİ değerleri incelendiğinde 18.5 - 24.9 arası normal kilolu, 25-29.9 fazla kilolu, 30 ve üzeri olanlar ise obez kabul edilmektedir [156]. Obez sıçanlar için VKİ'nin belirlenmesinde; insanlar için kullanılan normal VKİ ve obez VKİ değerleri arasındaki orantıdan yararlanıldı. Bu amaçla normal kilolu insanların VKİ değerinin ortalaması tespit edildi ($18.5+24.9 = 43.4 / 2 = 21.7$). Bu değer insanlardaki obezite sınır değerinden ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) çıkarılarak ($30 - 21.7 = 8.3$), obez VKİ değerine ulaşmak için normal insanlardaki VKİ'nin yüzde kaçlık bir kısmının bu ortalama eklenmesi gerektiği belirlendi (% 38.248). Sağlıklı sıçanların VKİ değerine aynı katsayı (% 38.248) eklenerek obez sıçanların muhtemel VKİ değeri belirlendi (0.72 'nin % 38.248'i, 0.275 olduğundan, $0.72 + 0.275 = 0.995 \text{ kg/m}^2$). Sıçanlarda VKİ g/cm^2 birimiyle ifade edildiğinden, obez sıçanlar için $VKİ \geq 1.00 \text{ g/cm}^2$ olarak tespit edildi.

2.3. Örneklerin Hazırlanması ve Saklanması

Diyet programının (12 hafta) sonunda sıçanlar steril teçhizatlar kullanılarak sakrifiye edildi. Elde edilen kanların yarısı içinde aprotinin bulunan düz biyokimya tüplerine, diğer yarısı ise içi boş olan düz biyokimya tüplerine alındı. Kan örnekleri oda ısında 4000 rpm de 5 dakika santrifüj edildi. Aprotinin içeren serumlara 1/10 oranında 1 N HCl eklenerek ependorf tüplerine konulup -20 °C’de derin dondurucuda analiz edilinceye kadar saklandı. Aprotininsiz serum örneklerinde ise biyokimyasal parametreler hemen analiz edildi. Doku örnekleri de İHK boyamalar ve ghrelin miktarlarının tespitinde kullanılmak üzere 2 gruba ayrıldı. İHK boyamalarda kullanılacak olan doku örnekleri derhal % 10’luk formaldehit içine alındı. Ghrelin miktarının ölçümlerinde kullanılacak olan doku örnekleri ise diseksiyondan hemen sonra kaynar su banyosunda 5 dakika kaynatıldı. Bu yolla proteazların ghrelini denatüre etmesi engellendi. Kaynatma işleminden sonra, 10 mg tartılan doku numuneleri, içerisinde 1 ml % 5 w/v fosfat tampon çözeltisi (*Phosphate Buffer Saline*: PBS) bulunan düz biyokimya tüplerine alındı. PBS içerisindeki dokular bir cam baget ile dikkatlice ezildi. Hazırlanan bu karışım, +4 °C’de 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen doku süpernatantlarına 50 µl/ml (500 *Kallikrein Inactivator Units*: KIU) aprotinin eklenerek -20 °C’de hormonlar analiz edilinceye kadar derin dondurucuda saklandı.

Paraoksonaz-1 ve AE enzim aktivitelerinin belirlenmesi için enzim eksprese eden; parotis bezi, mide fundus, karaciğer, böbrek, akciğer, dalak, timus, kas, atardamar, kalp, beyin ve adipoz dokularının homojenatları hazırlandı. Bu amaçla seçilen dokulardan 10 mg tartılan doku örnekleri, içerisinde 1 ml % 5 w/v PBS bulunan cam deney tüplerine alındı. PBS içerisindeki dokular bir cam baget ile dikkatlice ezildi. Daha sonra 4000 rpm’de +4 °C’de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüjün ısını ayarlamak için santrifüj önceden birkaç kez içi boş olarak çalıştırıldı. Elde edilen doku süpernatantlarına 50 µl/ml (500 KIU) aprotinin eklenerek -20 °C’de hormonlar analiz edilinceye kadar derin dondurucuda saklandı.

2.4. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

Laboratuvar analizleri Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi’ndeki; Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Fizyoloji Anabilim Dalı ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarları ile Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarlarında yapıldı. Kullanılan cihaz ve kimyasallar ise şu şekilde sıralanabilir;

1. Buzdolabı:

Arçelik 5092NF Ankara, TÜRKİYE.

2. Shaker:	Oxoid ltd. RS911, Basingstok Hants, ENGLAND.
3. Derin dondurucu:	Arçelik 2573D, TÜRKİYE.
4. Etüv:	Nüve FN400, TÜRKİYE.
5. Fotoğraf Makinesi:	Olympus DP71.
6. Gamma sayacı:	LKB Wallac, 1261 Multigamma Gamma Counter, Turku, FINLAND.
7. Mikrodalga ısıtıcı:	Arçelik MD 820, TÜRKİYE.
8. Mikroskop:	Olympus BX51.
9. Mikrotom:	1 - Leica RM 2255 Microsystems nussloch GmbH, GERMANY. 2 - Shandon finesse me Scientific Ltd. 77500101, UK.
10. Otoanalizör:	Konelab 60.
11. Otomatik pipet:	1 - Biohit proline 100 µl. 2 - Biohit proline 1000 µl.
12. Parafin takip cihazı:	Shandon Cryotome SME 77200101 UK.
13. pH metre:	Thermo Electron Corporation, Orion 3 star pH Benchtop, USA.
14. Santrifüj:	Hettich Universal K2S, Tuttlingen, GERMANY.
15. Spektrofotometre:	Thermo Spectronic Helios alpha, Cambridge, UK.
16. Su banyosu:	Nüve BM402, TÜRKİYE.
17. Vorteks:	Nüve MN110, TÜRKİYE.

18. Aprotinin (Trasylol):	Bayer Türk Kimya San LTD. Şti., İstanbul, TÜRKİYE.
19. AEC kromojen kiti:	TA-125-HA, Lab Vision Corporation, CA 94539 USA.
20. Aktif ghrelin kiti:	Ghrelin (Active) RIA Kit, GHRA-88HK, Linco Research, Missouri 63304 USA.
21. Biotinylated Goat Anti-Mouse:	Lab Vision (Thermo Fisher Scientific) TM-125-BN; Fremont CA 94538, USA.
22. Kalsiyumklorür:	Sigma Aldrich, Londra, UK.
23. Deney tüpü:	Borosilikat cam tüp (12 x 75 mm).
24. Paraokson:	Sigma Aldrich Laborchemikalien GmbH, C.O.O. GERMANY.
25. Eppendorf:	ETPP 0004 Eppendorf tubes (polypropylene), ISOLAB Laborgerate GmbH, GERMANY.
26. Fenilasetat:	Fluka 46040.
27. Ghrelin sıçan doku kiti:	MAB5458, Chemicon International, USA.
28. Mavi pipet ucu:	İsolab laborgeräte GmbH, GERMANY.
29. Polizinli lam:	POLYSINE™ 25x75x1.0 mm Art. No. 041400 Menzel-Glaser, GERMANY.
30. Sarı pipet ucu:	İsolab laborgeräte GmbH, GERMANY.
31. Streptavidin peroxidase:	Lab Vision (Thermo Fisher Scientific) TS-125-HR; Fremont CA 94538, USA.
32. Total ghrelin kiti:	Ghrelin (Total) RIA Kit GHRT-89HK, Linco Research, Missouri 63304, USA.
33. Tris:	Sigma Aldrich, Londra, UK.

2.5. Biyokimyasal Parametrelerin Analizi

Diyetle indüklenmiş obezitenin bazı kan değerlerine olan biyokimyasal etkileri araştırıldı. Bu amaçla sakrifikasyon sonrası alınarak -20 °C’de derin dondurucuda saklanan serum örnekleri soğuk zincir ile Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarına (Ankara) gönderildi. Burada Konelab 60 marka oto analizör kullanılarak, serum örneklerinde; glukoz, ALT, AST, GGT, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, total protein, albumin, kalsiyum ve demir düzeyleri analiz edildi. Oto analizörde okunamayan LDL kolesterol parametreleri ise aşağıdaki gibi Friedewald formülü [157] kullanılarak hesaplandı:

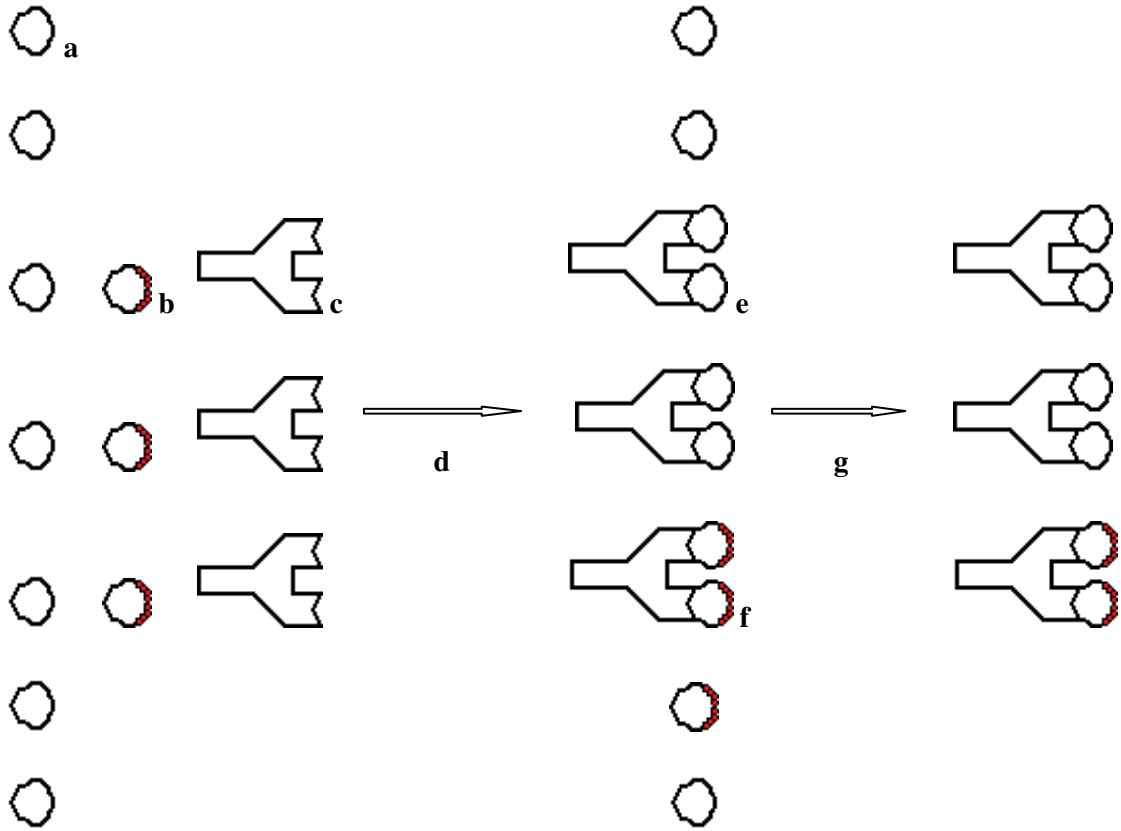
$$\text{LDL kolesterol} = \text{Total kolesterol} - [\text{HDL kolesterol} + (\text{Trigliserid} / 5)]$$

2.6. Radyoimmünoassay Analizleri

2.6.1. Radyoimmünoassay Yönteminin İlkesi

Radyoaktif maddenin ölçülmesindeki duyarlılık ve antijen-antikor arasında meydana gelen spesifik interaksiyon, RİA ile ölçümün esasını oluşturmaktadır. RİA, 10^{-12} mol/lit madde miktarını ölçebilen, heterojen bir immün ölçüm tekniğidir. İşaretlemede yarılanma ömrü 60 gün olan (radyasyon riski düşük) iyot ^{125}I kullanılır.

Bu yöntemde analiz edilen madde indirekt olarak belirlenmektedir. Bu amaçla, aranan madde (işaretsiz antijen), radyoaktif olarak işaretlenmiş antijenler ve tüm bu antijenler için geliştirilmiş spesifik antikorlar birlikte inkübe edilir. İnkübasyon esnasında radyoaktif işaretli ve işaretsiz antijenler antikora kompetitif olarak bağlanırlar. İşaretsiz antijenler analiz edilen maddeyi (örn. serum ghrelin hormonunu) ifade eder. İşaretsiz antijenlerin fazla olması antikora bağlanma oranını artırır. Analizin son aşamasında ölçüm tüpündeki sıvı kısım döküldüğünde geride sadece işaretli ve işaretsiz antijenlerin ayrı ayrı antikorla bağlanması sonucu oluşan antijen-antikor kompleksleri (AAK) kalır (Şekil 2.1). Bu komplekslerde ^{125}I ’den kaynaklanan gamma ışınları bir gamma sayacında tespit edilir. Burada dikkat edilmesi gereken en önemli konu, inkübasyon ortamında bulunan işaretsiz antijen miktarı ile analiz sonucu oluşan RİAAK arasında bir ters orantının bulunduğuudur. Elde edilen veriler standart grafiğinden faydalanılarak, incelenen antijenin serum değerleri tespit edilir.



Şekil 2.1: RİA yönteminin uygulama prensipleri. Araştırılan antijen (a), radyoaktif işaretli antijen (b), spesifik antikor (c), inkübasyon işlemi (d), işaretsiz antijen-antikor kompleksi (İAAK) (e), radyoaktif işaretli antijen-antikor kompleksi (RİAAK) (f), ayırma işlemi (g).

2.6.2. Deneyin Yapılışı

Serum ve dokularda ghrelin düzeyleri RİA yöntemiyle analiz edildi. Bu amaçla önceden hazırlanarak -20 °C’de derin dondurucuda bekletilen serum örnekleri ve doku homojenatları kullanıldı. Kataloglarda belirtilen prosedürlere göre RİA analizleri tamamlandı (Tablo 2.1). Açile ghrelin ile total ghrelin RİA analizleri, kullanılan standart sayıları haricinde (açile ghrelin 8 standart, total ghrelin 6 standart) birbirinin aynıdır. Kullanılan kitlerin ölçüm limitleri (açile ghrelin: 7.8 pg/ml, total ghrelin: 93 pg/ml) belirli olup, bu miktarların altındaki ghrelin düzeylerini ölçmek için analiz tüplerine sırasıyla açile ghrelin için 7.8 pg/ml, total ghrelin için 93 pg/ml saf standarttan eklenmiş olup, deney sonunda elde edilen verilerden söz konusu miktarlar çıkarılarak numunenin orijinal ghrelin değerleri bulundu. Ayrıca total ghrelin miktarlarından, açile ghrelin miktarları çıkarılarak desaçile ghrelin miktarları matematiksel olarak belirlendi. Serum ve dokularda açile ghrelin RİA analizi; hazırlık, analiz ve hesaplama olmak üzere üç basamakta yapıldı.

A - Hazırlık:

A.1. Standart ve Dilüentlerin Hazırlanışı:

1. Tüpler sırasıyla; dla-1, dla-2, dla-3, dla-4, dla-5, dla-6, dla-7 ve dla-8 olarak etiketlendi.
2. Liyofilize edilmiş küçük standart şişesi çok dikkatli bir şekilde açıldı. Şişe içerisine 2 ml saf su ilave edilerek aktif ghrelin standardı hazırlandı.
3. Şişenin ağzı sıkıca kapatıldı. Şişe ters çevrildi ve dikkatlice karıştırıldıktan sonra karışım iyice birbirine karışana kadar 5 dakika beklendi.
4. Bütün tüplere 0.5 ml tampon çözeltisi (kit içerisinde mevcut) eklendi.
5. İlk tüpe (dla-1) hazırlanan standart çözeltiden 0.5 ml eklendi ve dikkatlice karıştırıldı.
6. Birinci tüpten (dla-1) 0.5 ml çözelti 2. tüpe (dla-2) aktarıldı ve dikkatlice karıştırıldı. İkinci tüpten (dla-2) 0.5 ml çözelti 3. tüpe (dla-3) aktarıldı ve dikkatlice karıştırıldı. Bu şekilde 8 tüpten oluşan dilüsyon serisi hazırlandı.
7. Ölçüm yapılmadan önce pipetler ölçümü yapılacak standart çözeltiyle hafifçe ıslatıldı.
8. Hazırlanan standardın kullanılmayan bölümü -20 °C de derin dondurucuda kullanılıncaya kadar saklandı.

A.2. Kalite Kontrol Çözeltilerinin (QC1, QC2) Hazırlanışı:

1. Liyofilize edilmiş küçük kalite kontrol-1 (QC1) şişesi çok dikkatli bir şekilde açıldı. Şişeye 1 ml saf su eklenerek QC1 çözeltisi hazırlandı.
2. Şişenin ağzı sıkıca kapatıldı. Daha sonra aynı metotla kalite kontrol-2 (QC2) çözeltisi de hazırlandı.
3. Şişeler ters çevrildi ve karışım iyice birbirine karışana kadar 5 dakika beklendi.
4. Ölçüm yapılmadan önce pipetler ölçümü yapılacak kalite kontrol çözeltisiyle hafifçe ıslatıldı.
5. Hazırlanan kalite kontrol çözeltilerinin kullanılmayan bölümü -20 °C'de derin dondurucuda kullanılıncaya kadar saklandı.

B - Analiz:

1. Gün.

1. Analiz aşamasında kullanılacak bütün tüpler etiketlendi.

2. NSB1, NSB2 tüplerine 300 µl, B₀1 ve B₀2 tüplerine 200 µl, diğer tüplere 100 µl tampon çözeltisi kondu.
3. Standart/kalite kontrol çözeltileri duplike olarak eklendi. Örnek tüplerine 100 µl serum/doku homojenatları eklendi.
4. Tüplere (TC1, TC2, NSB1 ve NSB2 hariç) 100 µl aktif ghrelin antikoru eklendi.
5. Tüpler karıştırıldı, parafilm ile kapatıldı ve +4 °C’de karanlıkta 20 – 24 saat inkübasyon yapıldı.

2. Gün.

1. Radyoaktif işaretli açile ghrelin (İyot-125 işaretli ghrelin: ¹²⁵I-ghrelin), 13.5 ml etiketli hidrat tamponu ile dikkatlice karıştırılarak seyreltildi. Bütün tüplere 100 µl ¹²⁵I-ghrelin eklendi.
2. Tüpler vortekslendi, parafilm ile kapatıldı ve +4 °C’de karanlıkta 23 saat inkübasyon yapıldı.

3. Gün.

1. Total hesap tüpleri (TC1, TC2) haricindeki bütün tüplere 1.0 ml +4 °C de reaksiyon hızlandırıcı ajan eklendi.
2. Tüpler vortekslendi ve +4 °C’de 20 dakika inkübasyon yapıldı.
3. 4.000 rpm de +4 °C’de 20 dakika santrifüj yapıldı.
4. Total hesap tüpleri (TC1, TC2) dışındaki santrifüj edilen bütün tüplerden hemen süpernatant süzüldü ve hiç zaman kaybetmeden kurulandı.
5. Bütün tüpler gamma sayacında okutuldu.

C - Hesaplama:

C.1. Açile Ghrelin Referans Grafiğinin Oluşturulması:

1. Total hesap tüpleri (TC1, TC2), spesifik olmayan bağlanma tüpleri (*None Specific Binding*: NSB1, NSB2), total bağlanma tüpleri (B₀1, B₀2) ve bütün örnek tüplerinin ortalamaları alındı.
2. TC ortalaması dışındaki bütün ortalamalardan NSB ortalamaları çıkarıldı. Bu sonuçlar aşağıdaki hesaplamalarda kullanıldı.
3. Log-log grafik kağıdında x eksenine numune/standartın konsantrasyonu, y eksenine ise numune/standartın total bağlanma yüzdeleri (%B/B₀) işaretlendi.

4. Grafik kâğıdındaki noktalar birleştirilerek referans eğrisini gösteren bir grafik hazırlandı.

Radyoaktif işaretli bağlanma yüzdeleri (% RB) (% 35-50 olmalıdır) aşağıdaki formülle hesaplandı:

$$\% RB = (B_0 / TC) \times 100$$

Standartlar ve örneklerin total bağlanma yüzdeleri aşağıdaki formülle hesaplandı:

$$\% B/B_0 = (\text{örnek ya da standart} / TC) \times 100$$

C.2. Açile Ghrelin Düzeylerinin Belirlenmesi:

Grafikten, QC1, QC2 ve bilinmeyen numune tüplerindeki aktif ghrelin miktarları için, serum düzeyleri pg/ml olarak, doku düzeyleri ise pg/mg doku olarak belirlendi.

Tablo 2.1: Açile ghrelin RİA analizlerinde uygulanan işlem sırası.

1. GÜN					2. GÜN		3. GÜN	
Hazırlık	1. adım	2. ve 3. adımlar	4. adım	5. adım	6. adım	7. adım	8. adım	9. 10. ve 11. adımlar
Tüplerin etiketlenmesi	Tampon çözeltisi eklenmesi	Standart /QC eklenmesi	Ghrelin antikoru eklenmesi	Vorteksleme, Parafilm ile kapatma ve +4°C’de 20 saat İnkübasyon	¹²⁵ I-GAH eklenmesi	Vorteksleme, Parafilm ile kapatma ve +4°C’de 22 saat İnkübasyon	Çöktürücü eklenmesi	4°C’de 20 dakika İnkübasyon, +4°C’de 20 dakika santrifüj, süzme ve <i>Gamma counter</i> analizi
TC1	-	-	-		100 µl		-	
TC2	-	-	-		100 µl		-	
NSB1	300 µl	-	-		100 µl		1.0 ml	
NSB2	300 µl	-	-		100 µl		1.0 ml	
B ₀ 1	200 µl	-	100 µl		100 µl		1.0 ml	
B ₀ 2	200 µl	-	100 µl		100 µl		1.0 ml	
Dilüent 1	100 µl	100 µl dla-8	100 µl		100 µl		1.0 ml	
Dilüent 2	100 µl	100 µl dla-7	100 µl		100 µl		1.0 ml	
Dilüent 3	100 µl	100 µl dla-6	100 µl		100 µl		1.0 ml	
Dilüent 4	100 µl	100 µl dla-5	100 µl		100 µl		1.0 ml	
Dilüent 5	100 µl	100 µl dla-4	100 µl		100 µl		1.0 ml	
Dilüent 6	100 µl	100 µl dla-3	100 µl		100 µl		1.0 ml	
Dilüent 7	100 µl	100 µl dla-2	100 µl		100 µl		1.0 ml	
Dilüent 8	100 µl	100 µl dla-1	100 µl		100 µl		1.0 ml	
Std.	100 µl	100 µl Std.	100 µl		100 µl		1.0 ml	
QC1	100 µl	100 µl QC 1	100 µl		100 µl		1.0 ml	
QC2	100 µl	100 µl QC 2	100 µl		100 µl		1.0 ml	
Nm 1	100 µl	100 µl Örnek 1	100 µl		100 µl		1.0 ml	
Nm 2	100 µl	100 µl Örnek 2	100 µl		100 µl		1.0 ml	

TC: Total hesap tüpü (Total Count). NSB: Spesifik olmayan bağlanma tüpü (None Spesific Binding). B₀: Total bağlanma tüpü. Std: Standart tüpü. QC: Kalite kontrol tüpü. Nm: Numune.

2.7. İmmünohistokimyasal Analizler

2.7.1. İmmünohistokimyasal Yöntemin İlkesi

İmmünohistokimyasal yöntem, dokularda muhtemel varlığı araştırılan maddelerin (antijen) histolojik olarak belirlenmesini sağlar. Bu amaçla İHK; biyokimyasal, histolojik, immünolojik ve anatomik tekniklerin modifikasyonu ile oluşturulmuş farklı bir yöntemdir. Temel prensipleri 1930'larda bilinmesine rağmen ilk laboratuvar uygulaması 1941'de Coons ve ark. [158] tarafından gerçekleştirilmiştir. Işık mikroskobu ve elektron mikroskobu düzeyinde yapılacak İHK araştırmalarda çeşitli teknik farklılıklar bulunmaktadır. Ancak her iki düzeydeki İHK araştırmaları da temelde, AAK oluşumuna bağlıdır. İyi bir İHK boyanma, AAK'nın çok küçük konsantrasyonlarda bile çok duyarlı ve son derece spesifik olmasını gerektirir. Bu nedenle İHK boyamada kullanılacak olan antikorların ve boyama metotlarının seçimi çok önemlidir. Işık mikroskobu düzeyinde kullanılan çeşitli işaretleme yöntemleri arasında en yaygın olarak avidin-biotin yöntemi kullanılmaktadır.

2.7.2. Deneyin Yapılışı

Dokular Hsu ve ark. [159]'nın önerdiği *Avidin-Biotin-peroxidase Complex* (ABC) yöntemi kullanılarak İHK olarak boyandı. İHK analizler; hazırlık ve boyama olmak üzere iki basamakta yapıldı. Boyama işlemine geçilmeden önce kullanılacak çözeltiler taze olarak hazırlandı. Kromojen çözeltisi (*3-Amino-9-Ethyl Carbazole*: AEC) ise hazırlandıktan sonra yaklaşık 15 saniye içinde kullanıldı.

A-Hazırlık:

1. Parafine gömülü doku örneklerinin bulunduğu bloklardan, 4 µm kalınlığında elde edilen kesitler polizinli lamlara alındı.
2. Etüvde (+80 °C) 20 dakika bekletildi.
3. Saf ksilol serilerinden 4 kez geçirildi. Her bir seride 5 dakika bekletildi. (4 x 5').
4. Etanol serilerinden (% 99.5 → % 96 → % 90 → % 80 → % 70) geçirildi (5 x 3').
5. Distile suda 10 dakika bekletildi.
6. Metanolde hazırlanan % 3 H₂O₂ içinde bekletildi (2 x 5').

B-Boyama:

1. Mikrodalga ısıtıcıda (750 mw) sitrat tamponu (% 10 *citrate buffer*, pH: 6.0) içinde 15 dakika inkübe edildikten sonra oda ısısında 20 dakika soğutuldu.
2. PBS (0.01 M, pH: 7.4) içersinde 5 dakika bekletildi.
3. *Horse Radish Peroxidase Blocking* ile 10 dakika inkübe edildi.
4. Su banyosunda (+38 °C) ghrelin doku antikoru ile 30 dakika inkübe edildi.
5. PBS içersinde 5 dakika bekletildi.
6. Su banyosunda (+38 °C) *Biotinylated Goat Anti-Mouse* ile 10 dakika inkübe edildi.
7. PBS içersinde 5 dakika bekletildi.
8. Su banyosunda (+38 °C) *Streptavidin peroxidase* ile 10 dakika inkübe edildi.
9. PBS içersinde 5 dakika bekletildi.
10. Su banyosunda (+38 °C) AEC ile 10 dakika inkübe edildi.
11. Distile suda 1 – 2 dakika yıkandı.
12. Süzüldü (tamamen kurutulmadı) ve 1 – 2 dakika *Mayer Hematoksilen* ile kontrast boyama yapıldı.
13. Distile suda 1 – 2 dakika yıkandı ve kurutuldu.
14. Lamel kapatılarak daimi preparat haline getirildi.
15. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda değerlendirilerek fotoğrafları çekildi.

Ghrelin eksprese ettiği bilinen tükürük bezi pozitif kontrol olarak kullanıldı [71]. Negatif doku kontrollerinin hazırlanmasında primer antikor (ghrelin doku antikoru) yerine PBS kullanıldı. İmmünohistokimyasal değerlendirmede, doku preparatlarında hiç boyanma olmaması negatif (-) olarak, farklı şiddetteki boyanmalar ise; +1, +2, ve +3 pozitif olarak değerlendirildi.

2.8. Enzim Aktivite Düzeylerinin Belirlenmesi

Sıçanlarda PON1 ve AE aktiviteleri Eckerson ve ark. [98]'nın önerdiği spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Bu amaçla önceden hazırlanarak -20 °C'de derin dondurucuda bekletilen serum örnekleri ve doku homojenatları kullanıldı.

2.8.1. Spektrofotometrik Yöntemin İlkesi

Çözeltideki bir maddenin konsantrasyonunu belirlemek için çözeltiden geçirilen ışığın miktarı ölçülür. Spektrofotometre denen cihazlarla yapılan bu ölçüm tekniğinde ışığın dalga boyu genellikle nanometre (nm) olarak belirlenir. Dalga boyu 180-380 nm arasında olan ışık ultraviyole (UV), 380-750 nm arasında olanlar görünür ışık, 750-2000 nm arasında olanlar ise infraruj (kızıl ötesi) olarak adlandırılır. Spektrofotometrik olarak analiz edilecek maddenin hangi dalga boyunda maksimum absorpsiyon gösterdiğinin belirlenmesi gerekir.

Bir maddenin spektrofotometrik olarak analiz edilebilmesi için Lambert-Beer kanununa uyması gereklidir. Bu kanuna göre; absorbans (A) değerleri ile analiz edilen maddenin konsantrasyonu arasında doğrusal bir orantı vardır. Çözeltiden geçen ışığın şiddeti, çözeltinin konsantrasyonu (C), ekstinksiyon katsayısı (Ec) ve ışığın geçtiği mesafeye (ışık yolu, L: cm) bağlı olarak azalır. Buna göre absorbans aşağıdaki formüle göre hesaplanır;

$$A = C \times Ec \times L$$

Paraoksonaz aktivitesi için 1 ünite, bir dakikada 1 ml serumdaki 1 µ mol p-nitrofenolü, AE aktivitesi için ise 1 ünite, bir dakikada 1 ml serumdaki 1 µ mol fenolü hidroliz eden enzim miktarı olarak tanımlanmıştır [98].

2.8.2. Paraoksonaz-1 Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi

2.8.2.1. Deneyin Yapılışı

Paraoksonaz-1 enzim aktivitesi, paraoksonun substrat olarak kullanıldığı enzimatik reaksiyon sonucu oluşan 4-nitrofenol miktarı tespit edilerek hesaplandı. PON1 enzim aktivitesini belirlemek için PON1'in hem bazal aktivitesi hem de NaCl ile uyarılmış aktiviteleri ayrı ayrı ölçüldü. Bazal aktivite hesaplanırken ölçüm tamponuna NaCl katılmadı. Analiz

aşamasındaki işlemler sırayla, kör, standart ve serum örnekleri için ayrı ayrı yapıldı. Standart tüpüne serum yerine paraokson standart çözeltisi eklendi. PON1 analizleri; hazırlık, analiz ve hesaplama olmak üzere üç basamakta yapıldı.

A - Hazırlık:

1. Paraokson stok çözeltisi: asetonunda hazırlanan 0.1 M paraokson çözeltisi kullanılıncaya kadar derin dondurucuda bekletildi.
2. Paraokson deney çözeltisi: 2 mM paraokson çözeltisi analizden hemen önce taze olarak hazırlandı. Bu amaçla 0.1 M paraokson stok çözeltisi ve 100 mM Tris-HCl (pH: 8.0) tampon çözeltileri kullanıldı.
3. Kalsiyum klorür çözeltisi: 2 mM CaCl_2 çözeltisi 100 mM Tris-HCl (pH: 8.0) çözeltisi kullanılarak hazırlandı.
4. Sodyum klorür çözeltisi: 1 M NaCl çözeltisi 100 mM Tris-HCl (pH: 8.0) çözeltisi kullanılarak hazırlandı.
5. PON standart çözeltisi: 0.1 mM 4-nitrofenol 1 litrede hazırlandı. PON standart çözeltisi tüm PON1 enzim aktivitesi ölçüm deneylerinde standart çözelti olarak kullanıldı.

B - Analiz:

1. Ölçümlerde kullanılmak üzere hazırlanan kuartz tüpler dikkatlice temizlendi ve kurulandı.
2. Analizler için hazırlanan; paraokson deney, kalsiyum klorür ve sodyum klorür çözeltileri (bazal aktivite ölçümü hariç) ayrı ayrı ve dikkatlice karıştırıldı.
3. Reaksiyon +25 °C'de serumun ölçüm tüpüne eklenmesiyle başlatıldı.
4. Reaksiyon sonucunda oluşan p-nitrofenolün 412 nm dalga boyundaki absorbans değerleri 2 dakika süreyle spektrofotometre ile ölçüldü ve başlangıç ve 2. dakikadaki absorbansları kaydedildi.

C - Hesaplama:

1. Paraokson standart çözeltisi ölçümleri kullanılarak referans grafiği oluşturuldu (Şekil 3.31).
2. Serum/doku örnekleri uygulanarak elde edilen değerlerden PON1 absorbans farkları (ΔA_{PON1}) hesaplandı.

3. Elde edilen rakam k faktörü ile çarpılarak ünite değeri hesaplandı (Şekil 2.2).

$$\text{Absorbans farkı } (\Delta A_{\text{PON1}}) = (2. \text{ dakikadaki absorbans} - \text{başlangıç absorbansı}) / 2$$
$$\text{Th} \times 1000\,000$$

- k faktörü = $\frac{\text{Th} \times 1000\,000}{\text{Ec} \times \text{L} \times \text{Nm}}$
- Konsantrasyon (C) = $\Delta A / \text{ölçüm süresi (dk)} \times \text{k faktörü}$
(işlem 2 dakika sürdüğü için ΔA 2'ye bölünür.)

Th	Toplam hacim (1440 μl)
Nm	Numune (standart, serum ya da doku homojenatı) (40 μl)
Ec	Ekstinksiyon katsayısı (4-nitrofenol için: $16700 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)
L	Işık yolu (1 cm)
k faktörü	2156 olarak belirlendi (yukarıdaki formülden).

Şekil 2.2: Paraoksonaz-1 hesaplamalarında kullanılan formüller ve sabitler.

2.8.3. Arilesteraz Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi

2.8.3.1. Deneyin Yapılışı

Arilesteraz enzim aktivitesi fenil asetatın substrat olarak kullanıldığı enzimatik reaksiyon sonucu oluşan fenol miktarı tespit edilerek hesaplandı. Analiz aşamasındaki işlemler sırayla, kör, standart ve serum örnekleri için ayrı ayrı yapıldı. Standart tüpüne serum yerine fenil asetat standart çözeltisi eklendi. AE analizleri; hazırlık, analiz ve hesaplama olmak üzere üç basamakta yapıldı.

A- Hazırlık:

1. Fenil asetat stok çözeltisi: Etanolde hazırlanan 0.5 M fenil asetat stok çözeltisi kullanılıncaya kadar derin dondurucuda bekletildi.
2. Fenil asetat deney çözeltisi: 2 mM fenil asetat çözeltisi analizden hemen önce taze olarak hazırlandı. Bu amaçla 0.5 M fenil asetat stok çözeltisi ve 100 mM Tris-HCl (pH: 8.0) tampon çözeltileri kullanıldı.
3. Kalsiyum klorür çözeltisi: 2 mM CaCl_2 çözeltisi 100 mM Tris-HCl (pH: 8.0) tampon çözeltisi kullanılarak hazırlandı.
4. AE standart çözeltisi: 0.5 mM fenol 1 litrede hazırlandı. AE standart çözeltisi tüm AE enzim aktivitesi ölçüm deneylerinde standart çözelti olarak kullanıldı.

B - Analiz:

1. Ölçümlerde kullanılmak üzere hazırlanan kuartz tüpler dikkatlice temizlendi ve kurulandı.
2. Analizler için hazırlanan fenil asetat deney çözeltisi ve kalsiyum klorür çözeltisi dikkatlice karıştırıldı.
3. Serumlar ölçüm tüplerine eklenmeden önce 1/50 oranında distile su ile dilüe edildi.
4. Reaksiyon +25 °C’de serumun ölçüm tüpüne eklenmesiyle başlatıldı.
5. Reaksiyon sonucunda fenolün 270 nm dalga boyundaki absorbans değerleri 2 dakika süreyle spektrofotometre ile ölçüldü. Başlangıç ve 2. dakikadaki absorbansları kaydedildi.

C - Hesaplama:

1. Arilesteraz standart çözeltisi ölçümlerinden elde edilen grafik, serum ve doku AE enzim aktivitesi hesaplama aşamasında referans grafiği olarak kullanıldı (Şekil 3.32).
2. Elde edilen değerlerden AE absorbans farkları (ΔA_{AE}) hesaplandı.
3. Elde edilen rakam k faktörü ve dilüsyon katsayısı ile çarpılarak ünite değeri hesaplandı (Şekil 2.3).

Absorbans farkı (ΔA_{AE}) = (2. dakikadaki absorbans – başlangıç absorbansı)

$$Th \times 1000\ 000$$

$$\bullet \quad k \text{ faktörü} = \frac{Th \times 1000\ 000}{Ec \times L \times Nm}$$

$$\bullet \quad \text{Konsantrasyon (C)} = \Delta A / \text{ölçüm süresi (dk)} \times k \text{ faktörü} \times 50$$

(işlem 2 dakika sürdüğü için ΔA 'ye bölünür, çıkan bu değer k faktörü ile çarpıldıktan sonra, serumlar 1 / 50 oranında seyreltiltiğinden dilüsyon faktörü (50) ile çarpılır).

Th	Toplam hacim (1750 μ l)
Nm	Numune (standart, serum ya da doku homojenatı) (50 μ l)
Ec	Ekstinksiyon katsayısı (fenol için: 1310 $M^{-1} \text{ cm}^{-1}$)
L	Işık yolu (1 cm)
k faktörü	26718 olarak belirlendi (yukarıdaki formülden).

Şekil 2.3: Arilesteraz hesaplamalarında kullanılan formüller ve sabitler.

2.9. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS 10.00 paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışma parametreleri ortalama $\pm$ standard sapma (*Standart Deviation*: SD) ile sunuldu. İstatistiksel analizler sonucunda elde edilen; açile ghrelin, desaçile ghrelin, total ghrelin, PON1 ve AE düzeyleri virgülden sonra iki basamak, bu analiz parametrelerinin DİO ve kontrol grupları arasındaki değişim yüzde değerleri ise virgülden sonra bir basamak içeren yuvarlanmış rakamlar olarak hesaplandı. Gruplar arası verilerin karşılaştırılmasında Mann – Whitney U testi, tekrarlayan ölçümlerin istatistiksel anlamlılığının belirlenmesinde ise Wilcoxon rank testi kullanıldı. Veriler arasındaki olası ilişki Person korelasyon testi ile değerlendirildi. $P \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya iki aylık, 12'si erkek ve 12'si dişi olmak üzere toplam 24 adet *Wistar albino* türü sıçan dahil edildi. Çalışmada kullanılan 12 dişi sıçan sadece dişi ürogenital sistem organları analizleri açısından değerlendirildi. Diyet programı süresince kontrol ve DİO gruplarındaki sıçanlarda ölüm saptanmadı.

3.1. Vücut Kitle İndeksi Değişimleri

Vücut kitle indeksi, diyet programı başlangıcından itibaren 3 hafta aralıklarla periyodik olarak kaydedildi. Bazal, 3. hafta, 6. hafta, 9. hafta ve 12. hafta VKİ ölçümleri Tablo 3.1'de verilmiştir.

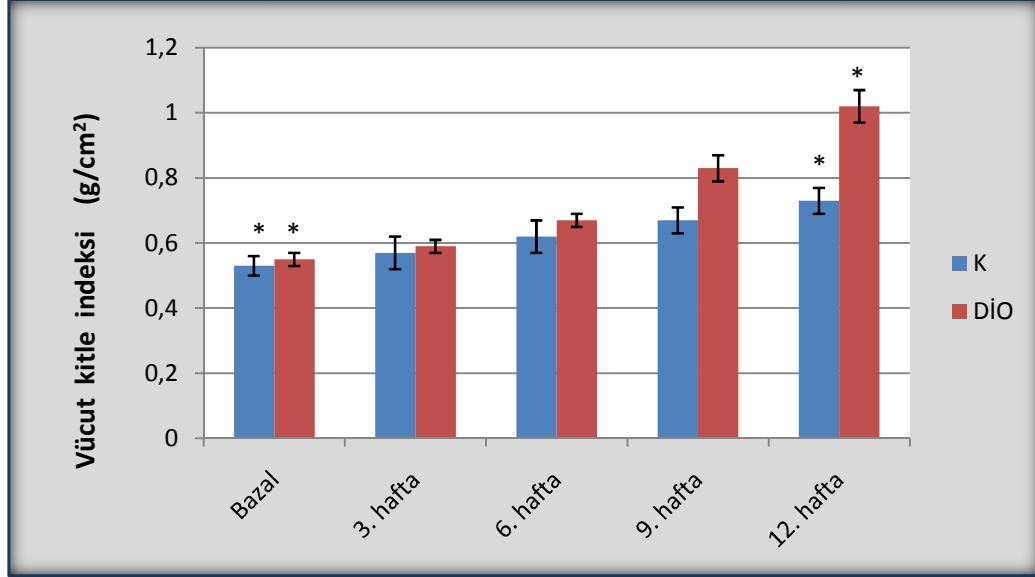
Tablo 3.1: Diyet öncesi ve sonrası erkek sıçanların vücut kitle indeksi.

GRUP	VKİ (g/cm ²)				
	Bazal	3. hafta	6. hafta	9. hafta	12. hafta
Kontrol (n:6)	0.53 ± 0.03^a	0.57 ± 0.05	0.62 ± 0.05	0.67 ± 0.04	0.73 ± 0.04^{a1}
DİO (n:6)	0.55 ± 0.02^b	0.59 ± 0.02	0.67 ± 0.02	0.83 ± 0.04	1.02 ± 0.05^{b1}

DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez. VKİ: Vücut Kitle İndeksi. a: Bazal Kontrol. b: Bazal DİO. a1: 12. hafta Kontrol. b1: 12. hafta DİO. a ile b karşılaştırıldığında: $p > 0.05$, a1 ile b1 karşılaştırıldığında: $p < 0.01$

Dişi sıçanlarda bazal VKİ değeri; DİO grubunda 0.51 ± 0.04 g/cm², kontrol grubunda 0.48 ± 0.02 g/cm² olup, gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0.05$). 12 haftalık diyet programının sonunda VKİ düzeyleri; DİO grubunda 0.90 ± 0.02 g/cm², kontrol grubunda 0.70 ± 0.03 g/cm² olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Erkek sıçanlarda bazal VKİ değeri; DİO grubunda 0.55 ± 0.02 g/cm², kontrol grubunda 0.53 ± 0.03 g/cm² olup, gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0.05$). 12 haftalık diyet programının sonunda VKİ düzeyleri; DİO grubunda 1.02 ± 0.05 g/cm², kontrol grubunda 0.73 ± 0.04 g/cm² olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Erkek sıçanlardaki VKİ değişim grafiği Şekil 3.1'de

verilmiştir. DİO ve kontrol grubundan erkek sıçanların 12. hafta sonu örnek görünüşleri Şekil 3.2’de gösterilmiştir.



Şekil 3.1: Diyet öncesi ve sonrası erkek sıçanların vücut kitle indeksi grafiği. DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez. K: Kontrol.



Şekil 3.2: 12. hafta sonunda kontrol ve DİO grubundan erkek sıçanların örnek görünüşleri. DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez.

3.2. Biyokimyasal Parametreler

Diyetle indüklenmiş obez ve kontrol gruplarındaki sıçanlarda saptanan biyokimyasal ölçümler Tablo 3.2’de gösterilmiştir. DİO grubunda; serum glukoz, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı arttığı saptanmıştır ($p < 0.05$). HDL kolesterolün ise DİO grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı belirlenmiştir ($p < 0.05$). ALT, AST, GGT, trigliserid, total protein, albumin, kalsiyum ve demir değerlerinde DİO ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 3.2: Biyokimyasal parametrelerin serum düzeyleri.

PARAMETRE	KONTROL (n:6)	DİO (n:6)	p DEĞERİ
Glukoz (mg/dL)	90.83 ± 5.85	182.17 ± 6.85	* $p < 0.01$
ALT (U/L)	53.83 ± 13.39	62.33 ± 14.99	$p > 0.05$
AST (U/L)	217.83 ± 92.09	209.33 ± 47.13	$p > 0.05$
GGT (U/L)	4.50 ± 0.84	5.00 ± 1.87	$p > 0.05$
Total Kolesterol (mg/dL)	149.33 ± 8.71	185.00 ± 6.93	* $p < 0.01$
Trigliserid (mg/dL)	128.67 ± 51.58	143.83 ± 33.35	$p > 0.05$
HDL Kolesterol (mg/dL)	43.00 ± 6.78	30.00 ± 5.14	* $p < 0.01$
LDL Kolesterol (mg/dL)	84.33 ± 8.55	126.23 ± 6.22	* $p < 0.01$
Total Protein (mg/dL)	7.25 ± 0.81	6.53 ± 0.55	$p > 0.05$
Albumin (mg/dL)	3.43 ± 0.41	3.18 ± 0.17	$p > 0.05$
Kalsiyum (mg/dL)	11.33 ± 0.81	10.73 ± 0.48	$p > 0.05$
Demir (µg/dl)	267.67 ± 71.03	238.33 ± 40.00	$p > 0.05$

DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez. ALT: Alanin aminotransferaz. AST: Aspartat aminotransferaz. GGT: Gamma glutamiltransferaz. HDL Kolesterol: yüksek yoğunluklu kolesterol. LDL Kolesterol: düşük yoğunluklu kolesterol.

3.3. Ghrelin Düzeyleri

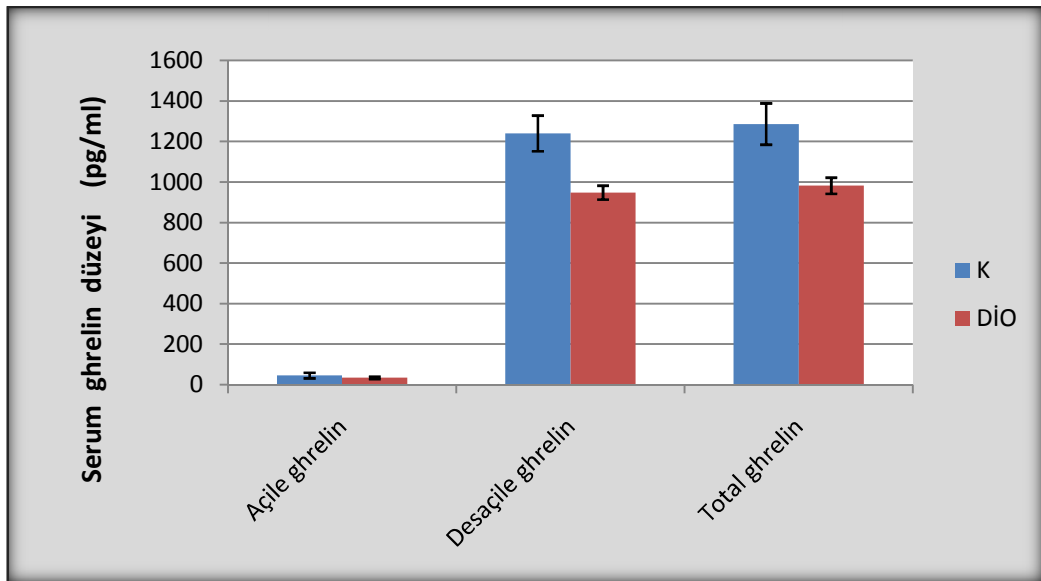
3.3.1. Serum Ghrelin Düzeyleri

Diyetle indüklenmiş obez ve kontrol gruplarındaki sıçanlarda saptanan serum ghrelin hormonu düzeyleri Tablo 3.3 ve Şekil 3.3'te gösterilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DİO grubunda açile ghrelin, desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerinin azaldığı gözlemlendi. DİO grubundaki desaçile ghrelin ve total ghrelin düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) iken, açile ghrelin düzeylerindeki azalmanın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı saptandı ($p > 0.05$).

Tablo 3.3: Serum ghrelin düzeyleri.

HORMON	KONTROL (n:6)	DİO (n:6)	p DEĞERİ
Açile ghrelin (pg/ml)	46.20 ± 13.95	34.00 ± 5.96	$p > 0.05$
Desaçile ghrelin (pg/ml)	1240.20 ± 88.17	948.20 ± 34.22	$*p < 0.01$
Total ghrelin (pg/ml)	1286.40 ± 102.03	982.20 ± 39.76	$*p < 0.01$

DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez.



Şekil 3.3: Serum ghrelin düzeyleri grafiği. DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez. K: Kontrol.

3.3.2. Doku Ghrelin Ekspresyonları

Radyoimmünoassay ve İHK yöntemleriyle analiz edilen doku ghrelin ekspresyonları; gastrointestinal sistem, ürogenital sistem, duyu organları, solunum sistemi, immün sistem, iskelet kas sistemi, kardiyovasküler sistem, sinir sistemi ve adipoz dokularında araştırılmış ve bulgular bu sıralama ile sunulmuştur.

İmmünohistokimyasal analizde, *Mayer Hematoksilen* boyama ile tüm hücrelerin nükleuslarının mavi renge boyandığı saptandı. Ghrelin eksprese eden hücrelerde; ghrelin ekspresyonunun hücre sitoplazmasında olduğu (adipoz dokusunda hücre membranı, spermelerde kuyruk kısımlarında) ve yoğunluğuna bağlı olarak hücrelerin spesifik bölümlerinin kırmızıdan kahverengiye kadar değişen çeşitli renklerde boyandığı saptandı.

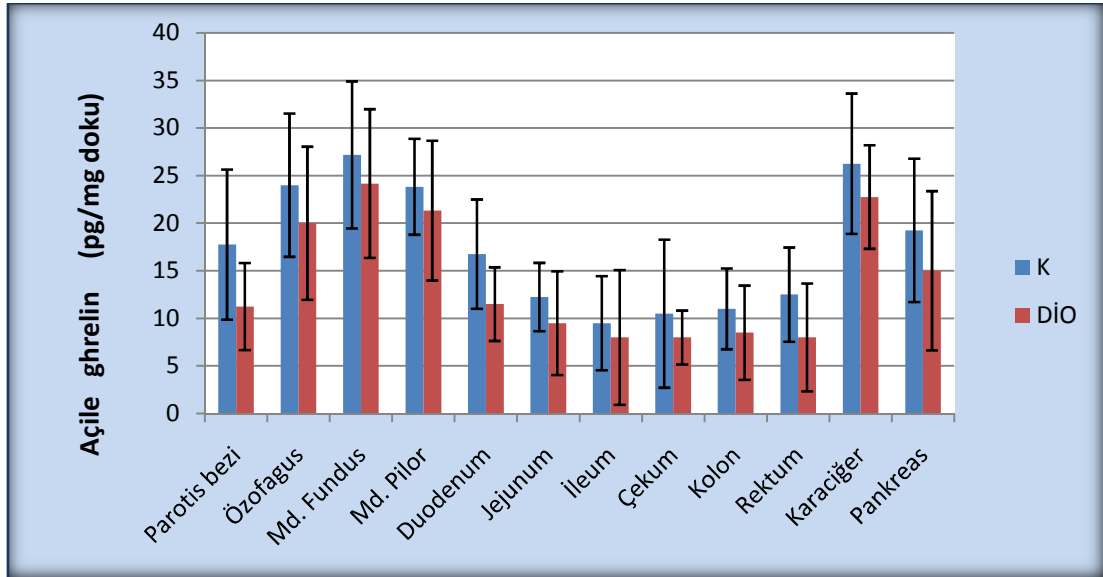
3.3.2.1. Gastrointestinal Sistem

Gastrointestinal sistem (GİS) incelemesinde sırasıyla; parotis bezi, özofagus, mide fundus, mide pilor, duodenum, jejunum, ileum, çekum, kolon, rektum, karaciğer ve pankreas dokuları incelenmiştir. RİA yöntemiyle ölçülen açile ghrelin düzeyleri Tablo 3.4 ve Şekil 3.4'te gösterilmiştir. DİO grubunda parotis bezi, özofagus, mide fundus, mide pilor, duodenum, jejunum, ileum, çekum, kolon, rektum, karaciğer ve pankreas dokularında açile ghrelin düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptandı. Fakat iki grubun dokularındaki açile ghrelin düzeyleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Kontrol grubuna göre DİO grubunda açile ghrelin düzeylerindeki azalma yüzdesi sırasıyla: Parotis bezi: % 36.6, özofagus: % 16.7, mide fundus: % 11.0, mide pilor: % 10.5, duodenum: % 31.3, jejunum: % 22.4, ileum: % 15.8, çekum: % 23.8, kolon: % 22.7, rektum: % 36.0, karaciğer: % 13.3, pankreas: % 22.1 idi.

Tablo 3.4: Gastrointestinal sistem doku açile ghrelın düzeyleri.

DOKU ADI	AÇİLE GHRELİN (pg/mg doku)		p DEĞERİ
	KONTROL (n:6)	DİO (n:6)	
Parotis bezi	17.75 ± 7.89	11.25 ± 4.57	$p > 0.05$
Özofagus	24.00 ± 7.53	20.00 ± 8.04	$p > 0.05$
Mide fundus	27.17 ± 7.73	24.17 ± 7.81	$p > 0.05$
Mide pilor	23.83 ± 5.04	21.33 ± 7.34	$p > 0.05$
Duodenum	16.75 ± 5.74	11.50 ± 3.87	$p > 0.05$
Jejunum	12.25 ± 3.59	9.50 ± 5.45	$p > 0.05$
İleum	9.50 ± 4.95	8.00 ± 7.07	$p > 0.05$
Çekum	10.50 ± 7.78	8.00 ± 2.83	$p > 0.05$
Kolon	11.00 ± 4.24	8.50 ± 4.95	$p > 0.05$
Rektum	12.50 ± 4.95	8.00 ± 5.66	$p > 0.05$
Karaciğer	26.25 ± 7.37	22.75 ± 5.44	$p > 0.05$
Pankreas	19.25 ± 7.54	15.00 ± 8.37	$p > 0.05$

DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez.



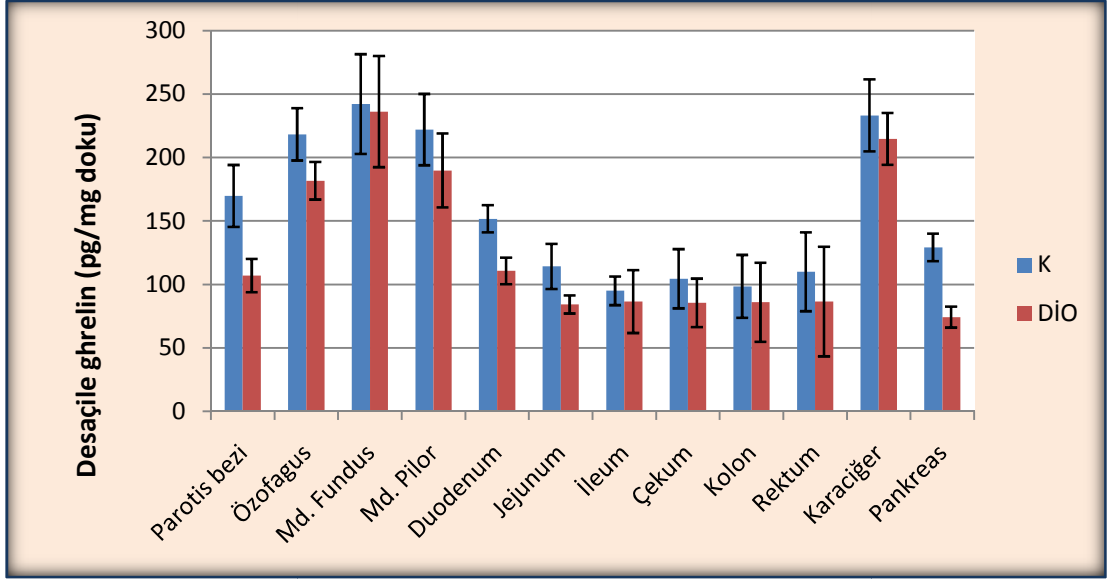
Şekil 3.4: Gastrointestinal sistem doku açile ghrelın düzeyleri grafiği. DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez. K: Kontrol. Md: Mide.

Radyoimmünoassay yöntemiyle gastrointestinal sistemde ölçülen desaçile ghrelin düzeyleri Tablo 3.5 ve Şekil 3.5'te gösterilmiştir. DİO grubunda parotis bezi, özofagus, duodenum, jejunum ve pankreas dokularındaki desaçile ghrelin düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük olarak saptandı ($p < 0.05$). DİO grubunda mide fundus, mide pilor, ileum, çekum, kolon, rektum ve karaciğer dokularında desaçile ghrelin düzeylerinde kontrol grubuna göre azalma saptanmasına karşın, farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Kontrol grubuna göre DİO grubundaki desaçile ghrelin düzeylerindeki azalma yüzdesi sırasıyla: Parotis bezi: % 37.0 özofagus: % 16.8, mide fundus: % 2.5, mide pilor % 14.5, duodenum: % 27.0, jejunum: % 26.3, ileum: % 8.9, çekum: % 18.2, kolon: % 12.7, rektum: % 21.3, karaciğer: % 7.9 ve pankreas: % 42.6 idi.

Tablo 3.5: Gastrointestinal sistem doku desaçile ghrelin düzeyleri.

DOKU ADI	DESAÇİLE GHRELİN (pg/mg doku)		p DEĞERİ
	KONTROL (n:6)	DİO (n:6)	
Parotis bezi	169.75 ± 24.39	107.00 ± 13.14	* $p < 0.05$
Özofagus	218.25 ± 20.61	181.75 ± 14.80	* $p < 0.05$
Mide fundus	242.17 ± 39.25	236.17 ± 43.83	$p > 0.05$
Mide pilor	222.00 ± 28.12	189.83 ± 29.10	$p > 0.05$
Duodenum	151.75 ± 10.72	110.75 ± 10.47	* $p < 0.05$
Jejunum	114.25 ± 17.80	84.25 ± 7.14	* $p < 0.05$
İleum	95.00 ± 11.31	86.50 ± 24.75	$p > 0.05$
Çekum	104.50 ± 23.33	85.50 ± 19.09	$p > 0.05$
Kolon	98.50 ± 24.75	86.00 ± 31.11	$p > 0.05$
Rektum	110.00 ± 31.11	86.50 ± 43.13	$p > 0.05$
Karaciğer	233.25 ± 28.43	214.75 ± 20.45	$p > 0.05$
Pankreas	129.25 ± 10.84	74.25 ± 8.22	* $p < 0.05$

DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez.



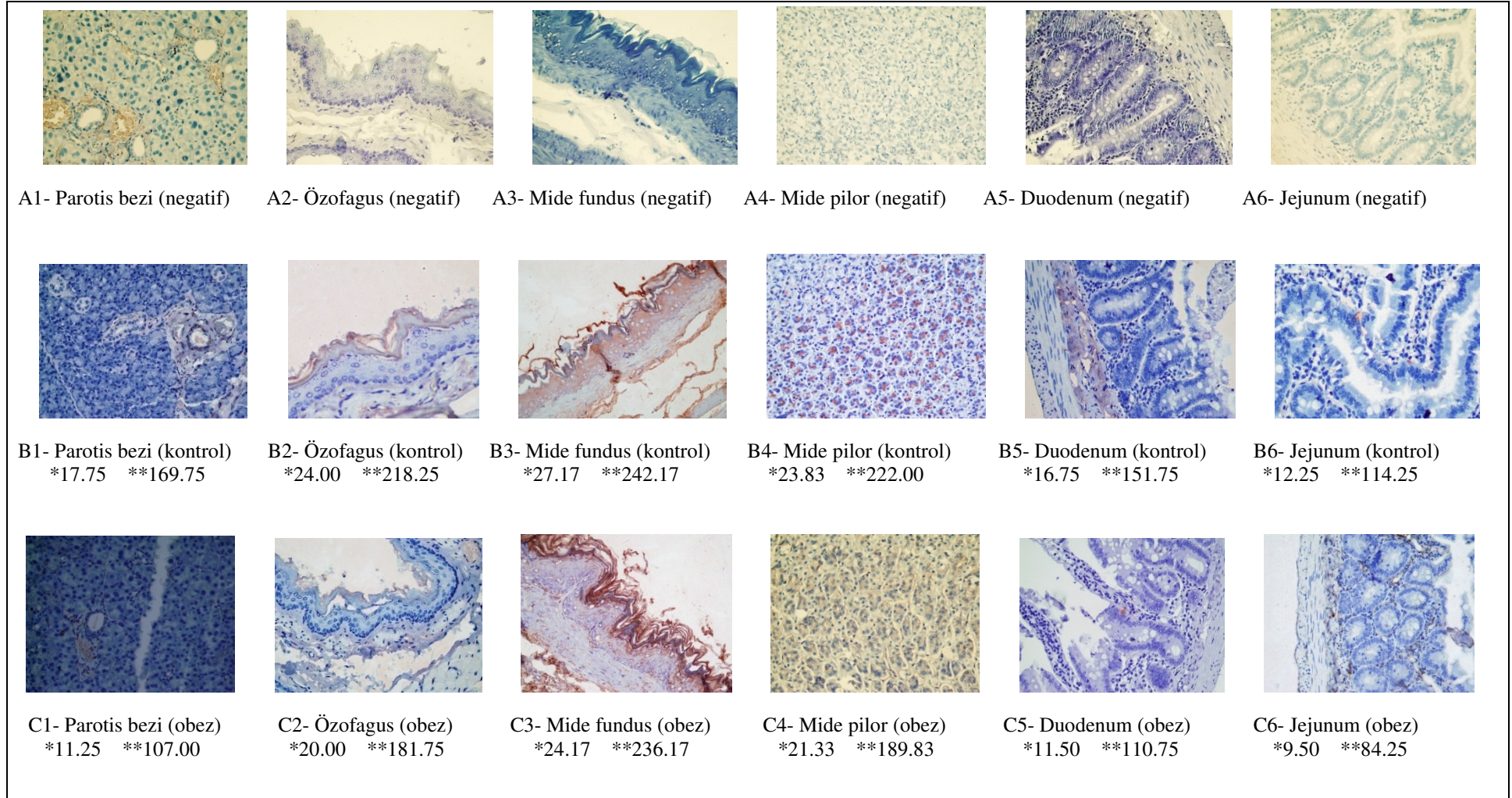
Şekil 3.5: Gastrointestinal sistem doku desaçile ghrelin düzeyleri grafiği. DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez. K: Kontrol. Md: Mide.

İmmünohistokimyasal yöntemle saptanan gastrointestinal sistem dokularındaki ghrelin immünoreaktivite değerlendirmesi Tablo 3.6’da, dokuların ghrelin ekspresyonlarını gösteren İHK fotoğrafları Şekil 3.6 a ve b’de gösterilmiştir.

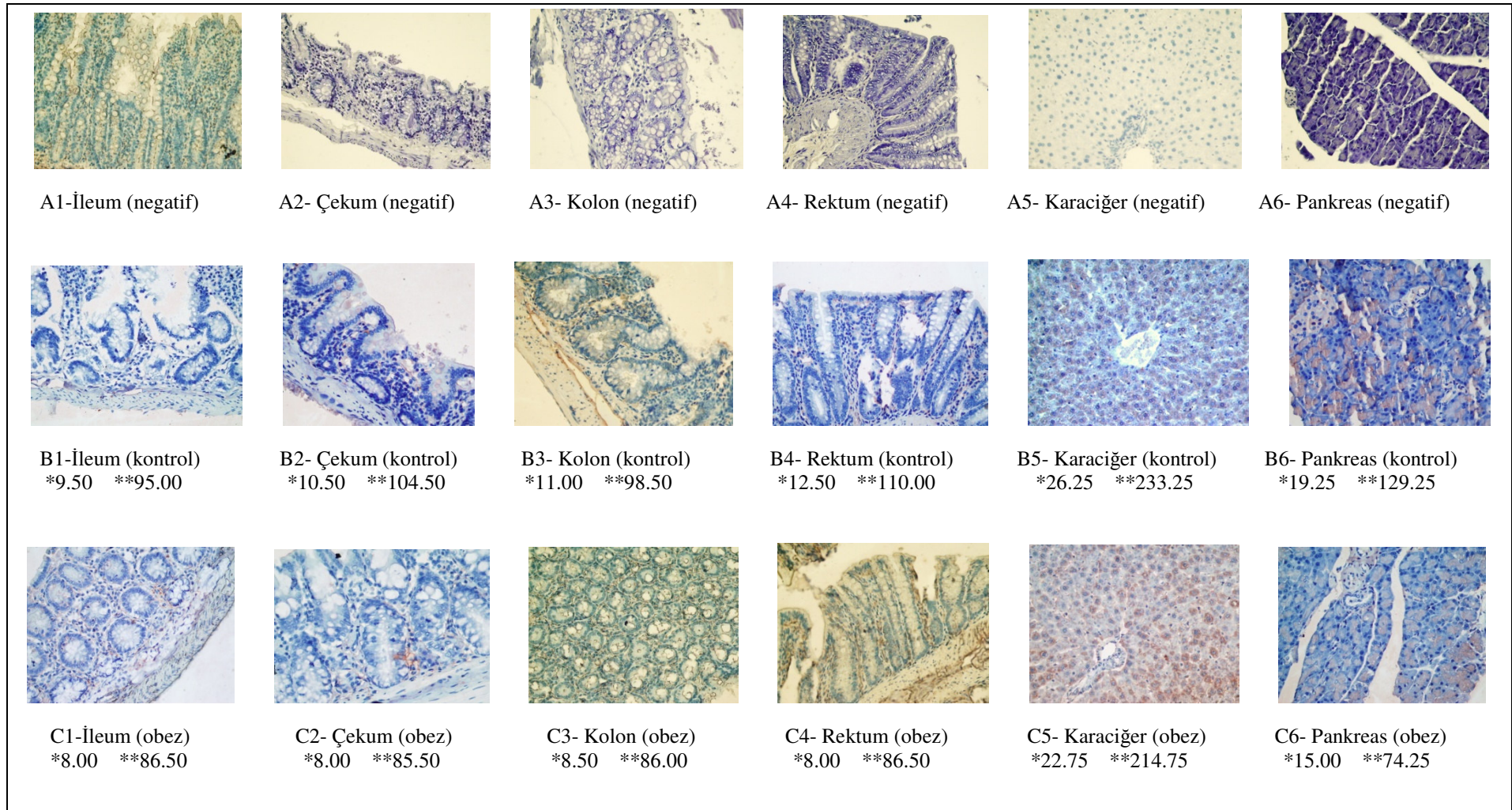
Tablo 3.6: Gastrointestinal sistem doku ghrel'in ekspresyonları.

DOKU	GHRELİN LOKALİZASYONU	İHKD	
		KONTROL	DİO
Parotis bezi	İnterlobüler duktuslar.	+ 2	+ 1
Özofagus	Çok katlı yassı epitelin granüler tabakasının (<i>stratum corneum</i>) üzeri.	+ 3	+ 3
Mide fundus	<i>Stratum corneum</i> ve <i>stratum granulosum</i> tabakaları daha belirgin olmak üzere, tüm çok katlı yassı epitel tabakası.	+ 3	+ 3
Mide pilor	Bez epiteli.	+ 3	+ 3
Duodenum	Bez epiteli.	+ 2	+ 1
Jejunum	Bez epiteli.	+ 1	–
İleum	Bez epiteli ve mukoza yüzey epiteli.	+ 1	–
Çekum	Bez epiteli.	+ 1	–
Kolon	Bez epiteli.	+ 1	–
Rektum	Bez epiteli.	+ 1	–
Karaciğer	Hepatosit hücreleri.	+ 3	+ 3
Pankreas	Seröz asinüsler.	+ 3	+ 2

İHKD: İmmunohistokimyasal değerlendirme. DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez.



Şekil 3.6a: Diyetle indüklenmiş obez sıçanların gastrointestinal sistemlerinde (parotis bezi, özofagus, mide fundus, mide pilor, duodenum, jejunum) ghrelin immünohistokimyasının dağılımı. A: Negatif immünohistokimyasal boyama. B: Kontrol. C: Diyetle indüklenmiş obez. *: Açile ghrelin düzeyi (pg/ml). **: Desaçile ghrelin düzeyi (pg/ml). Büyütme x 400.



Şekil 3.6b: Diyetle indüklenmiş obez sıçanların gastrointestinal sistemlerinde (İleum, çekum, kolon, rektum, karaciğer, pankreas) ghrelin immünohistokimyasının dağılımı. A: Negatif immünohistokimyasal boyama. B: Kontrol. C: Diyetle indüklenmiş obez. *: Açile ghrelin düzeyi (pg/ml). **: Desaçile ghrelin düzeyi (pg/ml). Büyütme x 400.

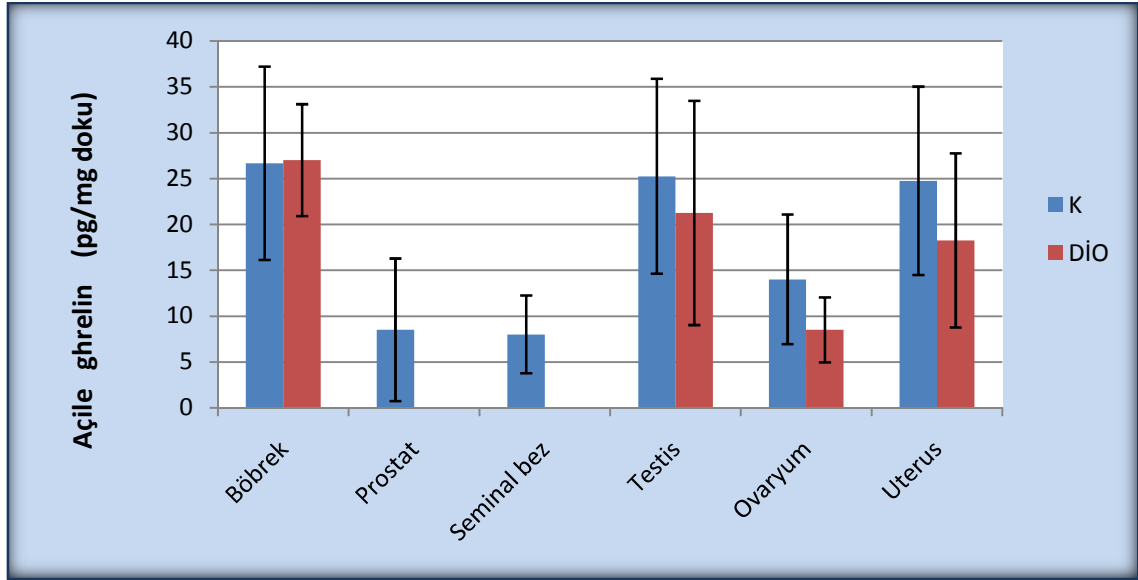
3.3.2.2. Ürogenital Sistem

Ürogenital sistemlerin incelemesinde sırasıyla; böbrek, prostat, seminal bez, testis, ovaryum ve uterus dokuları incelenmiştir. RİA yöntemiyle ürogenital sistemde ölçülen açile ghrelin düzeyleri Tablo 3.7 ve Şekil 3.7’de gösterilmiştir. DİO grubunda böbrek dokularındaki açile ghrelin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlendi. DİO grubunda testis, ovaryum ve uterus dokularında açile ghrelin düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptandı. Fakat iki grubun dokularındaki açile ghrelin düzeyleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). DİO grubunda prostat ve seminal bez dokularında, hem açile hem de desaçile ghrelin ekspresyonu yapılmadığı saptandı. Kontrol grubuna göre DİO grubundaki açile ghrelin düzeylerindeki azalma yüzdesi sırasıyla: Testis: % 15.8, ovaryum: % 39.3 ve uterus: % 26.3 idi. Fakat DİO grubundaki böbrek dokusunda açile ghrelinde % 1.2 artış saptandı.

Tablo 3.7: Ürogenital sistem doku açile ghrelin düzeyleri.

DOKU ADI	AÇİLE GHRELİN (pg/mg doku)		
	KONTROL (n:12) (6♂, 6♀)	DİO (n:12) (6♂, 6♀)	p DEĞERİ
Böbrek	26.67 ± 10.54	27.00 ± 6.10	$p > 0.05$
Prostat	8.50 ± 7.78	0	$*p < 0.000$
Seminal bez	8.00 ± 4.24	0	$*p < 0.000$
Testis	25.25 ± 10.63	21.25 ± 12.23	$p > 0.05$
Ovaryum	14.00 ± 7.07	8.50 ± 3.54	$p > 0.05$
Uterus	24.75 ± 10.28	18.25 ± 9.50	$p > 0.05$

DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez.



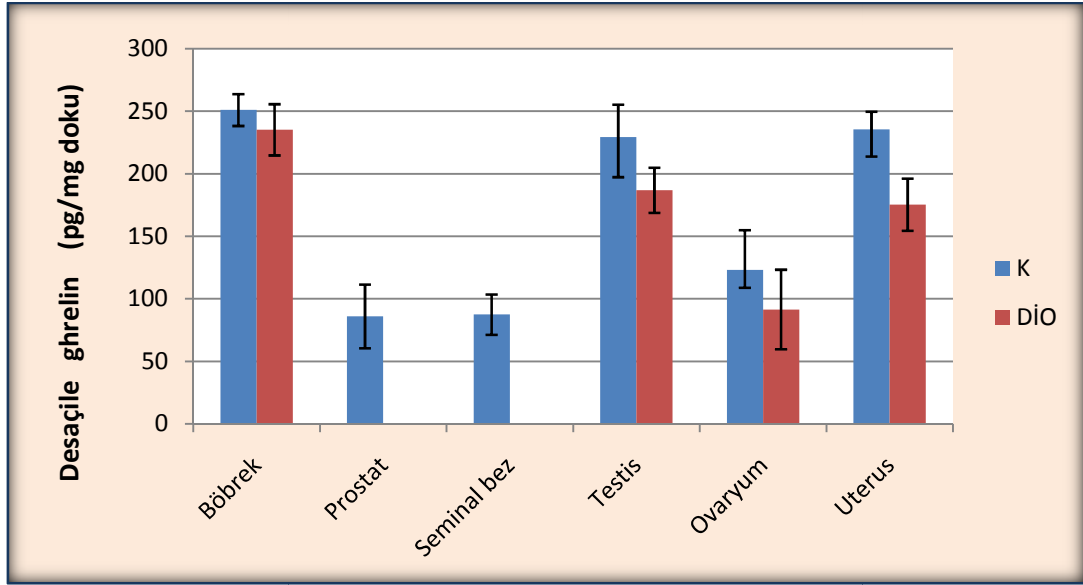
Şekil 3.7: Ürogenital sistem doku açile ghrelin düzeyleri grafiği. DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez. K: Kontrol.

Radyoimmünoassay yöntemiyle ürogenital sistemde ölçülen desaçile ghrelin düzeyleri Tablo 3.8 ve Şekil 3.8’de gösterilmiştir. DİO grubunda testis ve uterus dokularındaki desaçile ghrelin düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük olarak saptandı ($p < 0.05$). DİO grubunda böbrekve ovaryum dokularında desaçile ghrelin düzeylerinde kontrol grubuna göre azalma saptanmasına karşın, farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Kontrol grubuna göre DİO grubundaki desaçile ghrelin düzeylerindeki azalma yüzdesi sırasıyla: Böbrek: % 6.3, testis: % 18.5, ovaryum: % 25.6 ve uterus: % 25.6 idi.

Tablo 3.8: Ürogenital sistem doku desaçile ghrelin düzeyleri.

DOKU ADI	DESAÇİLE GHRELİN (pg/mg doku)		
	KONTROL (n:12) (6♂, 6♀)	DİO (n:12) (6♂, 6♀)	p DEĞERİ
Böbrek	251.00 ± 12.71	235.17 ± 20.50	$p > 0.05$
Prostat	86.00 ± 25.46	0	$*p < 0.000$
Seminal bez	87.50 ± 16.26	0	$*p < 0.000$
Testis	229.25 ± 31.98	186.75 ± 18.08	$*p < 0.05$
Ovaryum	123.00 ± 14.14	91.50 ± 31.82	$p > 0.05$
Uterus	235.50 ± 21.61	175.25 ± 20.85	$*p < 0.05$

DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez.



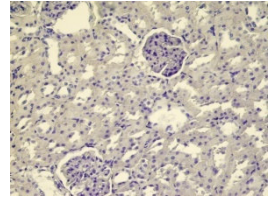
Şekil 3.8: Ürogenital sistem doku desaçile ghrelin düzeyleri grafiği. DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez. K: Kontrol.

İmmünohistokimyasal yöntemle saptanan ürogenital sistem dokularındaki ghrelin immünoreaktivite değerlendirilmesi Tablo 3.9’da, dokuların ghrelin ekspresyonlarını gösteren İHK fotoğrafları Şekil 3.9’da gösterilmiştir.

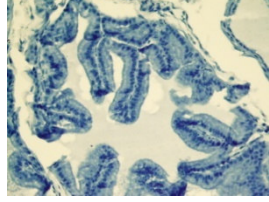
Tablo 3.9: Ürogenital sistem doku ghrelin ekspresyonları.

DOKU	GHRELİN LOKALİZASYONU	İHKD	
		KONTROL	DİO
Böbrek	Proksimal ve distal tübüllerin duktusları ve glomerüller.	+3	+3
Prostat		+1	–
Seminal bez	Seminal vezikülün bez epitelinde apikalde zayıf pozitiflik.	+1	–
Testis	Seminifer tübüllerdeki spermatitlerde (sperm kuyruğu).	+3	+2
Ovaryum	Corpus luteum: <i>Theca lutein</i> hücreleri.	+3	+2
Uterus	Endometriyum hücreleri.	+2	+1

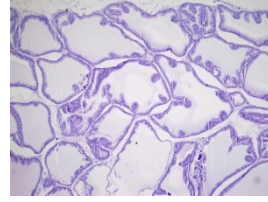
İHKD: İmmünohistokimyasal değerlendirme. DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez.



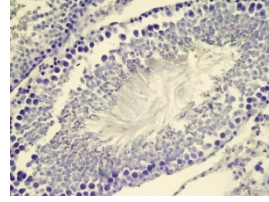
A1- Böbrek (negatif)



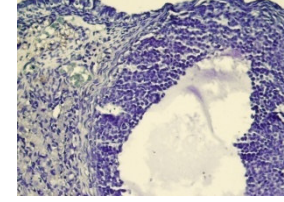
A2- Prostat (negatif)



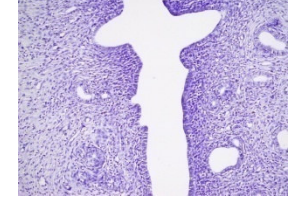
A3- Seminal bez (negatif)



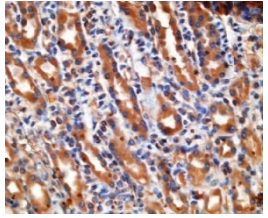
A4- Testis (negatif)



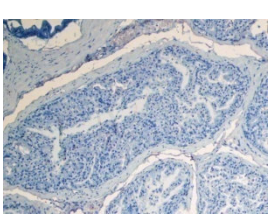
A5-Ovaryum (negatif)



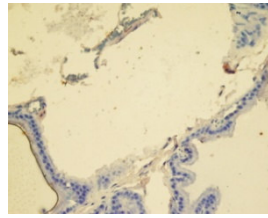
A6- Uterus (negatif)



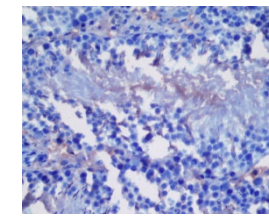
B1- Böbrek (kontrol)
*26.67 **251.00



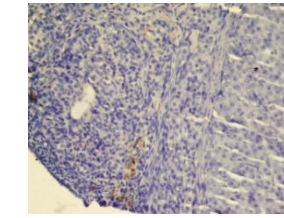
B2- Prostat (kontrol)
*8.50 **86.00



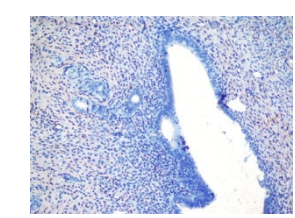
B3- Seminal bez (kontrol)
*8.00 **87.50



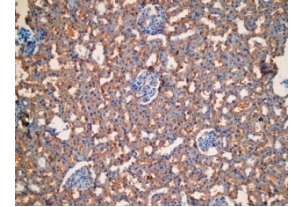
B4- Testis (kontrol)
*25.25 **229.25



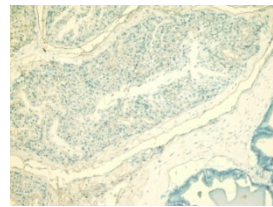
B5-Ovaryum (kontrol)
*14.00 **123.00



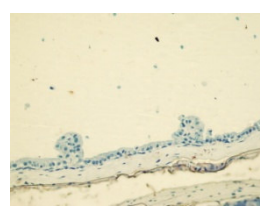
B6- Uterus (kontrol)
*24.75 **235.50



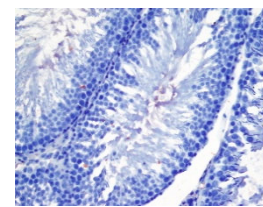
C1-Böbrek (obez)
*27.00 **235.17



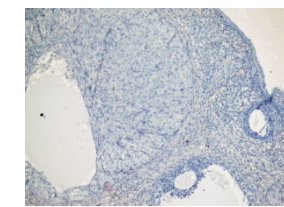
C2-Prostat (obez)
*0.00 **0.00



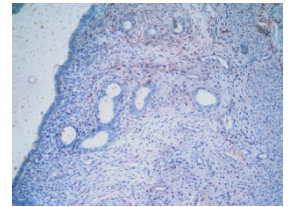
C3- Seminal bez (obez)
*0.00 **0.00



C4-Testis (obez)
*21.25 **186.75



C5-Ovaryum (obez)
*8.50 **91.50



C6-Uterus (obez)
*18.25 **175.25

Şekil 3.9: Diyetle indüklenmiş obez sıçanların ürogenital sistemlerinde (böbrek, prostat, seminal bez, testis, ovaryum, uterus) ghrelin immünohistokimyasının dağılımı. A: Negatif immünohistokimyasal boyama. B: Kontrol. C: Diyetle indüklenmiş obez. *: Açile ghrelin düzeyi (pg/ml). **: Desaçile ghrelin düzeyi (pg/ml). Büyütme x 400.

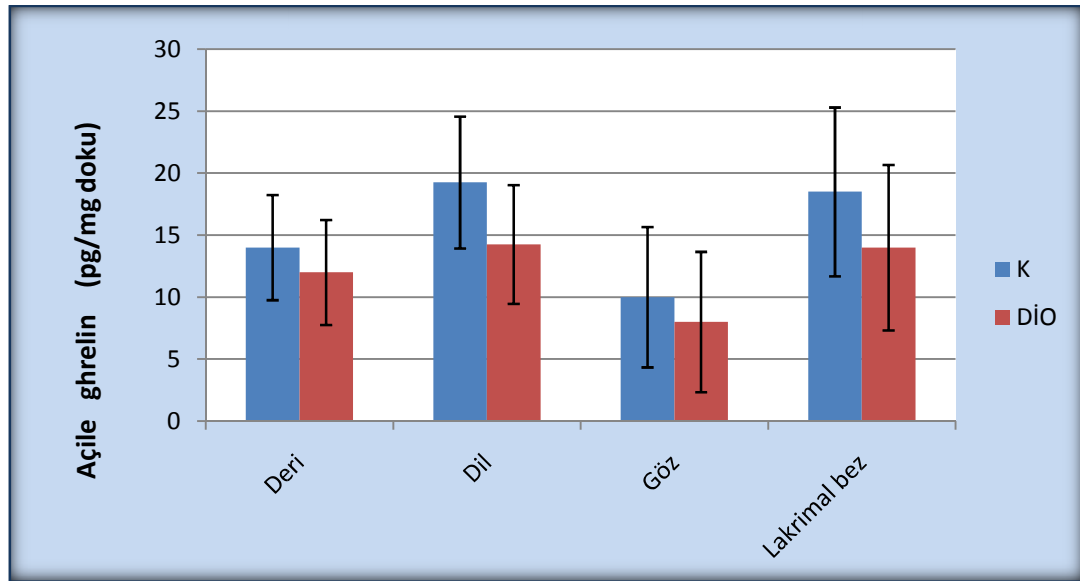
3.3.2.3. Duyu Organları

Duyu organlarının incelemesinde sırasıyla; deri, dil, göz ve lakrimal bez dokuları incelenmiştir. RİA yöntemiyle duyu organlarında ölçülen açile ghrelın düzeyleri Tablo 3.10 ve Şekil 3.10'da gösterilmiştir. DİO grubunda deri, dil, göz ve lakrimal bez dokularında açile ghrelın düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptandı. Fakat iki grubun dokularındaki açile ghrelın düzeyleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Kontrol grubuna göre DİO grubundaki açile ghrelın düzeylerindeki azalma yüzdesi sırasıyla: Deri: % 14.3, dil: % 26.0, göz: % 20.0, lakrimal bez: % 24.3 idi.

Tablo 3.10: Duyu organları doku açile ghrelın düzeyleri.

DOKU ADI	AÇİLE GHRELİN (pg/mg doku)		
	KONTROL (n:6)	DİO (n:6)	p DEĞERİ
Deri	14.00 ± 4.24	12.00 ± 4.24	$p > 0.05$
Dil	19.25 ± 5.32	14.25 ± 4.79	$p > 0.05$
Göz	10.00 ± 5.66	8.00 ± 5.66	$p > 0.05$
Lakrimal bez	18.50 ± 6.81	14.00 ± 6.68	$p > 0.05$

DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez.



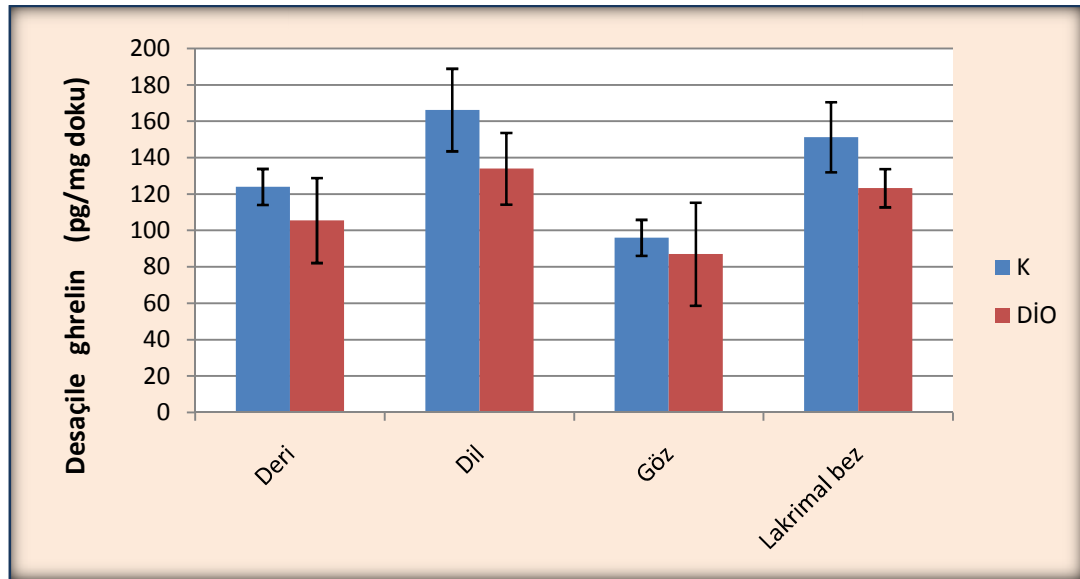
Şekil 3.10: Duyu organları doku açile ghrelın düzeyleri grafiğı. DİO: Diyetle indüklenmiş obez. K: Kontrol.

Radyoimmünoassay yöntemiyle duyu organlarında ölçülen desaçile ghrelin düzeyleri Tablo 3.11 ve Şekil 3.11’de gösterilmiştir. DİO grubunda lakrimal bez dokularındaki desaçile ghrelin düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük olarak saptandı ($p < 0.05$). DİO grubunda deri, dil ve göz dokularında desaçile ghrelin düzeylerinde kontrol grubuna göre azalma saptanmasına karşın, farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Kontrol grubuna göre DİO grubundaki desaçile ghrelin düzeylerindeki azalma yüzdesi sırasıyla: Deri: % 14.9, dil: % 19.4, göz: % 9.4, lakrimal bez: % 18.5 idi.

Tablo 3.11: Duyu organları doku desaçile ghrelin düzeyleri.

DOKU ADI	DESAÇİLE GHRELİN (pg/mg doku)		
	KONTROL (n:6)	DİO (n:6)	p DEĞERİ
Deri	124.00 ± 9.90	105.50 ± 23.33	$p > 0.05$
Dil	166.25 ± 22.68	134.00 ± 19.71	$p > 0.05$
Göz	96.00 ± 9.90	87.00 ± 28.28	$p > 0.05$
Lakrimal bez	151.25 ± 19.26	123.25 ± 10.50	$*p < 0.05$

DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez.



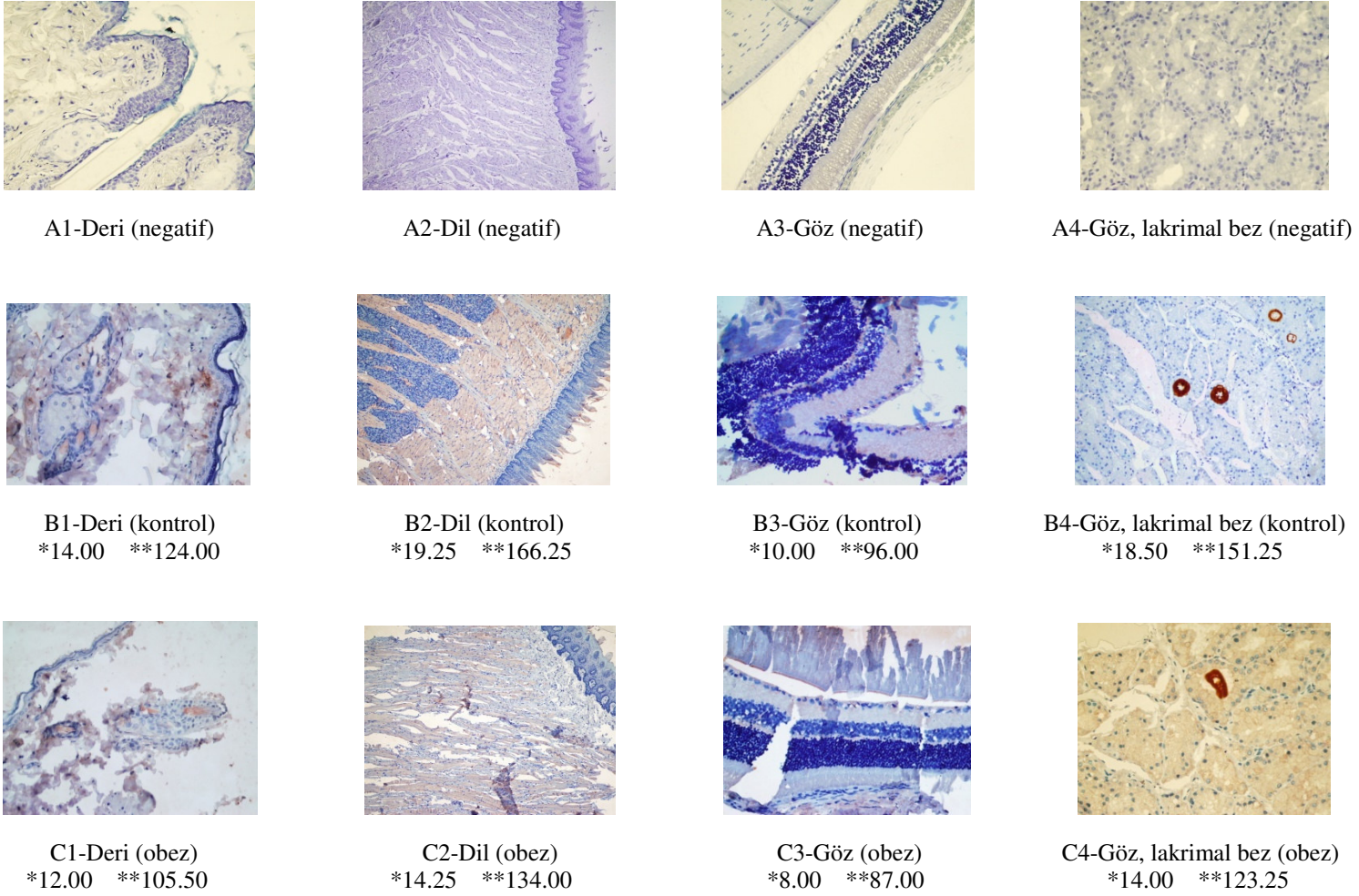
Şekil 3.11: Duyu organları doku desaçile ghrelin düzeyleri grafiği. DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez. K: Kontrol.

İmmünohistokimyasal yöntemle saptanan duyu organlarının dokularındaki ghrelin immünoreaktivite değerlendirmesi Tablo 3.12’de, dokuların ghrelin ekspresyonlarını gösteren İHK fotoğrafları Şekil 3.12’de gösterilmiştir.

Tablo 3.12: Duyu organları doku ghrelin ekspresyonları.

DOKU	GHRELİN LOKALİZASYONU	İHKD	
		KONTROL	DİO
Deri	Kıl folikülllerinde.	+2	+1
Dil	Epitel doku, kaslar ve filiform papillaların apikal yüzeyleri.	+3	+2
Göz	Retinadaki çubuk ve koni hücreleri.	+1	–
Lakrimal bez		+1	+1

İHKD: İmmünohistokimyasal değerlendirme. DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez.



Şekil 3.12: Diyetle indüklenmiş obez sıçanların duyu organları (deri, dil, göz, lakrimal bez) ghrelin immünohistokimyasının dağılımı. A: Negatif immünohistokimyasal boyama. B: Kontrol. C: Diyetle indüklenmiş obez (pg/ml). *: Açık ghrelin düzeyi (pg/ml). **: Desaçık ghrelin düzeyi (pg/ml). Büyütme x 400.

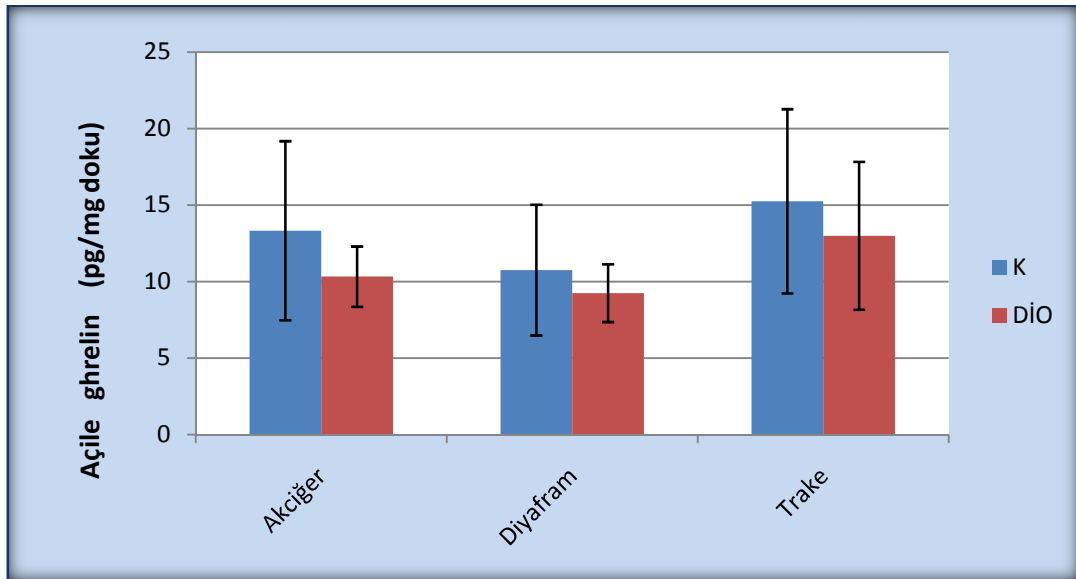
3.3.2.4. Solunum Sistemi

Solunum sisteminin incelemesinde sırasıyla; akciğer, diyafram ve trake dokuları incelenmiştir. RİA yöntemiyle solunum sisteminde ölçülen açile ghrelin düzeyleri Tablo 3.13 ve Şekil 3.13'te gösterilmiştir. DİO grubunda akciğer, diyafram ve trake dokularında açile ghrelin düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptandı. Fakat iki grubun dokularındaki açile ghrelin düzeyleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Kontrol grubuna göre DİO grubundaki açile ghrelin düzeylerindeki azalma yüzdesi sırasıyla: Akciğer: % 22.5, diyafram: % 14.0, trake: % 14.8 idi.

Tablo 3.13: Solunum sistemi doku açile ghrelin düzeyleri.

DOKU ADI	AÇİLE GHRELİN (pg/mg doku)		
	KONTROL (n:6)	DİO (n:6)	p DEĞERİ
Akciğer	13.33 ± 5.85	10.33 ± 1.97	$p > 0.05$
Diyafram	10.75 ± 4.27	9.25 ± 1.89	$p > 0.05$
Trake	15.25 ± 6.02	13.00 ± 4.83	$p > 0.05$

DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez.



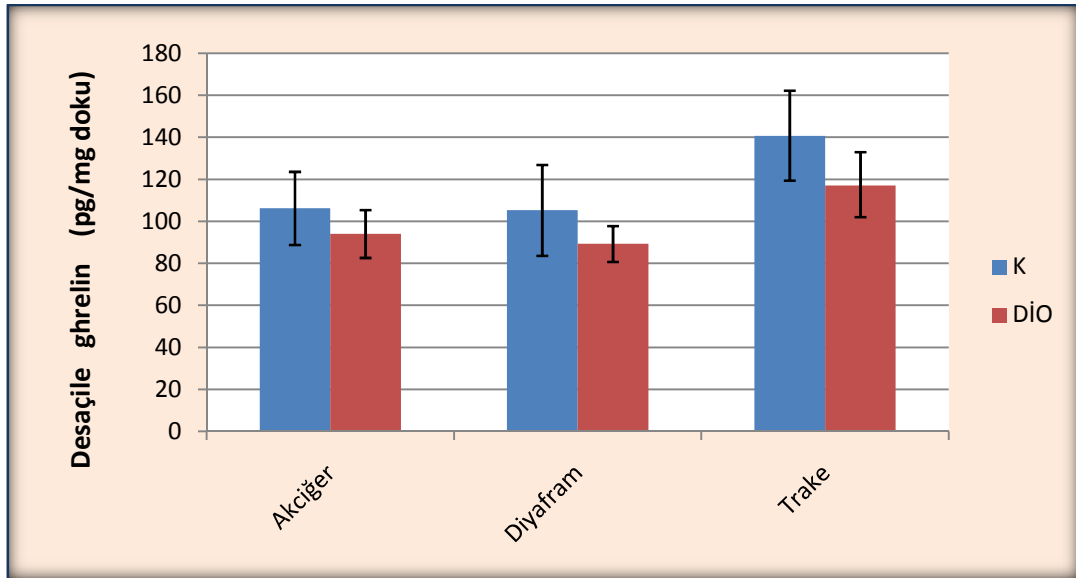
Şekil 3.13: Solunum sistemi doku açile ghrelin düzeyleri grafiği. DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez. K: Kontrol.

Radyoimmünoassay yöntemiyle solunum sisteminde ölçülen desajaile ghrelin düzeyleri Tablo 3.14 ve Şekil 3.14’de gösterilmiştir. DİO grubunda akciğer, diyafram ve trake dokularındaki desajaile ghrelin düzeylerinde, kontrol grubuna göre azalma saptanmasına karşın, farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Kontrol grubuna göre DİO grubundaki desajaile ghrelin düzeylerindeki azalma yüzdesi sırasıyla: Akciğer: % 12.9, diyafram: % 17.9, trake: % 20.3 idi.

Tablo 3.14: Solunum sistemi doku desajaile ghrelin düzeyleri.

DOKU ADI	DESAÇİLE GHRELİN (pg/mg doku)		
	KONTROL (n:6)	DİO (n:6)	p DEĞERİ
Akciğer	106.17 ± 17.41	94.00 ± 11.42	$p > 0.05$
Diyafram	105.25 ± 21.65	89.25 ± 8.54	$p > 0.05$
Trake	140.75 ± 21.41	117.00 ± 15.90	$p > 0.05$

DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez.



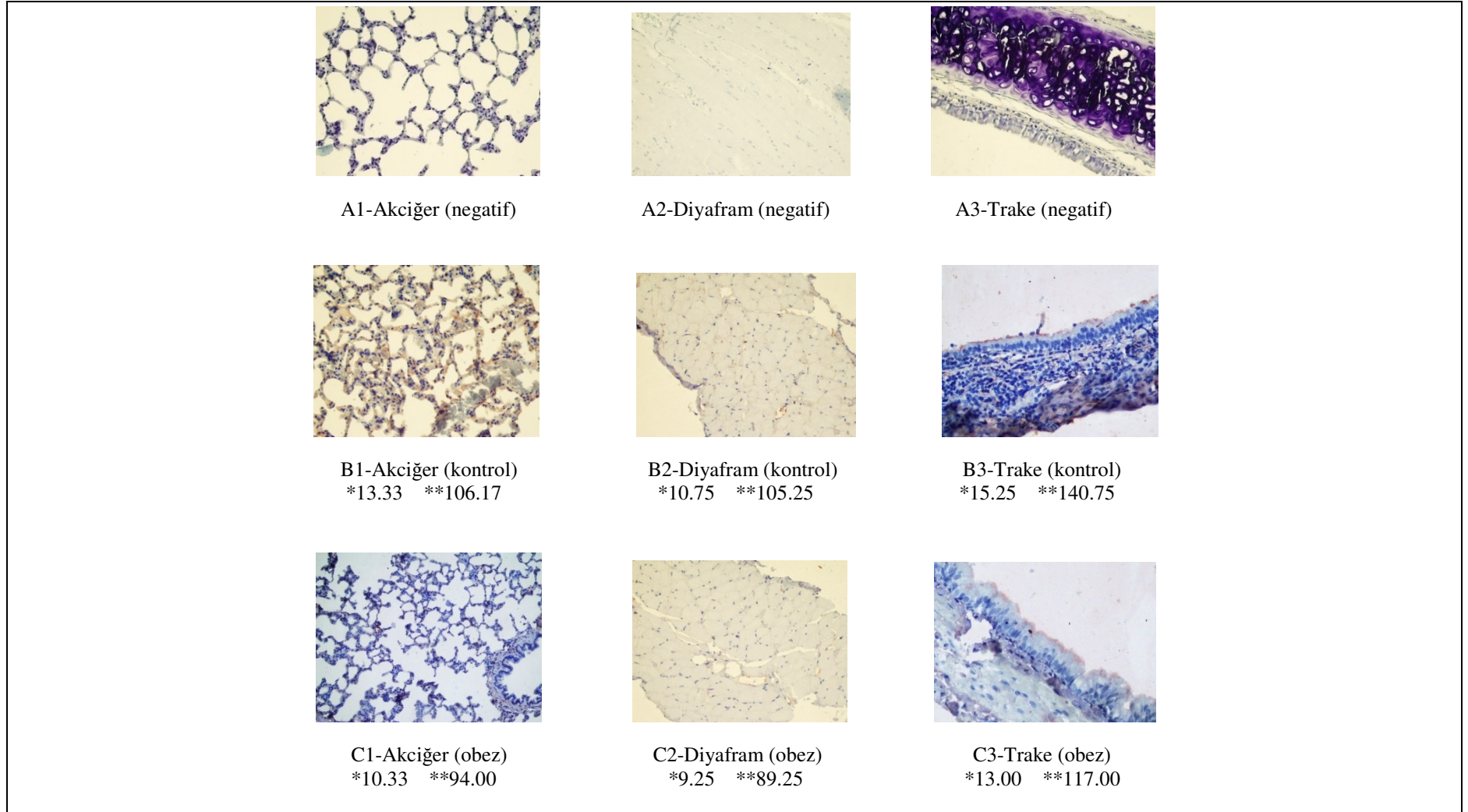
Şekil 3.14: Solunum sistemi doku desajaile ghrelin düzeyleri grafiği. DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez. K: Kontrol.

İmmünohistokimyasal yöntemle saptanan solunum sistemi dokularındaki ghrelin immünoreaktivite değeri Tablo 3.15’de, dokuların ghrelin ekspresyonlarını gösteren İHK fotoğrafları Şekil 3.15’de gösterilmiştir.

Tablo 3.15: Solunum sistemi doku ghrelin ekspresyonları.

DOKU	GHRELİN LOKALİZASYONU	İHKD	
		KONTROL	DİO
Akciğer	Alveol epitelinde zayıf, apikalde kuvvetli. Alveoller negatif, bronş ve bronşiolde epitel sitoplazmalarının apikal kısmı.	+1	+1
Diyafram	Solunum epitelinde apikal sitoplazmik.	+1	+1
Trake	Kas hücreleri sitoplazmalarının apikali.	+2	+1

İHKD: İmmünohistokimyasal değerlendirme. DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez.



Şekil 3.15: Diyetle indüklenmiş obez sıçanların solunum sistemlerinde (akciğer, diyafram, trake) ghrelin immünohistokimyasının dağılımı. A: Negatif immünohistokimyasal boyama. B: Kontrol. C: Diyetle indüklenmiş obez. *: Açile ghrelin düzeyi (pg/ml). **: Desaçile ghrelin düzeyi (pg/ml). Büyütme x 400.

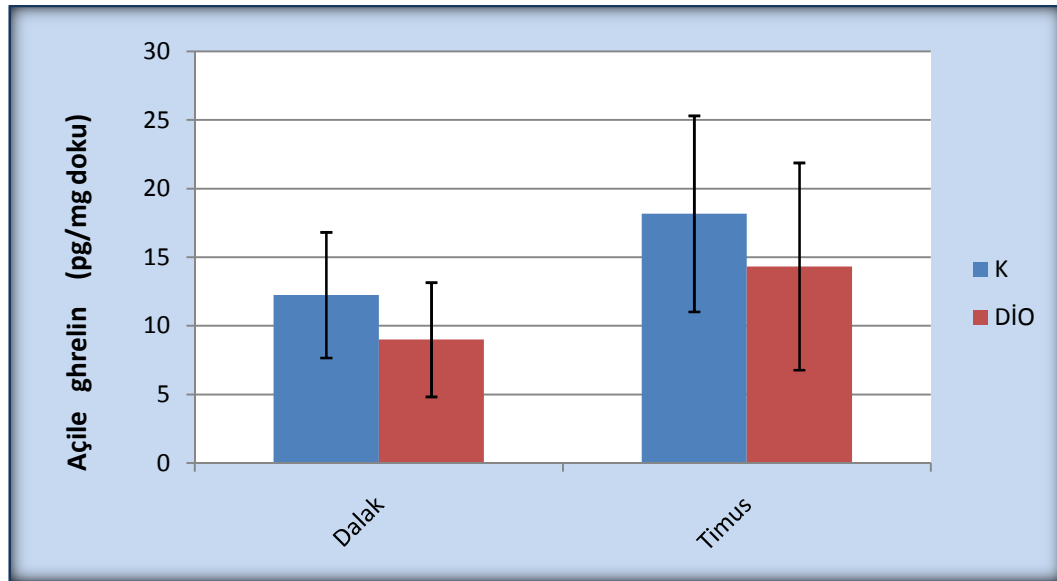
3.3.2.5. İmmün Sistem

İmmün sistemin incelemesinde sırasıyla; dalak ve timus dokuları incelenmiştir. RİA yöntemiyle immün sistemde ölçülen açile ghrelin düzeyleri Tablo 3.16 ve Şekil 3.16'da gösterilmiştir. DİO grubunda dalak ve timus dokularında açile ghrelin düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptandı. Fakat iki grubun dokularındaki açile ghrelin düzeyleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Kontrol grubuna göre DİO grubundaki açile ghrelin düzeylerindeki azalma yüzdesi sırasıyla: Dalak: % 36.1, timus: % 26.8 idi.

Tablo 3.16: İmmün sistem doku açile ghrelin düzeyleri.

DOKU ADI	AÇİLE GHRELİN (pg/mg doku)		
	KONTROL (n:6)	DİO (n:6)	p DEĞERİ
Dalak	12.25 ± 4.57	9.00 ± 4.16	$p > 0.05$
Timus	18.17 ± 7.14	14.33 ± 7.55	$p > 0.05$

DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez.



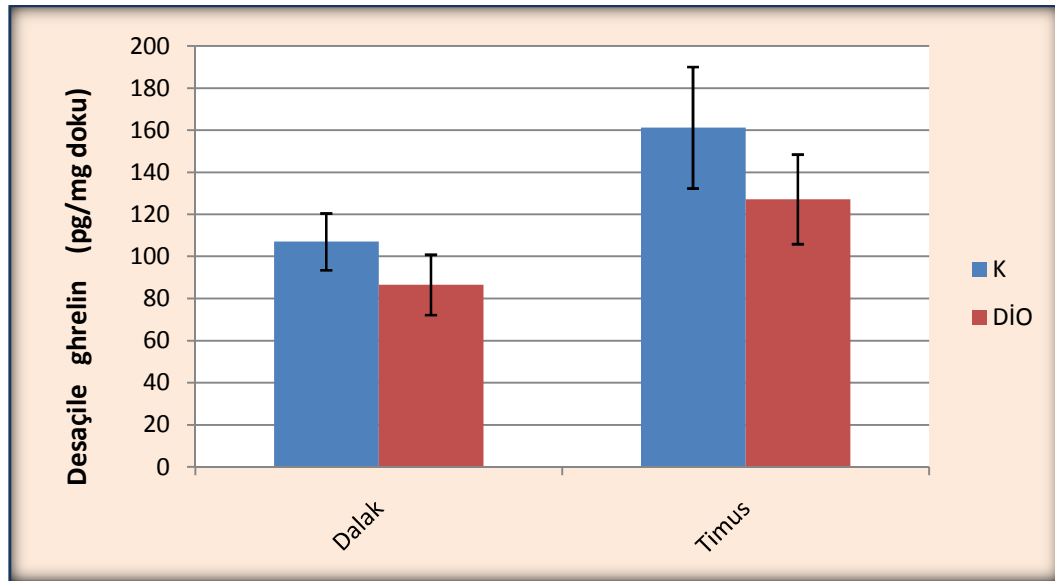
Şekil 3.16: İmmün sistem doku açile ghrelin düzeyleri grafiği. DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez. K: Kontrol.

Radyoimmünoassay yöntemiyle immün sistemde ölçülen desaçile ghrelin düzeyleri Tablo 3.17 ve Şekil 3.17’de gösterilmiştir. DİO grubunda timus dokularındaki desaçile düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük olarak saptandı ($p < 0.05$). DİO grubunda dalak dokularında desaçile ghrelin düzeylerinde kontrol grubuna göre azalma saptanmasına karşın, farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Kontrol grubuna göre DİO grubundaki desaçile ghrelin düzeylerindeki azalma yüzdesi sırasıyla: Dalak: % 23.7, timus: % 26.7 idi.

Tablo 3.17: İmmün sistem doku desaçile ghrelin düzeyleri.

DOKU ADI	DESAÇİLE GHRELİN (pg/mg doku)		
	KONTROL (n:6)	DİO (n:6)	p DEĞERİ
Dalak	107.00 ± 13.49	86.50 ± 14.34	$p > 0.05$
Timus	161.17 ± 28.84	127.17 ± 21.30	$*p < 0.05$

DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez.



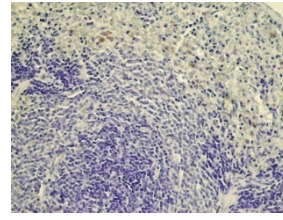
Şekil 3.17: İmmün sistem doku desaçile ghrelin düzeyleri grafiği. DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez. K: Kontrol.

İmmünohistokimyasal yöntemle saptanan immün sistem dokularındaki ghrelin immünoreaktivite değeri Tablo 3.18’de, dokuların ghrelin ekspresyonlarını gösteren İHK fotoğrafları Şekil 3.18’de gösterilmiştir.

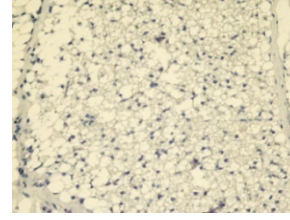
Tablo 3.18: İmmün sistem doku ghrelin ekspresyonları.

DOKU	GHRELİN LOKALİZASYONU	İHKD	
		KONTROL	DİO
Dalak	Kırmızı pulpa bölgesi.	+2	+1
Timus	Medulla, timik cisimcikler (hassal cisimcikleri).	+2	+2

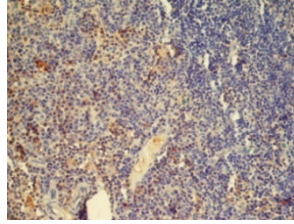
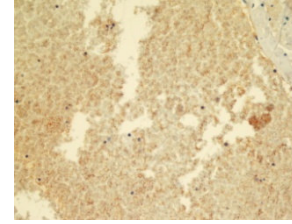
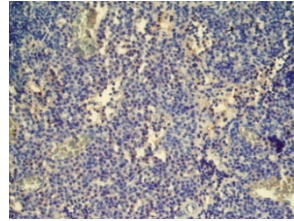
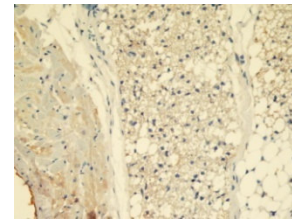
İHKD: İmmünohistokimyasal değerlendirme. DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez.



A1-Dalak (negatif)



A2-Timus (negatif)

B1-Dalak (kontrol)
*12.25 **107.00B2-Timus (kontrol)
*18.17 **161.17C1-Dalak (obez)
*9.00 **86.50C2-Timus (obez)
*14.33 **127.17

Şekil 3.18: Diyetle indüklenmiş obez sıçanların immün sistemlerinde (dalak, timus) ghrelin immünohistokimyasının dağılımı. A: Negatif immünohistokimyasal boyama. B: Kontrol. C: Diyetle indüklenmiş obez. *: Açile ghrelin düzeyi (pg/ml). **: Desaçile ghrelin düzeyi (pg/ml). Büyütme x 400.

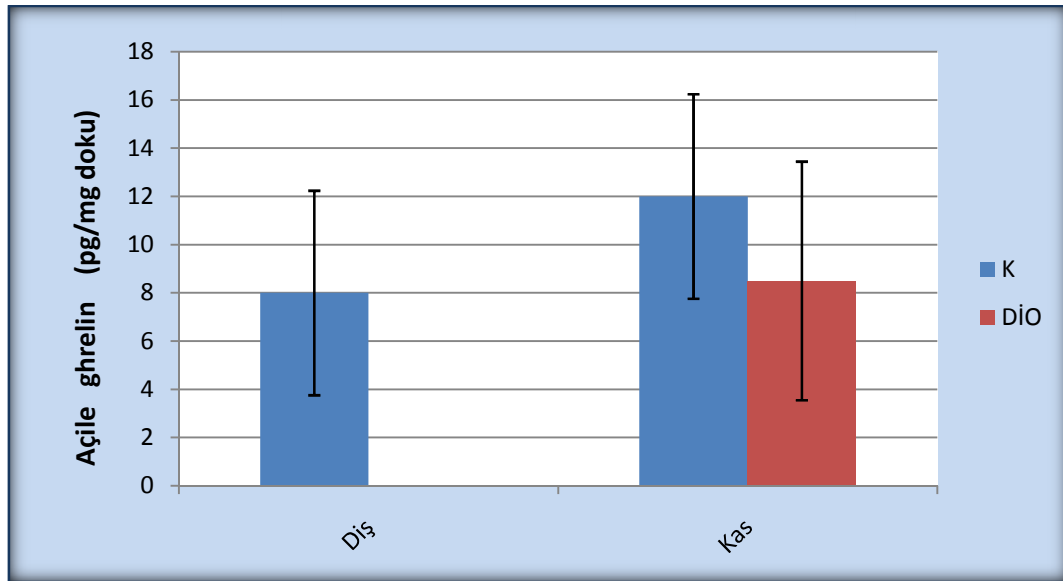
3.3.2.6. İskelet Kas Sistemi

İskelet kas sisteminin incelemesinde sırasıyla; diş ve kas dokuları incelenmiştir. RİA yöntemiyle iskelet kas sisteminde ölçülen açile ghrelin düzeyleri Tablo 3.19 ve Şekil 3.19’da gösterilmiştir. DİO grubunda diş dokularında, hem açile hem de desaçile ghrelin ekspresyonu yapılmadığı saptandı. DİO grubunda kas dokularında açile ghrelin düzeylerinde kontrol grubuna göre azalma saptanmasına karşın, farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Kontrol grubuna göre DİO grubundaki açile ghrelin düzeylerindeki azalma yüzdesi sırasıyla: Diş: % 100, kas: % 29.2 idi.

Tablo 3.19: İskelet kas sistemi doku açile ghrelin düzeyleri.

DOKU ADI	AÇİLE GHRELİN (pg/mg doku)		
	KONTROL (n:6)	DİO (n:6)	p DEĞERİ
Diş	8.00 ± 4.24	0	* $p < 0.000$
Kas	12.00 ± 4.24	8.50 ± 4.95	$p > 0.05$

DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez.



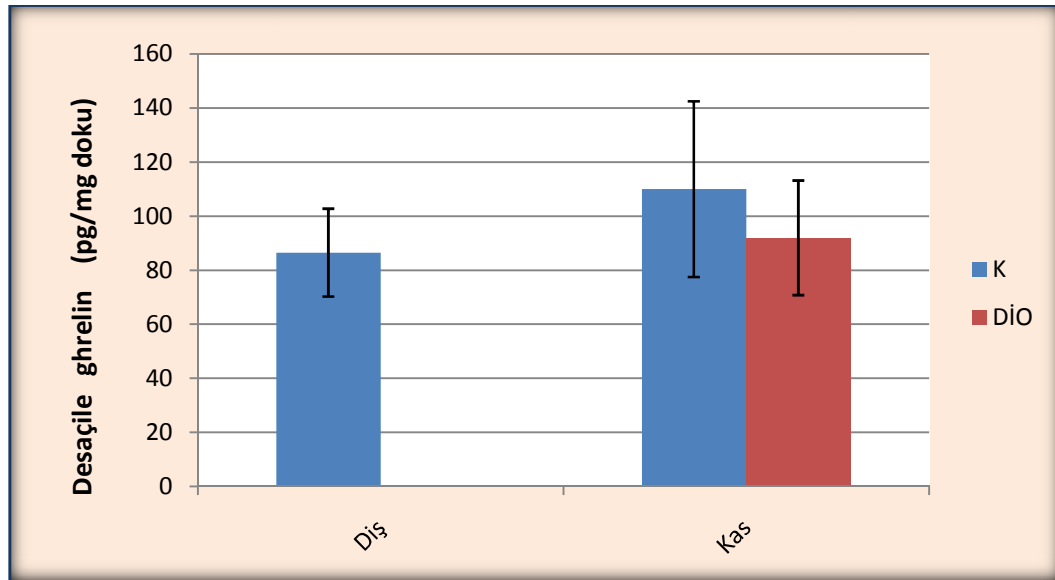
Şekil 3.19: İskelet kas sistemi doku açile ghrelin düzeyleri grafiği. DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez. K: Kontrol.

Radyoimmünoassay yöntemiyle iskelet kas sisteminde ölçülen desaçile ghrelin düzeyleri Tablo 3.20 ve Şekil 3.20’de gösterilmiştir. DİO grubunda kas dokularında desaçile ghrelin düzeylerinde kontrol grubuna göre azalma saptanmasına karşın, farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Kontrol grubuna göre DİO grubundaki desaçile ghrelin düzeylerindeki azalma yüzdesi sırasıyla: Diş: % 100, kas: % 19.6 idi.

Tablo 3.20: İskelet kas sistemi doku desaçile ghrelin düzeyleri.

DOKU ADI	DESAÇİLE (pg/mg doku doku)		
	KONTROL (n:6)	DİO (n:6)	p DĞERİ
Diş	86.50 ± 16.26	0	* $p < 0.000$
Kas	110.00 ± 32.53	92.00 ± 21.21	$p > 0.05$

DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez.



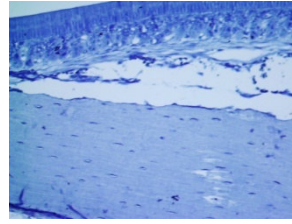
Şekil 3.20: İskelet kas sistemi doku desaçile ghrelin düzeyleri grafiği. DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez. K: Kontrol.

İmmünohistokimyasal yöntemle saptanan iskelet kas sistemi dokularındaki ghrelin immünoreaktivite değeri Tablo 3.21’de, dokuların ghrelin ekspresyonlarını gösteren İHK fotoğrafları Şekil 3.21’de gösterilmiştir.

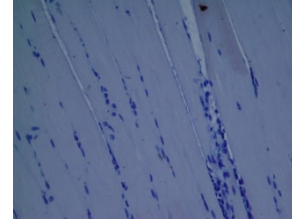
Tablo 3.21: İskelet kas sistemi doku ghrelin ekspresyonları.

DOKU	GHRELİN LOKALİZASYONU	İHKD	
		KONTROL	DİO
Diş	Odontoblastlar.	+1	–
Kas	Hücrelerin sitoplazmalarının apikal kısımları.	+1	+1

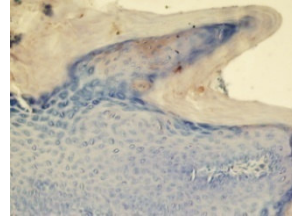
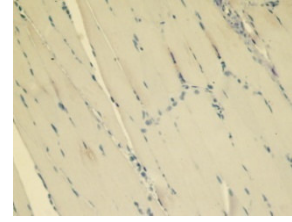
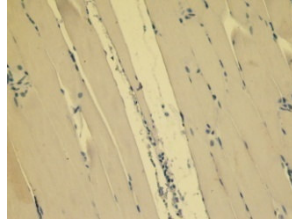
İHKD: İmmünohistokimyasal değerlendirme. DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez.



A1-Diş (negatif)



A2-Kas (negatif)

B1-Diş (kontrol)
*8.00 **86.50B2-Kas (kontrol)
*12.00 **110.00C1-Diş (obez)
*0.00 **0.00C2-Kas (obez)
*8.50 **92.00

Şekil 3.21: Diyetle indüklenmiş obez sıçanların iskelet kas sistemlerinde (diş, kas) ghrelin immünohistokimyasının dağılımı. A: Negatif immünohistokimyasal boyama. B: Kontrol. C: Diyetle indüklenmiş obez. *: Açile ghrelin düzeyi (pg/ml). **: Desaçile ghrelin düzeyi (pg/ml). Büyütme x 400.

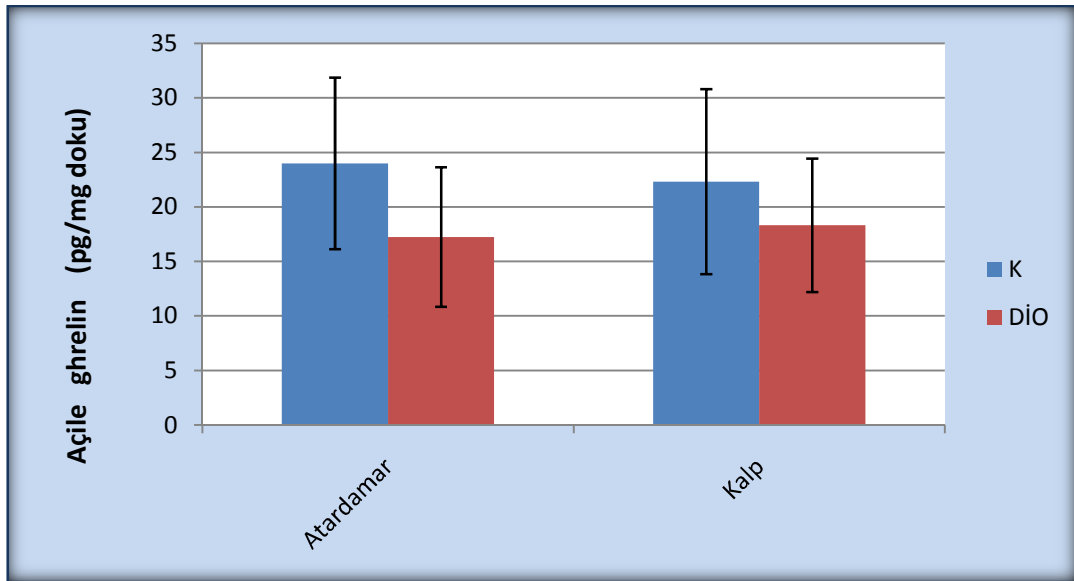
3.3.2.7. Kardiyovasküler Sistem

Kardiyovasküler sistemin incelemesinde sırasıyla; atardamar (*Abdominal aorta*) ve kalp dokuları incelenmiştir. RİA yöntemiyle kardiyovasküler sistemde ölçülen açile ghrelin düzeyleri Tablo 3.22 ve Şekil 3.22’de gösterilmiştir. DİO grubunda atardamar ve kalp dokularında açile ghrelin düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptandı. Fakat iki grubun dokularındaki açile ghrelin düzeyleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Kontrol grubuna göre DİO grubundaki açile ghrelin düzeylerindeki azalma yüzdesi sırasıyla: Atardamar: % 39.1, kalp: % 21.8 idi.

Tablo 3.22: Kardiyovasküler sistem doku açile ghrelin düzeyleri.

DOKU ADI	AÇİLE GHRELİN (pg/mg doku)		
	KONTROL (n:6)	DİO (n:6)	p DEĞERİ
Atardamar	24.00 ± 7.87	17.25 ± 6.40	$p > 0.05$
Kalp	22.33 ± 8.48	18.33 ± 6.12	$p > 0.05$

DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez.



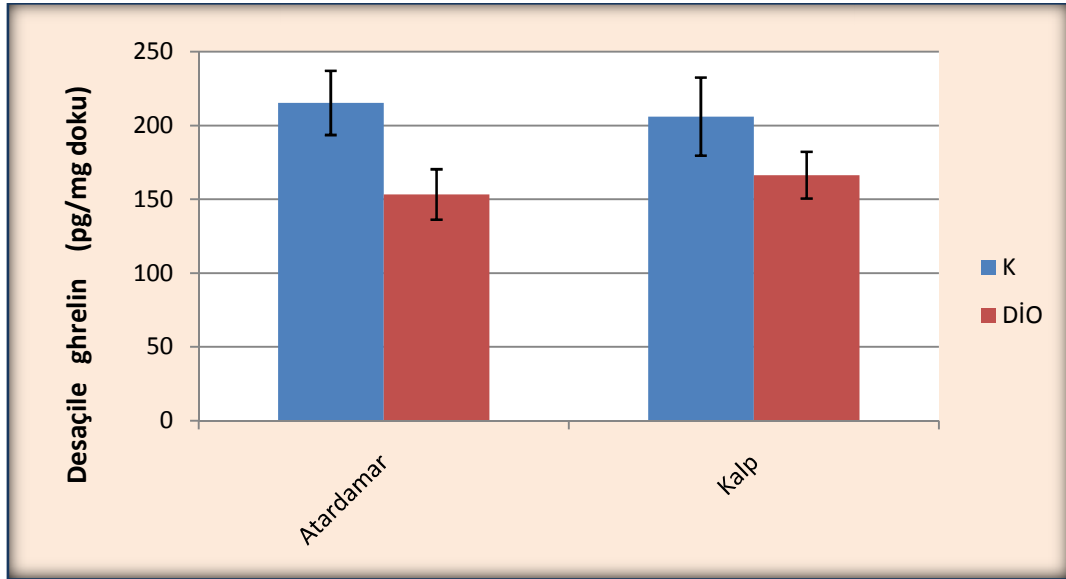
Şekil 3.22: Kardiyovasküler sistem doku açile ghrelin düzeyleri grafiği. DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez. K: Kontrol.

Radyoimmünoassay yöntemiyle kardiyovasküler sistemde ölçülen desaçile ghrel'in düzeyleri Tablo 3.23 ve Şekil 3.23'de gösterilmiştir. DİO grubunda atardamar ve kalp dokularındaki desaçile ghrel'in düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük olarak saptandı ($p < 0.05$). Kontrol grubuna göre DİO grubundaki desaçile ghrel'in düzeylerindeki azalma yüzdesi sırasıyla: Atardamar: % 28.8, kalp: % 19.3 idi.

Tablo 3.23: Kardiyovasküler sistem doku desaçile ghrel'in düzeyleri.

DOKU ADI	DESAÇİLE GHRELİN (pg/mg doku)		
	KONTROL (n:6)	DİO (n:6)	p DEĞERİ
Atardamar	215.25 ± 21.73	153.25 ± 17.10	* $p < 0.05$
Kalp	206.00 ± 26.40	166.33 ± 15.83	* $p < 0.01$

DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez.



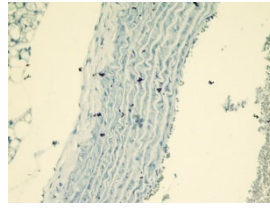
Şekil 3.23: Kardiyovasküler sistem doku desaçile ghrel'in düzeyleri grafiği. DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez. K: Kontrol.

İmmünohistokimyasal yöntemle saptanan solunum sistemi dokularındaki ghrelin immünoreaktivite değerlendirmesi Tablo 3.24’de, dokuların ghrelin ekspresyonlarını gösteren İHK fotoğrafları Şekil 3.24’de gösterilmiştir.

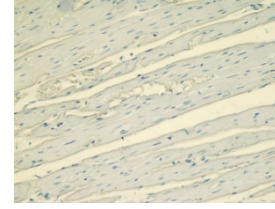
Tablo 3.24: Kardiyovasküler sistem doku ghrelin ekspresyonları.

DOKU	GHRELİN LOKALİZASYONU	İHKD	
		KONTROL	DİO
Atardamar	Kontrol: endotel hücreleri ve <i>Tunica media</i> (orta düzeyde), <i>Tunica adventicia</i> (kuvvetli pozitif), DİO: endotelde ve <i>Tunica media</i> (hafif), <i>Tunica adventicia</i> (orta düzeyde)	+3	+2
Kalp	Kardiyak miyosit hücreleri.	+3	+2

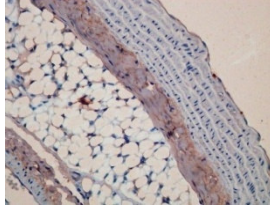
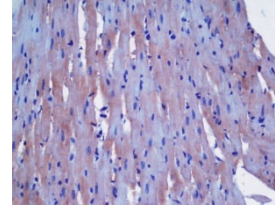
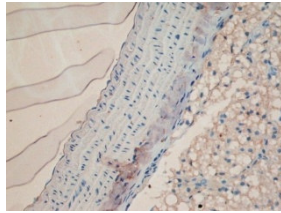
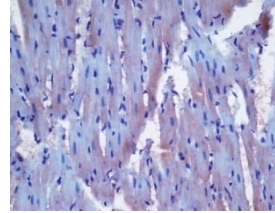
İHKD: İmmünohistokimyasal değerlendirme. DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez.



A1-Atardamar (negatif)



A2-Kalp (negatif)

B1-Atardamar (kontrol)
*24.00 **215.25B2-Kalp (kontrol)
*22.33 **206.00C1-Atardamar (obez)
*17.25 **153.25C2-Kalp (obez)
*18.33 **166.33

Şekil 3.24: Diyetle indüklenmiş obez sıçanların kardiyovasküler sistemlerinde (atardamar, kalp) ghrelin immünohistokimyasının dağılımı. A: Negatif immünohistokimyasal boyama. B: Kontrol. C: Diyetle indüklenmiş obez. *: Açile ghrelin düzeyi (pg/ml). **: Desaçile ghrelin düzeyi (pg/ml). Büyütme x 400.

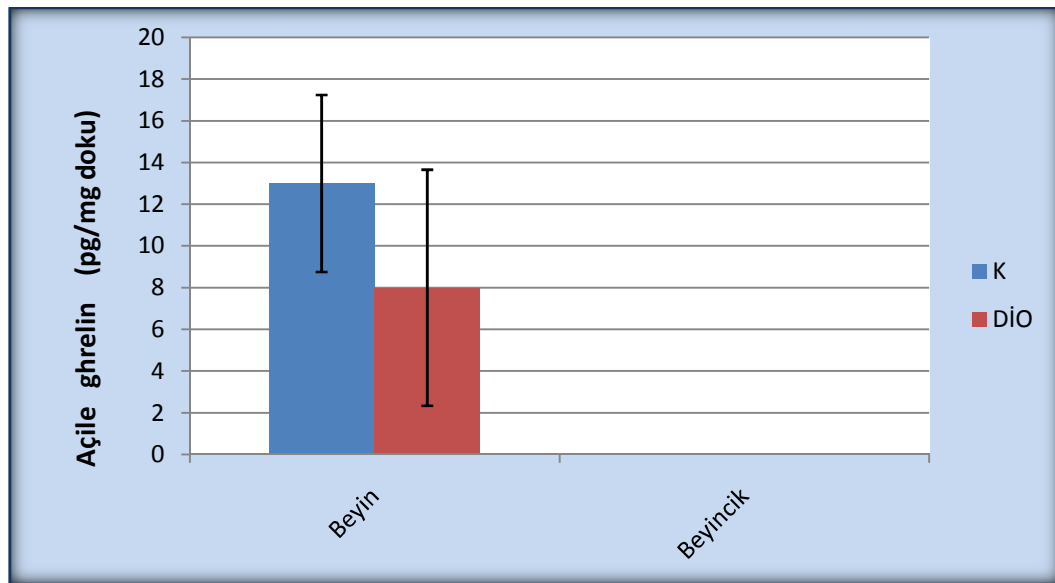
3.3.2.8. Sinir Sistemi

Sinir sisteminin incelemesinde sırasıyla; beyin ve beyincik dokuları incelenmiştir. RİA yöntemiyle sinir sisteminde ölçülen açile ghrelin düzeyleri Tablo 3.25 ve Şekil 3.25’de gösterilmiştir. DİO grubunda beyin dokularında açile ghrelin düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptandı. Fakat iki grubun dokularındaki açile ghrelin düzeyleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Kontrol ve DİO gruplarında beyincikte hem açile hem de desaçile ghrelin ekspresyonu yapılmadığı saptandı. Beyin dokusunda kontrol grubuna göre DİO grubundaki açile ghrelin düzeylerindeki azalma yüzdesi: % 38.5 idi.

Tablo 3.25: Sinir sistemi doku açile ghrelin düzeyleri.

DOKU ADI	AÇİLE GHRELİN (pg/mg doku)		
	KONTROL (n:6)	DİO (n:6)	p DEĞERİ
Beyin	13.00 ± 4.24	8.00 ± 5.66	$p > 0.05$
Beyincik	0	0	–

DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez.



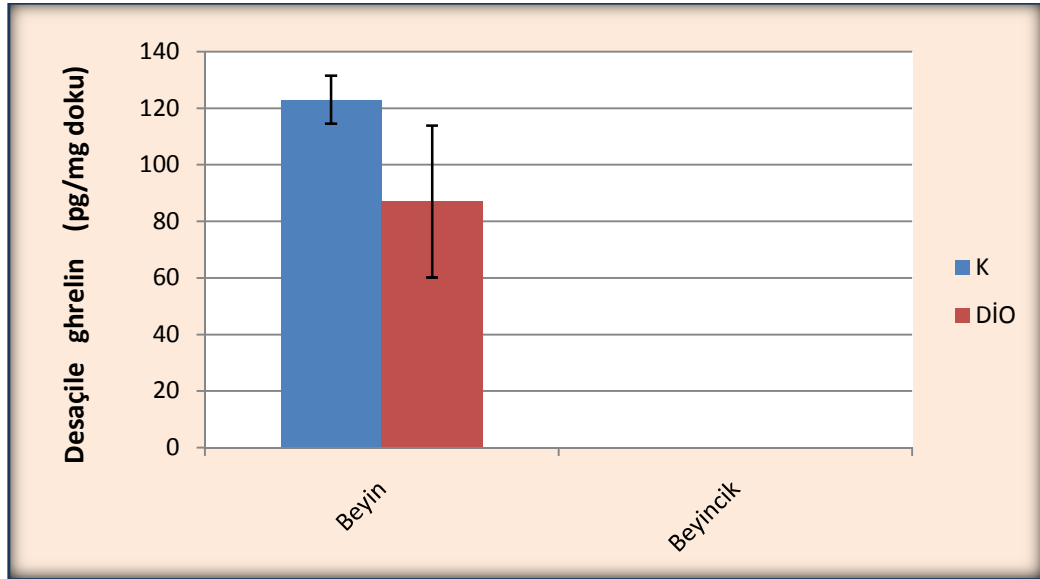
Şekil 3.25: Sinir sistemi doku açile ghrelin düzeyleri grafiği. DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez. K: Kontrol.

Radyoimmünoassay yöntemiyle sinir sisteminde ölçülen desaçile ghrelin düzeyleri Tablo 3.26 ve Şekil 3.26’da gösterilmiştir. DİO grubunda beyin dokularında desaçile ghrelin düzeylerinde kontrol grubuna göre azalma saptanmasına karşın, farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Beyin dokusunda kontrol grubuna göre DİO grubundaki desaçile ghrelin düzeylerindeki azalma yüzdesi: % 29.3 idi.

Tablo 3.26: Sinir sistemi doku desaçile ghrelin düzeyleri.

DOKU ADI	DESAÇİLE GHRELİN (pg/mg doku)		
	KONTROL (n:6)	DİO (n:6)	p DEĞERİ
Beyin	123.00 ± 8.49	87.00 ± 26.87	$p > 0.05$
Beyincik	0	0	–

DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez.



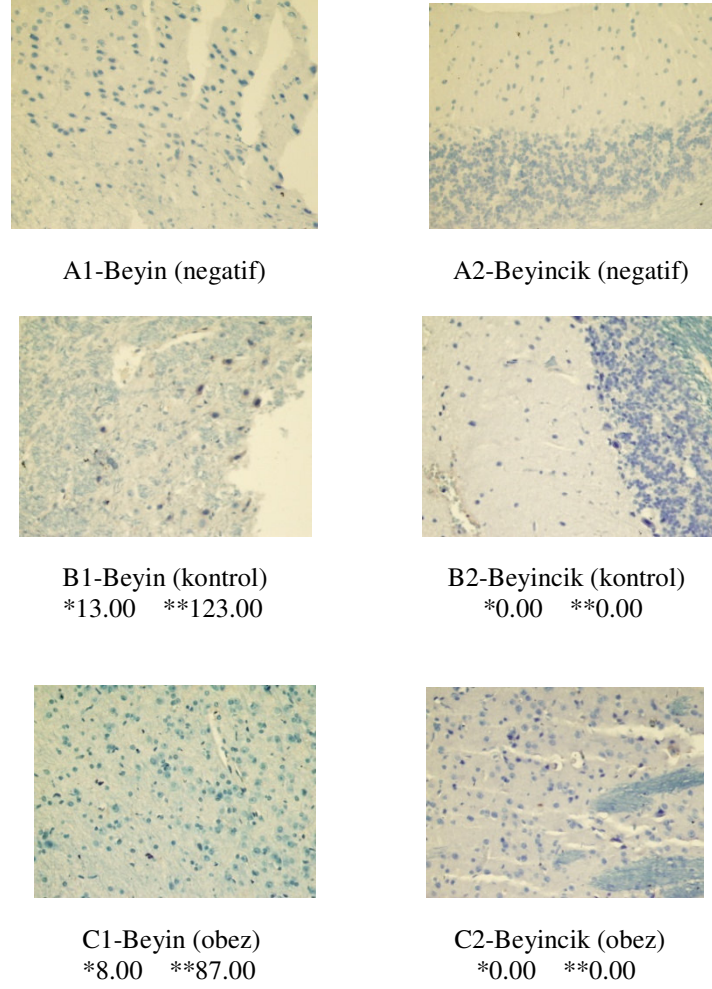
Şekil 3.26: Sinir sistemi doku desaçile ghrelin düzeyleri grafiği. DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez. K: Kontrol.

İmmünohistokimyasal yöntemle saptanan sinir sistemi dokularındaki ghrelin immünoreaktivite değeri Tablo 3.27’de, dokuların ghrelin ekspresyonlarını gösteren İHK fotoğrafları Şekil 3.27’de gösterilmiştir.

Tablo 3.27: Sinir sistemi doku ghrelin ekspresyonları.

DOKU	GHRELİN LOKALİZASYONU	İHKD	
		KONTROL	DİO
Beyin	Arkuat nöronlar.	+1	–
Beyincik	–	–	–

İHKD: İmmünohistokimyasal değerlendirme. DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez.



Şekil 3.27: Diyetle indüklenmiş obez sıçanların sinir sistemlerinde (beyin, beyincik) ghrelin immünohistokimyasının dağılımı. A: Negatif immünohistokimyasal boyama. B: Kontrol. C: Diyetle İndüklenmiş Obez. *: Açile ghrelin düzeyi (pg/ml) **: Desaçile ghrelin düzeyi (pg/ml). Büyütme x 400.

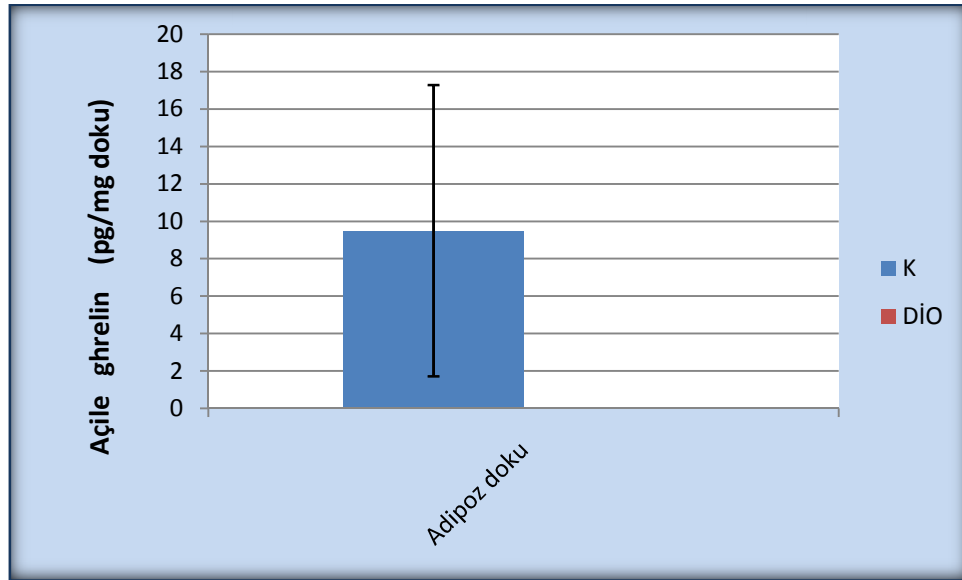
3.3.2.9. Adipoz Doku

Yukarıdaki sistemlere dahil edilemeyen adipoz dokularının (yağ dokusu), RİA yöntemiyle ölçülen açile ghrelin düzeyleri Tablo 3.28 ve Şekil 3.28’de gösterilmiştir. DİO grubunda adipoz dokularında, hem açile hem de desaçile ghrelin ekspresyonu yapılmadığı saptandı. Adipoz dokusunda kontrol grubuna göre DİO grubundaki açile ghrelin düzeylerindeki azalma yüzdesi: % 100 idi.

Tablo 3.28: Adipoz doku açile ghrelin düzeyleri.

DOKU ADI	AÇİLE GHRELİN (pg/mg doku)		
	KONTROL (n:6)	DİO (n:6)	p DEĞERİ
Adipoz doku	9.50 ± 7.78	0	* <i>p</i> < 0.000

DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez.



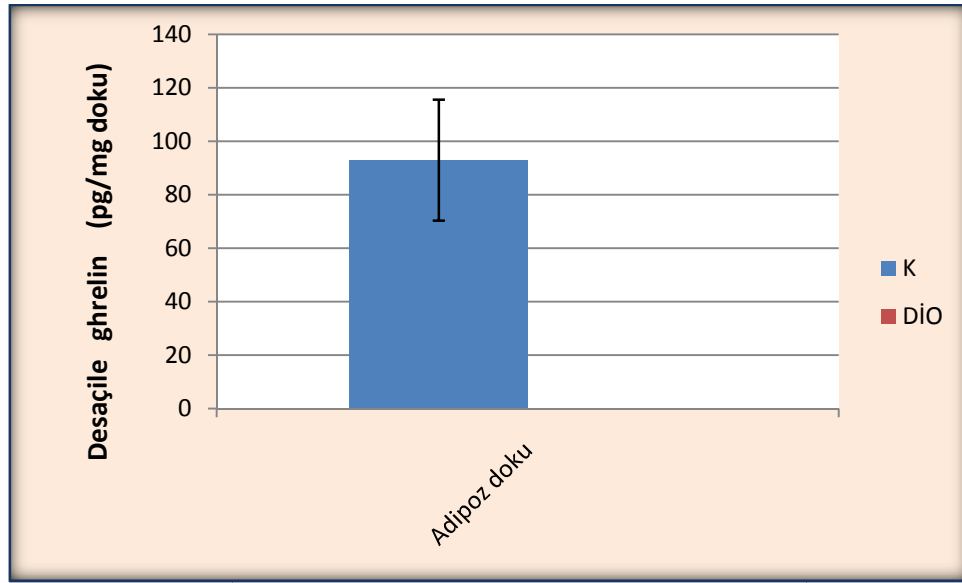
Şekil 3.28: Adipoz doku açile ghrelin düzeyleri grafiği. DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez. K: Kontrol.

Radyoimmünoassay yöntemiyle adipoz dokularında ölçülen desaçile ghrelın düzeyleri Tablo 3.29 ve Şekil 3.29’da gösterilmiştir. Adipoz dokusunda kontrol grubuna göre DİO grubundaki desaçile ghrelın düzeylerindeki azalma yüzdesi: % 100 idi.

Tablo 3.29: Adipoz doku desaçile ghrelın düzeyleri.

DOKU ADI	DESAÇİLE GHRELİN (pg/mg doku)		
	KONTROL (n:6)	DİO (n:6)	p DEĞERİ
Adipoz doku	93.00 ± 22.63	0	* <i>p</i> < 0.000

DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez.



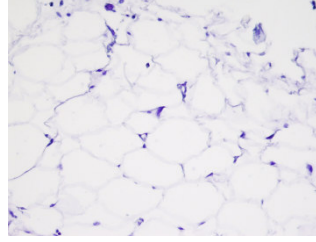
Şekil 3.29: Adipoz doku desaçile ghrelın düzeyleri grafiğı. DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez. K: Kontrol.

İmmünohistokimyasal yöntemle saptanan adipoz dokularındaki ghrelın immünoreaktivite değeri Tablo 3.30’da, dokuların ghrelın ekspresyonlarını gösteren İHK fotoğrafları Şekil 3.30’da gösterilmiştir.

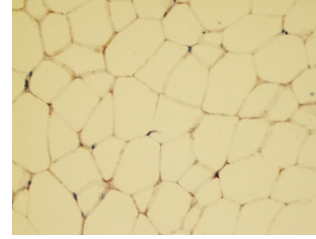
Tablo 3.30: Adipoz doku ghrelin ekspresyonları.

DOKU	GHRELİN LOKALİZASYONU	İHKD	
		KONTROL	DİO
Adipoz doku	Liposit membranları.	+1	–

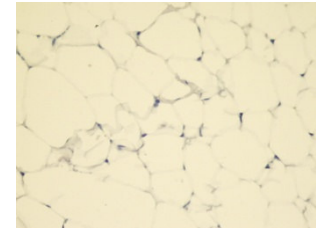
İHKD: İmmunohistokimyasal değerlendirme. DİO: Diyetle İndüklenmiş Obez.



A1-Adipoz doku (negatif)



B1- Adipoz doku (kontrol)
*9.50 **93.00

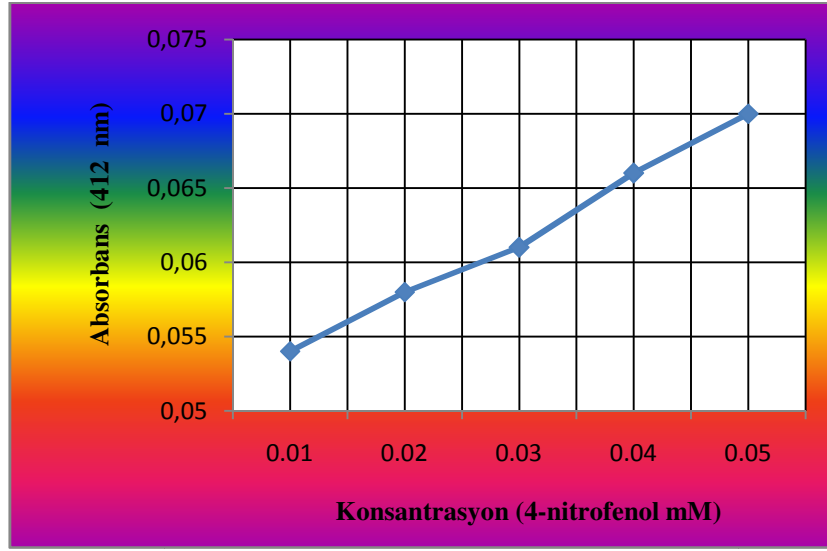


C1- Adipoz doku (obez)
*0.00 **0.00

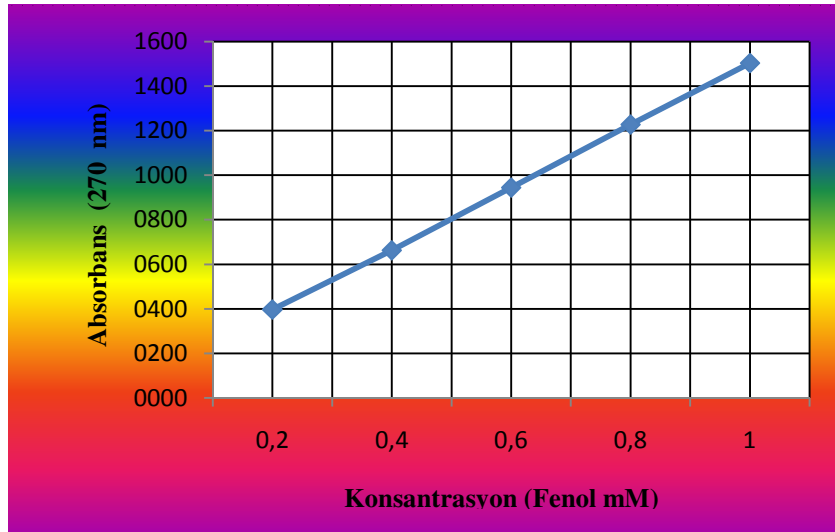
Şekil 3.30: Diyetle indüklenmiş obez sıçanların adipoz dokularında ghrelin immünohistokimyasının dağılımı. A: negatif immünohistokimyasal boyama. B: Kontrol. C: Diyetle indüklenmiş obez. *: Açile ghrelin düzeyi (pg/ml). **: Desaçile ghrelin düzeyi (pg/ml). Büyütme x 400.

3.4. Enzim Aktivite Düzeyleri

Paraoksonaz-1 ve AE enzimlerinin standart çözeltilerinden hazırlanan konsantrasyon serileri spektrofotometrede analiz edildi. PON1 ve AE enzimlerinin değişik konsantrasyonlara bağlı absorbanlarının grafikleri çizildi (Şekil 3.31, Şekil 3.32). Konsantrasyon farklılıklarının Lambert-Beer yasasına uygun bir doğrusallık gösterdiği belirlendi.



Şekil 3.31: Paraoksonaz-1 standart grafiği.



Şekil 3.32: Arilesteraz standart grafiği.

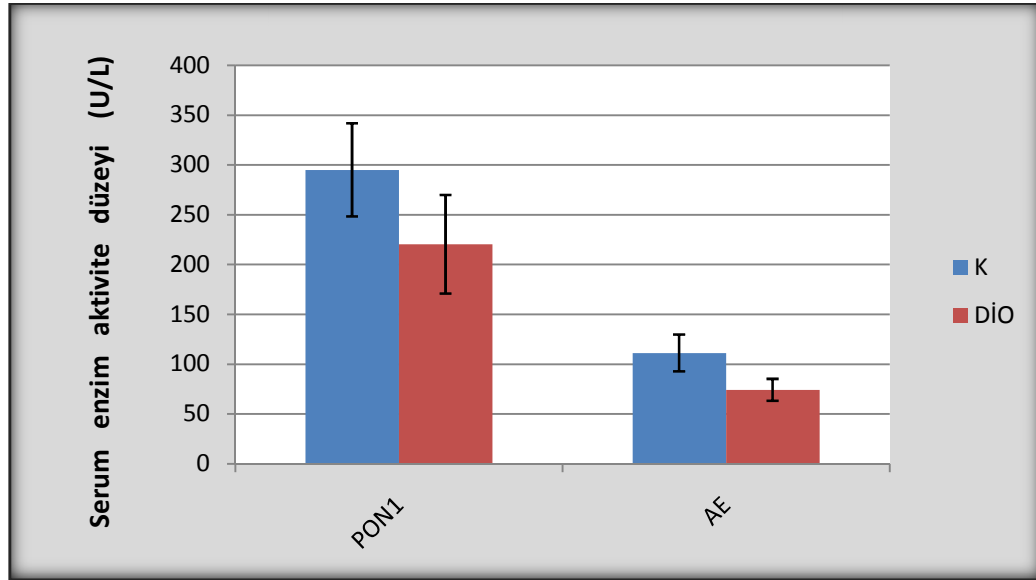
3.4.1. Serum Paraoksonaz-1 ve Arilesteraz Enzim Aktivite Düzeyleri

Diyetle indüklenmiş obez ve kontrol gruplarındaki sıçanlarda saptanan serum PON1 ve serum AE enzim aktivite düzeyleri Tablo 3.31 ve Şekil 3.33'te gösterilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DİO grubunda PON1 ve AE enzim aktivite düzeylerinin azaldığı gözlemlendi. DİO grubundaki AE düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) iken, PON1 düzeylerindeki azalmanın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı saptandı ($p > 0.05$).

Tablo 3.31: Serum enzim aktivite düzeyleri.

ENZİM	KONTROL (n:6)	DİO (n:6)	p DEĞERİ
Paraoksonaz-1 (U/L)	295.00 ± 46.78	220.25 ± 49.43	$p > 0.05$
Arilesteraz (U/L)	111.25 ± 18.46	74.25 ± 10.97	$*p < 0.05$

DİO: diyetle indüklenmiş Obez.



Şekil 3.33: Serum enzim aktivite düzeyleri grafiği. DİO: diyetle indüklenmiş obez. K: kontrol. PON1: paraoksonaz-1. AE: arilesteraz.

3.4.2. Doku Paraoksonaz-1 ve Arilesteraz Enzim Aktivite Düzeyleri

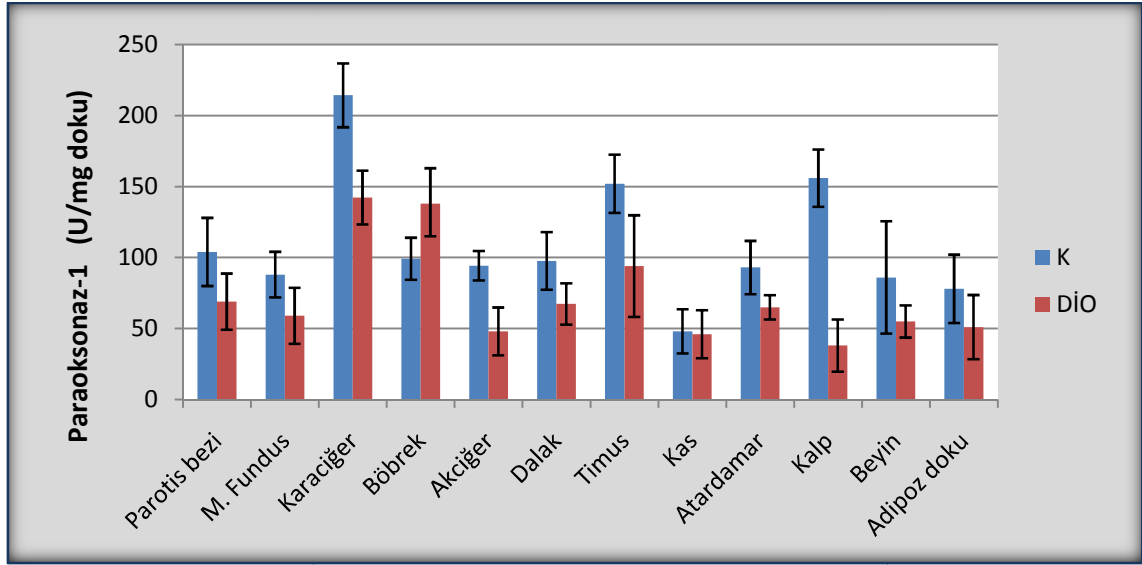
Paraoksonaz-1 enzim aktivite düzeyleri ve grafiği Tablo 3.32 ve Şekil 3.34’de gösterilmiştir. DİO grubunda böbrek dokusu PON1 konsantrasyon düzeylerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği saptandı ($p < 0.05$). DİO grubunda karaciğer, akciğer, dalak, timus, atardamar ve kalp dokularındaki PON1 konsantrasyon düzeylerinde ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptandı ($p < 0.05$). Fakat DİO grubunda parotis bezi, mide fundus, kas, beyin ve adipoz dokularındaki PON1 konsantrasyon düzeylerinin ise kontrol grubuna göre azaldığı, fakat bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p > 0.05$).

Kontrol grubuna göre DİO grubundaki böbrek PON1 konsantrasyon düzeylerindeki artış yüzdesi % 39.1 idi. Kontrol grubuna göre DİO grubundaki diğer dokularda saptanan PON1 konsantrasyon düzeylerindeki azalmaların yüzdeleri ise sırasıyla: Parotis bezi: % 33.7, mide fundus: % 33.0, karaciğer: % 33.6, akciğer: % 49.1, dalak: % 31.1, timus: % 38.2, kas: % 4.2, atardamar: % 30.1, kalp: % 75.6, beyin: % 36.1, adipoz doku: % 34.6 idi.

Tablo 3.32: Doku paraoksonaz-1 aktivite düzeyleri.

DOKU	PARAOKSONAZ-1 DÜZEYİ (U/mg doku)		
	KONTROL (n:6)	DİO (n:6)	p DEĞERİ
Parotis bezi	104.00 ± 24.04	69.00 ± 19.80	$p > 0.05$
Mide Fundus	88.00 ± 16.09	59.00 ± 19.80	$p > 0.05$
Karaciğer	214.33 ± 22.48	142.33 ± 18.93	$*p < 0.05$
Böbrek	99.20 ± 14.86	138.00 ± 24.97	$*p < 0.05$
Akciğer	94.33 ± 10.41	48.00 ± 16.82	$*p < 0.05$
Dalak	97.67 ± 20.31	67.33 ± 14.50	$*p < 0.05$
Timus	152.00 ± 20.51	94.00 ± 35.79	$*p < 0.05$
Kas	48.00 ± 15.56	46.00 ± 16.97	$p > 0.05$
Atardamar	93.00 ± 18.81	65.00 ± 8.60	$*p < 0.05$
Kalp	156.00 ± 20.22	38.00 ± 18.38	$*p < 0.05$
Beyin	86.00 ± 39.60	55.00 ± 11.31	$p > 0.05$
Adipoz doku	78.00 ± 24.04	51.00 ± 22.63	$p > 0.05$

DİO: diyetle indüklenmiş obez.



Şekil 3.34: Doku paraoksonaz-1 aktivite düzeyleri grafiği. DİO: Diyetle indüklenmiş obez. K: Kontrol. M: Mide.

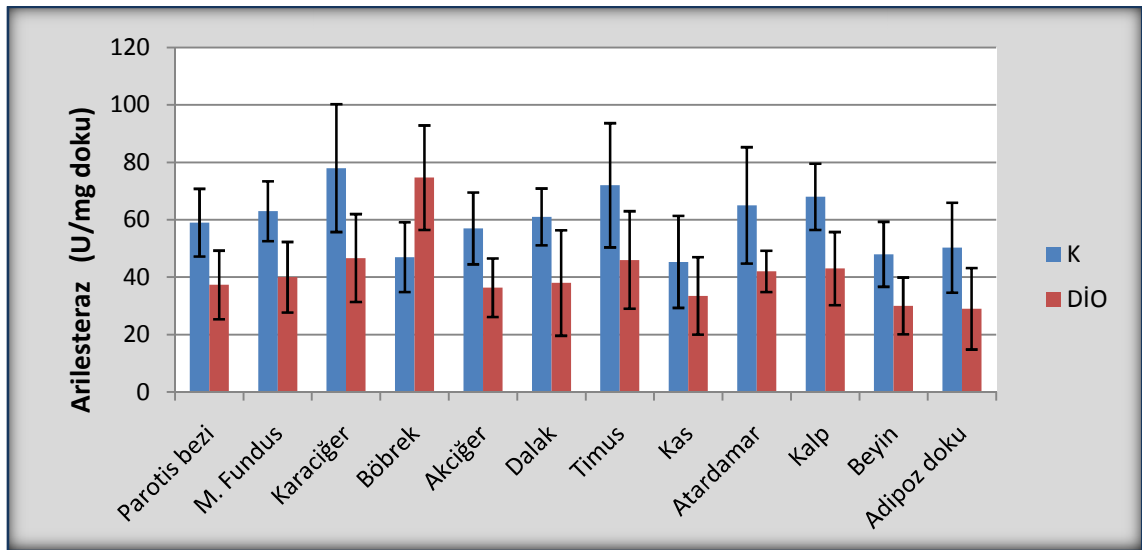
Arilesteraz enzim aktivite düzeyleri ve grafiği Tablo 3.33 ve Şekil 3.35’de gösterilmiştir. DİO grubunda parotis bezi, mide fundus, karaciğer, böbrek, akciğer, dalak, timus, kas, atardamar, kalp, beyin ve adipoz dokularında AE düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptandı. Fakat iki grubun dokularındaki açile ghrelin düzeyleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Kontrol grubuna göre DİO grubundaki böbrek arilesteraz konsantrasyon düzeylerindeki artış yüzdesi % 58.9 idi. Kontrol grubuna göre DİO grubundaki diğer dokularda saptanan AE konsantrasyon düzeylerindeki azalmaların yüzdeleri ise sırasıyla: Parotis bezi: % 36.7, mide fundus: % 36.5, karaciğer: % 40.2, akciğer: % 36.3, dalak: % 37.7, timus: % 36.1, kas: % 26.1, atardamar: % 35.4, kalp: % 36.8, beyin: % 37.5, adipoz doku: % 42.3 idi.

Tablo 3.33: Doku arilesteraz aktivite düzeyleri.

DOKU	ARİLESTERAZ DÜZEYİ (U/mg doku)		
	KONTROL (n:6)	DİO (n:6)	p DEĞERİ
Parotis bezi	59.00 ± 11.79	37.33 ± 11.93	$p > 0.05$
Mide Fundus	63.00 ± 10.42	40.00 ± 12.29	$p > 0.05$
Karaciğer	78.00 ± 22.27	46.67 ± 15.31	$p > 0.05$
Böbrek	47.00 ± 12.17	74.67 ± 18.18	$p > 0.05$
Akciğer	57.00 ± 12.53	36.33 ± 10.21	$p > 0.05$
Dalak	61.00 ± 9.90	38.00 ± 18.38	$p > 0.05$
Timus	72.00 ± 21.63	46.00 ± 16.97	$p > 0.05$
Kas	45.33 ± 16.01	33.50 ± 13.50	$p > 0.05$
Atardamar	65.00 ± 20.28	42.00 ± 7.18	$p > 0.05$
Kalp	68.00 ± 11.53	43.00 ± 12.73	$p > 0.05$
Beyin	48.00 ± 11.31	30.00 ± 9.90	$p > 0.05$
Adipoz doku	50.25 ± 15.65	29.00 ± 14.18	$p > 0.05$

DİO: diyetle indüklenmiş obez.



Şekil 3.35: Doku arilesteraz aktivite düzeyleri grafiği. DİO: Diyetle indüklenmiş obez. K: Kontrol.

3.5. Korelasyon Analizleri

Çalışmamızda DİO ve kontrol grubu sıçanlardan elde edilen dokularda çalışılan parametrelerde pek çok değişim saptandı. Bu parametreler arasındaki ilişki korelasyon analizleri ile araştırıldı. DİO ve kontrol grupları arasında saptanan korelasyonel ilişki ayrı ayrı değerlendirildi.

3.5.1. Analiz Tabloları

3.5.1.1. Kontrol Grubu Sıçanlarda Vücut Kitle İndeksi Korelasyonları

Vücut kitle indeksleri korelasyonları Tablo 3.34, Bazal VKİ korelasyonları Tablo 3.35, 12. hafta VKİ korelasyonları Tablo 3.36'da gösterildi.

3.5.1.2. Diyetle İndüklenmiş Obez Sıçanlarda Vücut Kitle İndeksi Korelasyonları

Vücut kitle indeksleri korelasyonları Tablo 3.37, Bazal VKİ korelasyonları Tablo 3.38, 12. hafta VKİ korelasyonları Tablo 3.39'da gösterildi.

3.5.1.3. Kontrol Grubu Sıçanlarda Biyokimyasal Parametre Korelasyonları

Glukoz korelasyonları Tablo 3.40, ALT korelasyonları Tablo 3.41, AST korelasyonları Tablo 3.42, GGT korelasyonları Tablo 3.43, Total kolesterol korelasyonları Tablo 3.44, Trigliserid korelasyonları Tablo 3.45, HDL kolesterol korelasyonları Tablo 3.46, LDL kolesterol korelasyonları Tablo 3.47, Total protein korelasyonları Tablo 3.48, Albumin korelasyonları Tablo 3.49, Kalsiyum korelasyonları Tablo 3.50, Demir korelasyonları Tablo 3.51'de gösterildi.

3.5.1.4. Diyetle İndüklenmiş Obez Sıçanlarda Biyokimyasal Parametre Korelasyonları

Glukoz korelasyonları Tablo 3.52, ALT korelasyonları Tablo 3.53, AST korelasyonları Tablo 3.54, GGT korelasyonları Tablo 3.55, Total kolesterol korelasyonları Tablo 3.56,

Trigliserid korelasyonları Tablo 3.57, HDL kolesterol korelasyonları Tablo 3.58, LDL kolesterol korelasyonları Tablo 3.59, Total protein korelasyonları Tablo 3.60, Albumin korelasyonları Tablo 3.61, Kalsiyum korelasyonları Tablo 3.62, Demir korelasyonları Tablo 3.63’de gösterildi.

3.5.1.5. Kontrol Grubu Sıçanlarda Ghrelin Korelasyonları

Serum açile ghrelin korelasyonları Tablo 3.64, serum desaçile ghrelin korelasyonları Tablo 3.65, serum total ghrelin korelasyonları Tablo 3.66’da gösterildi.

3.5.1.6. Diyetle İndüklenmiş Obez Sıçanlarda Ghrelin Korelasyonları

Serum açile ghrelin korelasyonları Tablo 3.67, serum desaçile ghrelin korelasyonları Tablo 3.68, serum total ghrelin korelasyonları Tablo 3.69’da gösterildi.

3.5.1.7. Kontrol Grubu Sıçanlarda Enzim Korelasyonları

Paraoksonaz-1 korelasyonları Tablo 3.70, Arilesteraz korelasyonları Tablo 3.71’de gösterildi.

3.5.1.8. Diyetle İndüklenmiş Obez Sıçanlarda Enzim Korelasyonları

Paraoksonaz-1 korelasyonları Tablo 3.72, Arilesteraz korelasyonları Tablo 3.73’de gösterildi.

Tablo 3.34: Kontrol grubu sıçanlarda vücut kitle indeksleri korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
Bazal VKİ – 3. hafta VKİ	r: + 0.984	<i>p < 0.000</i>	3. hafta VKİ – 9. hafta VKİ	r: + 0.986	<i>p < 0.000</i>
Bazal VKİ – 6. hafta VKİ	r: + 0.978	<i>p < 0.001</i>	3. hafta VKİ – 12. hafta VKİ	r: + 0.971	<i>p < 0.001</i>
Bazal VKİ – 9. hafta VKİ	r: + 0.986	<i>p < 0.000</i>	6. hafta VKİ – 9. hafta VKİ	r: + 0.959	<i>p < 0.01</i>
Bazal VKİ – 12. hafta VKİ	r: + 0.972	<i>p < 0.001</i>	6. hafta VKİ – 12. hafta VKİ	r: + 0.963	<i>p < 0.01</i>
3. hafta VKİ – 6. hafta VKİ	r: + 0.964	<i>p < 0.01</i>	9. hafta VKİ – 12. hafta VKİ	r: + 0.975	<i>p < 0.001</i>

VKİ: Vücut Kitle İndeksi.

Tablo 3.35: Kontrol grubu sıçanlarda bazal vücut kitle indeksi korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
Bazal VKİ – 12. hafta VKİ	r: + 0.972	<i>p</i> < 0.001	Bazal VKİ – Göz (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Bazal VKİ – İleum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Bazal VKİ – Göz (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Bazal VKİ – İleum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Bazal VKİ – Diş (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Bazal VKİ – Çekum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Bazal VKİ – Diş (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Bazal VKİ – Çekum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Bazal VKİ – Kas (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Bazal VKİ – Kolon (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Bazal VKİ – Kas (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Bazal VKİ – Kolon (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Bazal VKİ – Beyin (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Bazal VKİ – Rektum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Bazal VKİ – Beyin (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Bazal VKİ – Rektum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Bazal VKİ – Adipoz Doku (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Bazal VKİ – Karaciğer (desaçile ghrelin)	r: + 0.984	<i>p</i> < 0.05	Bazal VKİ – Adipoz Doku (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Bazal VKİ – Parotid Bezi (desaçile ghrelin)	r: + 0.993	<i>p</i> < 0.01	Bazal VKİ – Serum AE	r: – 0.963	<i>p</i> < 0.05
Bazal VKİ – Seminal Bez (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Bazal VKİ – Karaciğer PON1	r: + 0.999	<i>p</i> < 0.05
Bazal VKİ – Seminal Bez (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Bazal VKİ – Parotid Bezi PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Bazal VKİ – Prostat (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Bazal VKİ – Beyin PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Bazal VKİ – Prostat (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Bazal VKİ – Beyin AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Bazal VKİ – Ovaryum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Bazal VKİ – Dalak AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Bazal VKİ – Ovaryum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Bazal VKİ – Kas PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Bazal VKİ – Deri (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Bazal VKİ – Timus AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.000
Bazal VKİ – Deri (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Bazal VKİ – Adipoz Doku PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001

AE: Arilesteraz. PON1: Paraoksonaz-1. VKİ: Vücut Kitle İndeksi.

Tablo 3.36: Kontrol grubu sıçanlarda 12. hafta vücut kitle indeksi korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
12. hafta VKİ – Bazal VKİ	r: + 0.972	<i>p</i> < 0.001	12. hafta VKİ – Deri (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
12. hafta VKİ – İleum (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	12. hafta VKİ – Göz (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
12. hafta VKİ – İleum (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	12. hafta VKİ – Göz (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
12. hafta VKİ – Çekum (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	12. hafta VKİ – Diş (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
12. hafta VKİ – Çekum (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	12. hafta VKİ – Diş (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
12. hafta VKİ – Kolon (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	12. hafta VKİ – Kas (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
12. hafta VKİ – Kolon (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	12. hafta VKİ – Kas (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
12. hafta VKİ – Rektum (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	12. hafta VKİ – Beyin (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
12. hafta VKİ – Rektum (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	12. hafta VKİ – Beyin (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
12. hafta VKİ – Karaciğer (ağıle ghrelin)	r: + 0.954	<i>p</i> < 0.05	12. hafta VKİ – Adipoz Doku (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
12. hafta VKİ – Karaciğer (desağıle ghrelin)	r: + 0.988	<i>p</i> < 0.05	12. hafta VKİ – Adipoz Doku (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
12. hafta VKİ – Parotid Bezi (ağıle ghrelin)	r: + 0.996	<i>p</i> < 0.01	12. hafta VKİ – Serum AE	r: – 0.977	<i>p</i> < 0.05
12. hafta VKİ – Parotid Bezi (desağıle ghrelin)	r: + 0.953	<i>p</i> < 0.05	12. hafta VKİ – Karaciğer PON1	r: + 0.998	<i>p</i> < 0.05
12. hafta VKİ – Seminal Bez (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	12. hafta VKİ – Parotid Bezi PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
12. hafta VKİ – Seminal Bez (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	12. hafta VKİ – Beyin PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
12. hafta VKİ – Prostat (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	12. hafta VKİ – Beyin AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
12. hafta VKİ – Prostat (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	12. hafta VKİ – Dalak AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
12. hafta VKİ – Ovaryum (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	12. hafta VKİ – Kas PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
12. hafta VKİ – Ovaryum (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	12. hafta VKİ – Adipoz Doku PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
12. hafta VKİ – Deri (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001			

AE: Arilesteraz. PON1: Paraoksonaz-1. VKİ: Vücut Kitle İndeksi.

Tablo 3.37: Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda vücut kitle indeksleri korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
Bazal VKİ – 3. hafta VKİ	r: + 0.975	<i>p < 0.001</i>	3. hafta VKİ – 9. hafta VKİ	r: + 0.962	<i>p < 0.01</i>
Bazal VKİ – 9. hafta VKİ	r: + 0.958	<i>p < 0.01</i>	3. hafta VKİ – 12. hafta VKİ	r: + 0.926	<i>p < 0.01</i>
Bazal VKİ – 12. hafta VKİ	r: + 0.903	<i>p < 0.05</i>	9. hafta VKİ – 12. hafta VKİ	r: + 0.977	<i>p < 0.001</i>

VKİ: Vücut Kitle İndeksi.

Tablo 3.38: Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda bazal vücut kitle indeksi korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
Bazal VKİ – 12. hafta VKİ	r: + 0.903	<i>p</i> < 0.05	Bazal VKİ – Lakrimal Bez (desağıle ghrelin)	r: – 0.984	<i>p</i> < 0.05
Bazal VKİ – Demir	r: + 0.916	<i>p</i> < 0.01	Bazal VKİ – Kas (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Bazal VKİ – İleum (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Bazal VKİ – Kas (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Bazal VKİ – İleum (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Bazal VKİ – Beyin (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Bazal VKİ – Çekum (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Bazal VKİ – Beyin (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Bazal VKİ – Çekum (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Bazal VKİ – Mide Fundus PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Bazal VKİ – Kolon (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Bazal VKİ – Parotid Bezi PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Bazal VKİ – Kolon (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Bazal VKİ – Beyin PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Bazal VKİ – Rektum (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Bazal VKİ – Beyin AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Bazal VKİ – Rektum (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Bazal VKİ – Dalak AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Bazal VKİ – Ovaryum (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Bazal VKİ – Kalp AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Bazal VKİ – Ovaryum (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Bazal VKİ – Kas PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Bazal VKİ – Deri (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Bazal VKİ – Timus AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Bazal VKİ – Deri (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Bazal VKİ – Adipoz Doku PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Bazal VKİ – Göz (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001			
Bazal VKİ – Göz (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001			

AE: Arilesteraz. PON1: Paraoksonaz-1. VKİ: Vücut Kitle İndeksi.

Tablo 3.39: Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda 12. hafta vücut kitle indeksi korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
12. hafta VKİ – Bazal VKİ	r: + 0.903	<i>p < 0.05</i>	12. hafta VKİ – Göz (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
12. hafta VKİ – Demir	r: + 0.909	<i>p < 0.05</i>	12. hafta VKİ – Lakrimal Bez (ağıle ghrelin)	r: – 0.973	<i>p < 0.05</i>
12. hafta VKİ – Jejunum (ağıle ghrelin)	r: – 0.976	<i>p < 0.05</i>	12. hafta VKİ – Kas (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>
12. hafta VKİ – İleum (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	12. hafta VKİ – Kas (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
12. hafta VKİ – İleum (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>	12. hafta VKİ – Beyin (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>
12. hafta VKİ – Çekum (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>	12. hafta VKİ – Beyin (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>
12. hafta VKİ – Çekum (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	12. hafta VKİ – Mide Fundus PON1	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>
12. hafta VKİ – Kolon (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>	12. hafta VKİ – Parotid Bezi PON1	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
12. hafta VKİ – Kolon (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	12. hafta VKİ – Beyin PON1	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>
12. hafta VKİ – Rektum (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>	12. hafta VKİ – Beyin AE	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>
12. hafta VKİ – Rektum (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>	12. hafta VKİ – Dalak AE	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>
12. hafta VKİ – Ovaryum (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>	12. hafta VKİ – Kalp PON1	r: – 0.998	<i>p < 0.05</i>
12. hafta VKİ – Ovaryum (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>	12. hafta VKİ – Kalp AE	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>
12. hafta VKİ – Deri (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>	12. hafta VKİ – Kas PON1	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>
12. hafta VKİ – Deri (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>	12. hafta VKİ – Timus AE	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>
12. hafta VKİ – Göz (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>	12. hafta VKİ – Adipoz Doku PON1	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>

AE: Arilesteraz. PON1: Paraoksonaz-1. VKİ: Vücut Kitle İndeksi.

Tablo 3.40: Kontrol grubu sıçanlarda glukoz korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
Glukoz – GGT	r: + 0.838	<i>p</i> < 0.05	Glukoz – Deri (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Glukoz – Mide Pilor (aile ghrelin)	r: – 0.830	<i>p</i> < 0.05	Glukoz – Gz (aile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Glukoz – İleum (aile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Glukoz – Gz (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Glukoz – İleum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Glukoz – Diş (aile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Glukoz – ekum (aile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Glukoz – Diş (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Glukoz – ekum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Glukoz – Kas (aile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Glukoz – Kolon (aile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Glukoz – Kas (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Glukoz – Kolon (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Glukoz – Beyin (aile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Glukoz – Rektum (aile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Glukoz – Beyin (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Glukoz – Rektum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Glukoz – Adipoz Doku (aile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Glukoz – Seminal Bez (aile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Glukoz – Adipoz Doku (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Glukoz – Seminal Bez (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Glukoz – Parotid Bezi PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Glukoz – Prostat (aile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Glukoz – Beyin PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Glukoz – Prostat (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Glukoz – Beyin AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Glukoz – Ovaryum (aile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Glukoz – Dalak AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Glukoz – Ovaryum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Glukoz – Kas PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Glukoz – Deri (aile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Glukoz – Adipoz Doku PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001

AE: Arilesteraz. GGT: Gamma glutamiltransferaz. PON1: Paraoksonaz-1.

Tablo 3.41: Kontrol grubu sıçanlarda alanin aminotransferaz korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
ALT – AST	r: + 0.826	<i>p</i> < 0.05	ALT – Göz (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
ALT – İleum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	ALT – Göz (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
ALT – İleum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	ALT – Akciğer (açile ghrelin)	r: + 0.845	<i>p</i> < 0.05
ALT – Çekum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	ALT – Diş (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
ALT – Çekum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	ALT – Diş (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
ALT – Kolon (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	ALT – Kas (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
ALT – Kolon (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	ALT – Kas (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
ALT – Rektum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	ALT – Beyin (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
ALT – Rektum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	ALT – Beyin (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
ALT – Seminal Bez (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	ALT – Adipoz Doku (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
ALT – Seminal Bez (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	ALT – Adipoz Doku (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
ALT – Prostat (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	ALT – Serum PON1	r: – 0.974	<i>p</i> < 0.05
ALT – Prostat (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	ALT – Parotid Bezi PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
ALT – Ovaryum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	ALT – Beyin PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
ALT – Ovaryum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	ALT – Beyin AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
ALT – Böbrek (açile ghrelin)	r: + 0.811	<i>p</i> < 0.05	ALT – Dalak AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
ALT – Deri (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	ALT – Kas PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
ALT – Deri (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	ALT– Adipoz Doku PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001

AE: Arilesteraz. ALT: Alanin aminotransferaz. AST: Aspartat aminotransferaz. PON1: Paraoksonaz-1.

Tablo 3.42: Kontrol grubu sıçanlarda aspartat aminotransferaz korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
AST – ALT	r: + 0.826	<i>p</i> < 0.05	AST – Dil (açile ghrelin)	r: + 0.974	<i>p</i> < 0.05
AST – İleum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	AST – Göz (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
AST – İleum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	AST – Göz (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
AST – Çekum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	AST – Akciğer (açile ghrelin)	r: + 0.842	<i>p</i> < 0.05
AST – Çekum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	AST – Diş (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
AST – Kolon (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	AST – Diş (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
AST – Kolon (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	AST – Kas (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
AST – Rektum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	AST – Kas (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
AST – Rektum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	AST – Beyin (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
AST – Testis (açile ghrelin)	r: + 0.955	<i>p</i> < 0.05	AST – Beyin (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
AST – Seminal Bez (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	AST – Adipoz Doku (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
AST – Seminal Bez (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	AST – Adipoz Doku (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
AST – Prostat (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	AST – Parotid Bezi PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
AST – Prostat (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	AST – Beyin PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
AST – Ovaryum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	AST – Beyin AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
AST – Ovaryum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	AST – Dalak AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
AST – Böbrek (açile ghrelin)	r: + 0.903	<i>p</i> < 0.05	AST – Kas PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
AST – Deri (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	AST – Adipoz Doku PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
AST – Deri (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001			

AE: Arilesteraz. ALT: Alanin aminotransferaz. AST: Aspartat aminotransferaz. PON1: Paraoksonaz-1.

Tablo 3.43: Kontrol grubu sıçanlarda gammaglutamil transferaz korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
GGT – Glukoz	r: + 0.838	<i>p</i> < 0.05	GGT – Göz (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
GGT – Jejunum (ağıle ghrelin)	r: – 0.993	<i>p</i> < 0.01	GGT – Lakrimal Bez (ağıle ghrelin)	r: – 0.955	<i>p</i> < 0.05
GGT – İleum (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	GGT – Atardamar (ağıle ghrelin)	r: – 0.973	<i>p</i> < 0.05
GGT – İleum (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	GGT – Diş (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
GGT – Çekum (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	GGT – Diş (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
GGT – Çekum (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	GGT – Kas (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
GGT – Kolon (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	GGT – Kas (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
GGT – Kolon (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	GGT – Beyin (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
GGT – Rektum (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	GGT – Beyin (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
GGT – Rektum (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	GGT – Adipoz Doku (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
GGT – Seminal Bez (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	GGT – Adipoz Doku (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
GGT – Seminal Bez (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	GGT – Mide Fundus AE	r: + 0.969	<i>p</i> < 0.05
GGT – Prostat (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	GGT – Parotid Bezi PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
GGT – Prostat (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	GGT – Akciğer AE	r: – 0.998	<i>p</i> < 0.05
GGT – Ovaryum (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	GGT – Beyin PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
GGT – Ovaryum (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	GGT – Beyin AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
GGT – Uterus (ağıle ghrelin)	r: – 0.974	<i>p</i> < 0.05	GGT – Dalak AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
GGT – Deri (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	GGT – Kas PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
GGT – Deri (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	GGT – Adipoz Doku PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
GGT – Göz (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001			

AE: Arilesteraz. GGT: Gamma glutamiltransferaz. PON1: Paraoksonaz-1.

Tablo 3.44: Kontrol grubu sıçanlarda total kolesterol korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
Total Kolesterol – Albumin	r: – 0.849	<i>p</i> < 0.05	Total Kolesterol – Göz (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Kolesterol – Kalsiyum	r: – 0.862	<i>p</i> < 0.05	Total Kolesterol – Göz (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Kolesterol – Özofagus (açile ghrelin)	r: – 0.950	<i>p</i> < 0.05	Total Kolesterol – Lakrimal Bez (desaçile ghrelin)	r: + 0.998	<i>p</i> < 0.01
Total Kolesterol – İleum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Kolesterol – Dil (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Kolesterol – İleum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Kolesterol – Dil (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Kolesterol – Çekum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Kolesterol – Kas (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Kolesterol – Çekum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Kolesterol – Kas (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Kolesterol – Kolon (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Kolesterol – Dalak (açile ghrelin)	r: + 0.970	<i>p</i> < 0.05
Total Kolesterol – Kolon (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Kolesterol – Beyin (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Kolesterol – Rektum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Kolesterol – Beyin (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Kolesterol – Rektum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Kolesterol – Adipoz Doku (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Kolesterol – Testis (desaçile ghrelin)	r: – 0.963	<i>p</i> < 0.05	Total Kolesterol – Adipoz Doku (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Kolesterol – Seminal Bez (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Kolesterol – Parotid Bezi PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Kolesterol – Seminal Bez (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Kolesterol – Beyin PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Kolesterol – Prostat (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Kolesterol – Beyin AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Kolesterol – Prostat (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Kolesterol – Dalak AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Kolesterol – Ovaryum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Kolesterol – Kas PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Kolesterol – Ovaryum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Kolesterol – Timus PON1	r: + 0.969	<i>p</i> < 0.05
Total Kolesterol – Deri (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Kolesterol – Adipoz Doku PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Kolesterol – Deri (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001			

AE: Arilesteraz. PON1: Paraoksonaz-1.

Tablo 3.45: Kontrol grubu sıçanlarda trigliserid korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
Trigliserid – LDL Kolesterol	r: – 0.990	<i>p</i> < 0.000	Trigliserid – Göz (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Trigliserid – Jejunum (açile ghrelin)	r: + 0.989	<i>p</i> < 0.05	Trigliserid – Göz (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Trigliserid – İleum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Trigliserid – Lakrimal Bez (açile ghrelin)	r: + 0.998	<i>p</i> < 0.01
Trigliserid – İleum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Trigliserid – Diyafram (desaçile ghrelin)	r: + 0.989	<i>p</i> < 0.05
Trigliserid – Çekum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Trigliserid – Diş (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Trigliserid – Çekum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Trigliserid – Diş (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Trigliserid – Kolon (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Trigliserid – Kas (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Trigliserid – Kolon (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Trigliserid – Kas (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Trigliserid – Rektum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Trigliserid – Beyin (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Trigliserid – Rektum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Trigliserid – Beyin (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Trigliserid – Pankreas (desaçile ghrelin)	r: + 0.980	<i>p</i> < 0.05	Trigliserid – Adipoz Doku (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Trigliserid – Seminal Bez (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Trigliserid – Adipoz Doku (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Trigliserid – Seminal Bez (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Trigliserid – Mide Fundus AE	r: – 0.993	<i>p</i> < 0.01
Trigliserid – Prostat (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Trigliserid – Parotid Bezi PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Trigliserid – Prostat (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Trigliserid – Beyin PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Trigliserid – Ovaryum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Trigliserid – Beyin AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Trigliserid – Ovaryum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Trigliserid – Dalak AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Trigliserid – Deri (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Trigliserid – Kas PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Trigliserid – Deri (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Trigliserid – Adipoz Doku PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001

AE: Arilesteraz. LDL Kolesterol: Düşük yoğunluklu kolesterol. PON1: Paraoksonaz-1.

Tablo 3.46: Kontrol grubu sıçanlarda HDL kolesterol korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
HDL Kolesterol – Kalsiyum	r: + 0.873	<i>p</i> < 0.05	HDL Kolesterol – Göz (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
HDL Kolesterol – İleum (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	HDL Kolesterol – Diş (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
HDL Kolesterol – İleum (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	HDL Kolesterol – Diş (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
HDL Kolesterol – Çekum (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	HDL Kolesterol – Kas (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
HDL Kolesterol – Çekum (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	HDL Kolesterol – Kas (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
HDL Kolesterol – Kolon (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	HDL Kolesterol – Beyin (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
HDL Kolesterol – Kolon (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	HDL Kolesterol – Beyin (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
HDL Kolesterol – Rektum (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	HDL Kolesterol – Adipoz Doku (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
HDL Kolesterol – Rektum (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	HDL Kolesterol – Adipoz Doku (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
HDL Kolesterol – Seminal Bez (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	HDL Kolesterol – Karaciğer AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.000
HDL Kolesterol – Seminal Bez (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	HDL Kolesterol – Mide Fundus PON1	r: – 0.999	<i>p</i> < 0.05
HDL Kolesterol – Prostat (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	HDL Kolesterol – Parotid Bezi PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
HDL Kolesterol – Prostat (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	HDL Kolesterol – Beyin PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
HDL Kolesterol – Ovaryum (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	HDL Kolesterol – Beyin AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
HDL Kolesterol – Ovaryum (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	HDL Kolesterol – Dalak AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
HDL Kolesterol – Deri (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	HDL Kolesterol – Kas PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
HDL Kolesterol – Deri (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	HDL Kolesterol – Adipoz Doku PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
HDL Kolesterol – Göz (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001			

AE: Arilesteraz. HDL kolesterol: Yüksek yoğunluklu kolesterol. PON1: Paraoksonaz-1.

Tablo 3.47: Kontrol grubu sıçanlarda LDL kolesterol korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
LDL Kolesterol – Triglicerid	r: – 0.990	<i>p</i> < 0.000	LDL Kolesterol – Göz (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
LDL Kolesterol – Jejunum (ağıle ghrelin)	r: – 0.976	<i>p</i> < 0.05	LDL Kolesterol – Lakrimal Bez (ağıle ghrelin)	r: – 0.985	<i>p</i> < 0.05
LDL Kolesterol – İleum (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	LDL Kolesterol – Diyafram (desağıle ghrelin)	r: – 0.996	<i>p</i> < 0.01
LDL Kolesterol – İleum (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	LDL Kolesterol – Diş (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
LDL Kolesterol – Çekum (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	LDL Kolesterol – Diş (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
LDL Kolesterol – Çekum (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	LDL Kolesterol – Kas (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
LDL Kolesterol – Kolon (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	LDL Kolesterol – Kas (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
LDL Kolesterol – Kolon (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	LDL Kolesterol – Beyin (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
LDL Kolesterol – Rektum (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	LDL Kolesterol – Beyin (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
LDL Kolesterol – Rektum (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	LDL Kolesterol – Adipoz Doku (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
LDL Kolesterol – Pankreas (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.000	LDL Kolesterol – Adipoz Doku (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
LDL Kolesterol – Seminal Bez (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	LDL Kolesterol – Mide Fundus AE	r: + 0.953	<i>p</i> < 0.05
LDL Kolesterol – Seminal Bez (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	LDL Kolesterol – Parotid Bezi PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
LDL Kolesterol – Prostat (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	LDL Kolesterol – Akciğer AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.05
LDL Kolesterol – Prostat (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	LDL Kolesterol – Beyin PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
LDL Kolesterol – Ovaryum (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	LDL Kolesterol – Beyin AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
LDL Kolesterol – Ovaryum (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	LDL Kolesterol – Dalak AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
LDL Kolesterol – Deri (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	LDL Kolesterol – Kas PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
LDL Kolesterol – Deri (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	LDL Kolesterol – Adipoz Doku PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
LDL Kolesterol – Göz (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001			

AE: Arilesteraz. LDL Kolesterol: Düşük yoğunluklu kolesterol. PON1: Paraoksonaz-1.

Tablo 3.48: Kontrol grubu sıçanlarda total protein korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
Total Protein – Albumin	r: + 0.939	<i>p</i> < 0.01	Total Protein – Lakrimal Bez (açile ghrelin)	r: – 0.954	<i>p</i> < 0.05
Total Protein – İleum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Diyafram (açile ghrelin)	r: – 0.960	<i>p</i> < 0.05
Total Protein – İleum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Atardamar (açile ghrelin)	r: – 0.959	<i>p</i> < 0.05
Total Protein – Çekum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Diş (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Protein – Çekum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Diş (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Protein – Kolon (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Kas (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Protein – Kolon (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Kas (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Protein – Rektum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Beyin (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Protein – Rektum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Beyin (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Protein – Seminal Bez (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Adipoz Doku (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Protein – Seminal Bez (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Adipoz Doku (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Protein – Prostat (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Mide Fundus AE	r: + 0.981	<i>p</i> < 0.05
Total Protein – Prostat (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Parotid Bezi PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Protein – Ovaryum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total protein – Böbrek AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Protein – Ovaryum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Beyin PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Protein – Deri (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Beyin AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Protein – Deri (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Dalak AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Protein – Göz (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Kas PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Protein – Göz (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Adipoz Doku PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001

AE: Arilesteraz. PON1: Paraoksonaz-1.

Tablo 3.49: Kontrol grubu sıçanlarda Albumin korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
Albumin – Kalsiyum	r: + 0.888	<i>p</i> < 0.05	Albumin – Göz (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Albumin – Total Kolesterol	r: – 0.849	<i>p</i> < 0.05	Albumin – Göz (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Albumin – Total Protein	r: + 0.939	<i>p</i> < 0.01	Albumin – Diyafram (açile ghrelin)	r: – 0.975	<i>p</i> < 0.05
Albumin – İleum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Albumin – Diş (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Albumin – İleum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Albumin – Diş (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Albumin – Çekum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Albumin – Kas (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Albumin – Çekum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Albumin – Kas (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Albumin – Kolon (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Albumin – Beyin (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Albumin – Kolon (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Albumin – Beyin (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Albumin – Rektum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Albumin – Adipoz Doku (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Albumin – Rektum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Albumin – Adipoz Doku (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Albumin – Seminal Bez (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Albumin – Mide Fundus AE	r: + 0.959	<i>p</i> < 0.05
Albumin – Seminal Bez (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Albumin – Parotid Bezi PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Albumin – Prostat (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Albumin – Beyin PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Albumin – Prostat (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Albumin – Beyin AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Albumin – Ovaryum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Albumin – Dalak AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Albumin – Ovaryum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Albumin – Kas PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Albumin – Deri (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Albumin – Adipoz Doku PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Albumin – Deri (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001			

AE: Arilesteraz. PON1: Paraoksonaz-1.

Tablo 3.50: Kontrol grubu sıçanlarda kalsiyum korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
Kalsiyum – Albumin	r: + 0.888	<i>p</i> < 0.05	Kalsiyum – Deri (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Kalsiyum – HDL Kolesterol	r: + 0.873	<i>p</i> < 0.05	Kalsiyum – Dil (aile ghrelin)	r: + 0.993	<i>p</i> < 0.01
Kalsiyum – Total Kolesterol	r: – 0.862	<i>p</i> < 0.05	Kalsiyum – Gz (aile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Kalsiyum – İleum (aile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Kalsiyum – Gz (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Kalsiyum – İleum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Kalsiyum – Lakrimal Bez (desaçile ghrelin)	r: – 0.995	<i>p</i> < 0.01
Kalsiyum – ekum (aile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Kalsiyum – Diş (aile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Kalsiyum – ekum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Kalsiyum – Diş (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Kalsiyum – Kolon (aile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Kalsiyum – Kas (aile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Kalsiyum – Kolon (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Kalsiyum – Kas (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Kalsiyum – Rektum (aile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Kalsiyum – Beyin (aile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Kalsiyum – Rektum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Kalsiyum – Beyin (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Kalsiyum – Testis (desaçile ghrelin)	r: + 0.957	<i>p</i> < 0.05	Kalsiyum – Adipoz Doku (aile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Kalsiyum – Seminal Bez (aile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Kalsiyum – Adipoz Doku (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Kalsiyum – Seminal Bez (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Kalsiyum – Parotid Bezi PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Kalsiyum – Prostat (aile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Kalsiyum – Beyin PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Kalsiyum – Prostat (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Kalsiyum – Beyin AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Kalsiyum – Ovaryum (aile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Kalsiyum – Dalak AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Kalsiyum – Ovaryum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Kalsiyum – Kas PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Kalsiyum – Deri (aile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Kalsiyum – Adipoz Doku PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001

AE: Arilesteraz. HDL Kolesterol: Yksek yoğunluklu kolesterol. PON1: Paraoksonaz-1.

Tablo 3.51: Kontrol grubu sıçanlarda demir korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
Demir – Mide Fundus (açile ghrelin)	r: + 0.844	<i>p</i> < 0.05	Demir – Göz (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Demir – İleum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Demir – Göz (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Demir – İleum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Demir – Diş (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Demir – Çekum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Demir – Diş (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Demir – Çekum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Demir – Kas (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Demir – Kolon (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Demir – Kas (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Demir – Kolon (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Demir – Timus (açile ghrelin)	r: + 0.902	<i>p</i> < 0.05
Demir – Rektum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Demir – Beyin (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Demir – Rektum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Demir – Beyin (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Demir – Seminal Bez (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Demir – Adipoz Doku (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Demir – Seminal Bez (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Demir – Adipoz Doku (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Demir – Prostat (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Demir – Parotid Bezi PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Demir – Prostat (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Demir – Beyin PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Demir – Ovaryum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Demir – Beyin AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Demir – Ovaryum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Demir – Dalak AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Demir – Deri (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Demir – Kas PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Demir – Deri (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Demir – Adipoz Doku PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001

AE: Arilesteraz. PON1: Paraoksonaz-1.

Tablo 3.52 Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda glukoz korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
Glukoz – Jejunum (açile ghrelin)	r: - 0.956	<i>p</i> < 0.05	Glukoz – Lakrimal Bez (açile ghrelin)	r: - 0.981	<i>p</i> < 0.05
Glukoz – İleum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Glukoz – Kas (açile ghrelin)	r: - 1.000	<i>p</i> < 0.001
Glukoz – İleum (desaçile ghrelin)	r: - 1.000	<i>p</i> < 0.001	Glukoz – Kas (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Glukoz – Çekum (açile ghrelin)	r: - 1.000	<i>p</i> < 0.001	Glukoz – Beyin (açile ghrelin)	r: - 1.000	<i>p</i> < 0.001
Glukoz – Çekum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Glukoz – Beyin (desaçile ghrelin)	r: - 1.000	<i>p</i> < 0.001
Glukoz – Kolon (açile ghrelin)	r: - 1.000	<i>p</i> < 0.001	Glukoz – Mide Fundus PON1	r: - 1.000	<i>p</i> < 0.001
Glukoz – Kolon (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Glukoz – Parotid Bezi PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Glukoz – Rektum (açile ghrelin)	r: - 1.000	<i>p</i> < 0.001	Glukoz – Beyin PON1	r: - 1.000	<i>p</i> < 0.001
Glukoz – Rektum (desaçile ghrelin)	r: - 1.000	<i>p</i> < 0.001	Glukoz – Beyin AE	r: - 1.000	<i>p</i> < 0.001
Glukoz – Karaciğer (desaçile ghrelin)	r: - 0.959	<i>p</i> < 0.05	Glukoz – Dalak AE	r: - 1.000	<i>p</i> < 0.001
Glukoz – Ovaryum (açile ghrelin)	r: - 1.000	<i>p</i> < 0.001	Glukoz – Kalp PON1	r: - 0.998	<i>p</i> < 0.05
Glukoz – Ovaryum (desaçile ghrelin)	r: - 1.000	<i>p</i> < 0.001	Glukoz – Kalp AE	r: - 1.000	<i>p</i> < 0.001
Glukoz – Deri (açile ghrelin)	r: - 1.000	<i>p</i> < 0.001	Glukoz – Kas PON1	r: - 1.000	<i>p</i> < 0.001
Glukoz – Deri (desaçile ghrelin)	r: - 1.000	<i>p</i> < 0.001	Glukoz – Timus AE	r: - 1.000	<i>p</i> < 0.001
Glukoz – Göz (açile ghrelin)	r: - 1.000	<i>p</i> < 0.001	Glukoz – Adipoz Doku PON1	r: - 1.000	<i>p</i> < 0.001
Glukoz – Göz (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001			

AE: Arilesteraz. PON1: Paraoksonaz-1.

Tablo 3.53: Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda alanin aminotransferaz korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
ALT – AST	r: + 0.942	<i>p</i> < 0.01	ALT – Göz (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
ALT – İleum (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	ALT – Kas (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
ALT – İleum (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	ALT – Kas (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
ALT – Çekum (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	ALT – Beyin (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
ALT – Çekum (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	ALT – Beyin (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
ALT – Kolon (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	ALT – Mide Fundus PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
ALT – Kolon (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	ALT – Parotid Bezi PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
ALT – Rektum (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	ALT – Beyin PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
ALT – Rektum (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	ALT – Beyin AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
ALT – Karaciğer (desağıle ghrelin)	r: – 0.981	<i>p</i> < 0.05	ALT – Dalak AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
ALT – Testis (ağıle ghrelin)	r: – 0.980	<i>p</i> < 0.05	ALT – Kalp PON1	r: – 0.998	<i>p</i> < 0.05
ALT – Ovaryum (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	ALT – Kalp AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
ALT – Ovaryum (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	ALT – Kas PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
ALT – Deri (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	ALT – Timus AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
ALT – Deri (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	ALT – Adipoz Doku PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
ALT – Göz (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001			

AE: Arilesteraz. ALT: Alanin aminotransferaz. AST: Aspartat aminotransferaz. PON1: Paraoksonaz-1.

Tablo 3.54: Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda aspartat aminotransferaz korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
AST – ALT	r: + 0.942	<i>p</i> < 0.01	AST – Deri (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
AST – Özofagus (desağıle ghrelin)	r: + 0.984	<i>p</i> < 0.05	AST – Dil (desağıle ghrelin)	r: – 0.971	<i>p</i> < 0.05
AST – Duodenum (desağıle ghrelin)	r: – 0.985	<i>p</i> < 0.05	AST – Göz (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
AST – İleum (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	AST – Göz (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
AST – İleum (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	AST – Kas (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
AST – Çekum (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	AST – Kas (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
AST – Çekum (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	AST – Beyin (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
AST – Kolon (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	AST – Beyin (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
AST – Kolon (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	AST – Mide Fundus PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
AST – Rektum (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	AST – Parotid Bezi PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
AST – Rektum (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	AST – Beyin PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
AST – Karaciğer (ağıle ghrelin)	r: – 0.959	<i>p</i> < 0.05	AST – Beyin AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
AST – Karaciğer (desağıle ghrelin)	r: – 0.991	<i>p</i> < 0.01	AST – Dalak AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
AST – Testis (ağıle ghrelin)	r: – 0.998	<i>p</i> < 0.01	AST – Kalp AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
AST – Ovaryum (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	AST – Kas PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
AST – Ovaryum (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	AST – Timus AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
AST – Uterus (ağıle ghrelin)	r: – 0.982	<i>p</i> < 0.05	AST – Adipoz Doku PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
AST – Deri (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001			

AE: Arilesteraz. ALT: Alanin aminotransferaz. AST: Aspartat aminotransferaz. PON1: Paraoksonaz-1.

Tablo 3.55: Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda gamma glutamiltransferaz korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
GGT – Duodenum (açile ghrelin)	r: + 0.981	<i>p</i> < 0.05	GGT – Kas (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
GGT – İleum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	GGT – Timus (açile ghrelin)	r: + 0.888	<i>p</i> < 0.05
GGT – İleum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	GGT – Beyin (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
GGT – Çekum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	GGT – Beyin (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
GGT – Çekum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	GGT – Mide Fundus PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
GGT – Kolon (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	GGT – Parotid Bezi PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
GGT – Kolon (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	GGT – Beyin PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
GGT – Rektum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	GGT – Beyin AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
GGT – Rektum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	GGT – Dalak AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
GGT – Ovaryum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	GGT – Kalp AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
GGT – Ovaryum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	GGT – Kas PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
GGT – Deri (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	GGT – Timus AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
GGT – Deri (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	GGT – Adipoz Doku PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
GGT – Göz (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001			
GGT – Göz (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001			
GGT – Kas (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001			

AE: Arilesteraz. GGT: Gamma glutamiltransferaz. PON1: Paraoksonaz-1.

Tablo 3.56: Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda total kolesterol korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
Total Kolesterol – Demir	r: – 0.889	<i>p < 0.05</i>	Total Kolesterol – Akciğer (desağıle ghrelin)	r: + 0.834	<i>p < 0.05</i>
Total Kolesterol – Triglicerid	r: + 0.860	<i>p < 0.05</i>	Total Kolesterol – Kas (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
Total Kolesterol – İleum (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>	Total Kolesterol – Kas (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>
Total Kolesterol – İleum (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	Total Kolesterol – Beyin (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
Total Kolesterol – Çekum (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	Total Kolesterol – Beyin (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
Total Kolesterol – Çekum (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>	Total Kolesterol – Mide Fundus PON1	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
Total Kolesterol – Kolon (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	Total Kolesterol – Parotid Bezi PON1	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>
Total Kolesterol – Kolon (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>	Total Kolesterol – Beyin PON1	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
Total Kolesterol – Rektum (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	Total Kolesterol – Beyin AE	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
Total Kolesterol – Rektum (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	Total Kolesterol – Dalak AE	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
Total Kolesterol – Ovaryum (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	Total Kolesterol – Kalp AE	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
Total Kolesterol – Ovaryum (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	Total Kolesterol – Kas PON1	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
Total Kolesterol – Deri (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	Total Kolesterol – Timus AE	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
Total Kolesterol – Deri (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	Total Kolesterol – Adipoz Doku PON1	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
Total Kolesterol – Göz (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>			
Total Kolesterol – Göz (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>			

AE: Arilesteraz. PON1: Paraoksonaz-1.

Tablo 3.57: Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda trigliserid korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
Trigliserid – HDL Kolesterol	r: + 0.817	<i>p</i> < 0.05	Trigliserid – Kas (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Trigliserid – Total Kolesterol	r: + 0.860	<i>p</i> < 0.05	Trigliserid – Kas (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Trigliserid – İleum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Trigliserid – Beyin (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Trigliserid – İleum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Trigliserid – Beyin (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Trigliserid – Çekum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Trigliserid – Mide Fundus PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Trigliserid – Çekum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Trigliserid – Parotid Bezi PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Trigliserid – Kolon (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Trigliserid – Atardamar AE	r: + 0.883	<i>p</i> < 0.05
Trigliserid – Kolon (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Trigliserid – Beyin PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Trigliserid – Rektum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Trigliserid – Beyin AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Trigliserid – Rektum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Trigliserid – Dalak AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Trigliserid – Ovaryum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Trigliserid – Kalp AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Trigliserid – Ovaryum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Trigliserid – Kas PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Trigliserid – Deri (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Trigliserid – Timus AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Trigliserid – Deri (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Trigliserid – Adipoz Doku PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Trigliserid – Göz (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001			
Trigliserid – Göz (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001			

AE: Arilesteraz. HDL Kolesterol: Yüksek yoğunluklu kolesterol. PON1: Paraoksonaz-1.

Tablo 3.58: Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda HDL kolesterol korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
HDL Kolesterol – LDL Kolesterol	r: – 0.814	<i>p</i> < 0.05	HDL Kolesterol – Akciğer (desağıle ghrelin)	r: + 0.951	<i>p</i> < 0.01
HDL Kolesterol – Triglicerid	r: + 0.817	<i>p</i> < 0.05	HDL Kolesterol – Diyafram (desağıle ghrelin)	r: + 0.998	<i>p</i> < 0.01
HDL Kolesterol – İleum (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	HDL Kolesterol – Kas (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
HDL Kolesterol – İleum (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	HDL Kolesterol – Kas (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
HDL Kolesterol – Çekum (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	HDL Kolesterol – Beyin (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
HDL Kolesterol – Çekum (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	HDL Kolesterol – Beyin (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
HDL Kolesterol – Kolon (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	HDL Kolesterol – Serum PON1	r: + 0.990	<i>p</i> < 0.01
HDL Kolesterol – Kolon (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	HDL Kolesterol – Mide Fundus PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
HDL Kolesterol – Rektum (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	HDL Kolesterol – Parotid Bezi PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
HDL Kolesterol – Rektum (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	HDL Kolesterol – Beyin PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
HDL Kolesterol – Pankreas (desağıle ghrelin)	r: + 0.990	<i>p</i> < 0.01	HDL Kolesterol – Beyin AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
HDL Kolesterol – Ovaryum (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	HDL Kolesterol – Dalak AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
HDL Kolesterol – Ovaryum (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	HDL Kolesterol – Kalp AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
HDL Kolesterol – Deri (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	HDL Kolesterol – Kas PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
HDL Kolesterol – Deri (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	HDL Kolesterol – Timus AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
HDL Kolesterol – Göz (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	HDL Kolesterol – Adipoz Doku PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
HDL Kolesterol – Göz (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001			

AE: Arilesteraz. HDL Kolesterol: Yüksek yoğunluklu kolesterol. LDL Kolesterol: Düşük yoğunluklu kolesterol. PON1: Paraoksonaz-1.

Tablo 3.59: Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda LDL kolesterol korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
LDL Kolesterol – HDL Kolesterol	r: – 0.814	<i>p < 0.05</i>	LDL Kolesterol – Göz (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
LDL Kolesterol – Kalsiyum	r: + 0.853	<i>p < 0.05</i>	LDL Kolesterol – Diyafram (desağıle ghrelin)	r: – 0.969	<i>p < 0.05</i>
LDL Kolesterol – Mide Pilor (ağıle ghrelin)	r: + 0.837	<i>p < 0.05</i>	LDL Kolesterol – Kas (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>
LDL Kolesterol – İleum (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	LDL Kolesterol – Kas (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
LDL Kolesterol – İleum (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>	LDL Kolesterol – Beyin (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>
LDL Kolesterol – Çekum (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>	LDL Kolesterol – Beyin (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>
LDL Kolesterol – Çekum (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	LDL Kolesterol – Serum PON1	r: – 0.985	<i>p < 0.05</i>
LDL Kolesterol – Kolon (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>	LDL Kolesterol – Mide Fundus PON1	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>
LDL Kolesterol – Kolon (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	LDL Kolesterol – Parotid Bezi PON1	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
LDL Kolesterol – Rektum (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>	LDL Kolesterol – Beyin PON1	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>
LDL Kolesterol – Rektum (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>	LDL Kolesterol – Beyin AE	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>
LDL Kolesterol – Ovaryum (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>	LDL Kolesterol – Dalak AE	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>
LDL Kolesterol – Ovaryum (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>	LDL Kolesterol – Kalp AE	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>
LDL Kolesterol – Deri (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>	LDL Kolesterol – Kas PON1	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>
LDL Kolesterol – Deri (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>	LDL Kolesterol – Timus AE	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>
LDL Kolesterol – Göz (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>	LDL Kolesterol – Adipoz Doku PON1	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>

AE: Arilesteraz. HDL Kolesterol: Yüksek yoğunluklu kolesterol. LDL Kolesterol: Düşük yoğunluklu kolesterol. PON1: Paraoksonaz-1.

Tablo 3.60: Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda total protein korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
Total Protein – Mide Pilor (açile ghrelin)	r: + 0.883	<i>p</i> < 0.05	Total Protein – Diyafram (desaçile ghrelin)	r: – 0.972	<i>p</i> < 0.05
Total Protein – İleum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Kas (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Protein – İleum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Kas (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Protein – Çekum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Beyin (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Protein – Çekum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Beyin (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Protein – Kolon (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Serum PON1	r: – 0.989	<i>p</i> < 0.05
Total Protein – Kolon (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Mide Fundus PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Protein – Rektum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Parotid Bezi PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Protein – Rektum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Beyin PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Protein – Ovaryum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Beyin AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Protein – Ovaryum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Dalak AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Protein – Böbrek (açile ghrelin)	r: + 0.852	<i>p</i> < 0.05	Total Protein – Kalp AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Protein – Deri (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Kas PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Protein – Deri (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Timus AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Protein – Göz (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Adipoz Doku PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Total Protein – Göz (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001			

AE: Arilesteraz. PON1: Paraoksonaz-1.

Tablo 3.61: Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda albumin korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
Albumin – İleum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Albumin– Kas (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Albumin – İleum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Albumin– Kas (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Albumin – Çekum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Albumin– Beyin (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Albumin – Çekum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Albumin– Beyin (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Albumin – Kolon (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Albumin – Serum PON1	r: – 0.979	<i>p</i> < 0.05
Albumin – Kolon (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Albumin –Mide Fundus PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Albumin – Rektum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Albumin –Parotid Bezi PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Albumin – Rektum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Albumin– Beyin PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Albumin – Ovaryum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Albumin– Beyin AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Albumin – Ovaryum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Albumin– Dalak AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Albumin – Deri (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Albumin– Kalp AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Albumin – Deri (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Albumin– Kas PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Albumin – Göz (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Albumin– Timus AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Albumin – Göz (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Albumin– Adipoz Doku PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Albumin – Akciğer (açile ghrelin)	r: + 0.905	<i>p</i> < 0.05			
Albumin – Diyafram (desaçile ghrelin)	r: – 0.956	<i>p</i> < 0.05			

AE: Arilesteraz. PON1: Paraoksonaz-1.

Tablo 3.62: Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda kalsiyum korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
Kalsiyum – LDL Kolesterol	r: + 0.853	<i>p</i> < 0.05	Kalsiyum – Göz (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Kalsiyum – Özofagus (ağıle ghrelin)	r: – 0.964	<i>p</i> < 0.05	Kalsiyum – Kas (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Kalsiyum – İleum (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Kalsiyum – Kas (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Kalsiyum – İleum (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Kalsiyum – Beyin (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Kalsiyum – Çekum (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Kalsiyum – Beyin (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Kalsiyum – Çekum (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Kalsiyum – Mide Fundus PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Kalsiyum – Kolon (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Kalsiyum – Parotid Bezi PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Kalsiyum – Kolon (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Kalsiyum – Beyin PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Kalsiyum – Rektum (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Kalsiyum – Beyin AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Kalsiyum – Rektum (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Kalsiyum – Dalak AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Kalsiyum – Pankreas (desağıle ghrelin)	r: – 0.964	<i>p</i> < 0.05	Kalsiyum – Kalp AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Kalsiyum – Ovaryum (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Kalsiyum – Kas PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Kalsiyum – Ovaryum (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Kalsiyum – Timus AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Kalsiyum – Deri (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Kalsiyum – Adipoz Doku PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Kalsiyum – Deri (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001			
Kalsiyum – Göz (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001			

AE: Arilesteraz. LDL Kolesterol: Düşük yoğunluklu kolesterol. PON1: Paraoksonaz-1.

Tablo 3.63: Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda demir korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
Demir – Bazal VKİ	r: + 0.916	<i>p</i> < 0.01	Demir – Göz (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Demir – 12. hafta VKİ	r: + 0.909	<i>p</i> < 0.05	Demir – Göz (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Demir – Total Kolesterol	r: – 0.889	<i>p</i> < 0.05	Demir – Kas (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Demir – Jejunum (açile ghrelin)	r: – 0.952	<i>p</i> < 0.05	Demir – Kas (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Demir – İleum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Demir – Beyin (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Demir – İleum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Demir – Beyin (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Demir – Çekum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Demir – Mide Fundus PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Demir – Çekum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Demir – Parotid Bezi PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Demir – Kolon (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Demir – Beyin PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Demir – Kolon (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Demir – Beyin AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Demir – Rektum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Demir – Dalak AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Demir – Rektum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Demir – Kalp AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Demir – Ovaryum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Demir – Kas PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Demir – Ovaryum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Demir – Timus AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Demir – Deri (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Demir – Adipoz Doku PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Demir – Deri (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001			

AE: Arilesteraz. PON1: Paraoksonaz-1. VKİ: Vücut Kitle İndeksi.

Tablo 3.64: Kontrol grubu sıçanlarda serum açile ghrelin korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
Serum (açile ghrelin) – Serum (desaçile ghrelin)	r: + 0.993	<i>p</i> < 0.001	Serum (açile ghrelin) – Göz (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (açile ghrelin) – Serum (total ghrelin)	r: + 0.995	<i>p</i> < 0.000	Serum (açile ghrelin) – Diş (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (açile ghrelin) – İleum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (açile ghrelin) – Diş (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (açile ghrelin) – İleum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (açile ghrelin) – Kas (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (açile ghrelin) – Çekum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (açile ghrelin) – Kas (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (açile ghrelin) – Çekum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (açile ghrelin) – Dalak (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.000
Serum (açile ghrelin) – Kolon (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (açile ghrelin) – Beyin (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (açile ghrelin) – Kolon (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (açile ghrelin) – Beyin (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (açile ghrelin) – Rektum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (açile ghrelin) – Adipoz Doku (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (açile ghrelin) – Rektum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (açile ghrelin) – Adipoz Doku (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (açile ghrelin) – Seminal Bez (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (açile ghrelin) – Mide Fundus PON1	r: + 0.997	<i>p</i> < 0.05
Serum (açile ghrelin) – Seminal Bez (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (açile ghrelin) – Parotid Bezi PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (açile ghrelin) – Prostat (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (açile ghrelin) – Atardamar AE	r: – 0.996	<i>p</i> < 0.01
Serum (açile ghrelin) – Prostat (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (açile ghrelin) – Beyin PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (açile ghrelin) – Ovaryum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (açile ghrelin) – Beyin AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (açile ghrelin) – Ovaryum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (açile ghrelin) – Dalak AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (açile ghrelin) – Deri (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (açile ghrelin) – Kas PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (açile ghrelin) – Deri (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (açile ghrelin) – Kas AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.01
Serum (açile ghrelin) – Göz (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (açile ghrelin) – Adipoz Doku PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001

AE: Arilesteraz. PON1: Paraoksonaz-1.

Tablo 3.65: Kontrol grubu sıçanlarda serum desaçile korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
Serum (desaçile ghrelin) – Serum (açile ghrelin)	r: + 0.993	<i>p</i> < 0.001	Serum (desaçile ghrelin) – Göz (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (desaçile ghrelin) – Serum (total ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.000	Serum (desaçile ghrelin) – Göz (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (desaçile ghrelin) – İleum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (desaçile ghrelin) – Diş (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (desaçile ghrelin) – İleum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (desaçile ghrelin) – Diş (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (desaçile ghrelin) – Çekum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (desaçile ghrelin) – Kas (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (desaçile ghrelin) – Çekum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (desaçile ghrelin) – Kas (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (desaçile ghrelin) – Kolon (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (desaçile ghrelin) – Dalak (desaçile ghrelin)	r: + 0.997	<i>p</i> < 0.01
Serum (desaçile ghrelin) – Kolon (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (desaçile ghrelin) – Beyin (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (desaçile ghrelin) – Rektum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (desaçile ghrelin) – Beyin (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (desaçile ghrelin) – Rektum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (desaçile ghrelin) – Adipoz Doku (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (desaçile ghrelin) – Seminal Bez (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (desaçile ghrelin) – Adipoz Doku (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (desaçile ghrelin) – Seminal Bez (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (desaçile ghrelin) – Parotid Bezi PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (desaçile ghrelin) – Prostat (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (desaçile ghrelin) – Atardamar AE	r: – 0.987	<i>p</i> < 0.05
Serum (desaçile ghrelin) – Prostat (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (desaçile ghrelin) – Beyin PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (desaçile ghrelin) – Ovaryum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (desaçile ghrelin) – Beyin AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (desaçile ghrelin) – Ovaryum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (desaçile ghrelin) – Dalak AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (desaçile ghrelin) – Deri (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (desaçile ghrelin) – Kas PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (desaçile ghrelin) – Deri (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (desaçile ghrelin) – Adipoz Doku PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001

AE: Arilesteraz. PON1: Paraoksonaz-1.

Tablo 3.66: Kontrol grubu sıçanlarda serum total ghrelin korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
Serum (total ghrelin) – Serum (açile ghrelin)	r: + 0.995	<i>p</i> < 0.000	Serum (total ghrelin) – Göz (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (total ghrelin) – Serum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.000	Serum (total ghrelin) – Diş (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (total ghrelin) – İleum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (total ghrelin) – Diş (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (total ghrelin) – İleum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (total ghrelin) – Kas (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (total ghrelin) – Çekum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (total ghrelin) – Kas (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (total ghrelin) – Çekum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (total ghrelin) – Dalak (desaçile ghrelin)	r: + 0.997	<i>p</i> < 0.01
Serum (total ghrelin) – Kolon (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (total ghrelin) – Beyin (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (total ghrelin) – Kolon (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (total ghrelin) – Beyin (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (total ghrelin) – Rektum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (total ghrelin) – Adipoz Doku (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (total ghrelin) – Rektum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (total ghrelin)– Adipoz Doku (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (total ghrelin) – Seminal Bez (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (total ghrelin) – Parotid Bezi PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (total ghrelin) – Seminal Bez (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (total ghrelin) – Atardamar AE	r: – 0.988	<i>p</i> < 0.05
Serum (total ghrelin) – Prostat (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (total ghrelin) – Beyin PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (total ghrelin) – Prostat (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (total ghrelin) – Beyin AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (total ghrelin) – Ovaryum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (total ghrelin) – Dalak AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (total ghrelin) – Ovaryum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (total ghrelin) – Kas PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (total ghrelin) – Deri (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (total ghrelin) – Kas AE	r: – 0.997	<i>p</i> < 0.05
Serum (total ghrelin) – Deri (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (total ghrelin) – Adipoz Doku PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (total ghrelin) – Göz (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001			

AE: Arilesteraz. PON1: Paraoksonaz-1.

Tablo 3.67: Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda serum açile ghrelin korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
Serum (açile ghrelin) – Serum (desaçile ghrelin)	r: + 0.919	<i>p</i> < 0.05	Serum (açile ghrelin) – Göz (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (açile ghrelin) – Serum (total ghrelin)	r: + 0.940	<i>p</i> < 0.05	Serum (açile ghrelin) – Akciğer (açile ghrelin)	r: – 0.902	<i>p</i> < 0.05
Serum (açile ghrelin) – İleum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (açile ghrelin) – Kas (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (açile ghrelin) – İleum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (açile ghrelin) – Kas (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (açile ghrelin) – Çekum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (açile ghrelin) – Beyin (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (açile ghrelin) – Çekum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (açile ghrelin) – Beyin (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (açile ghrelin) – Kolon (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (açile ghrelin) – Mide Fundus PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (açile ghrelin) – Kolon (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (açile ghrelin) – Parotid Bezi PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (açile ghrelin) – Rektum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (açile ghrelin) – Beyin PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (açile ghrelin) – Rektum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (açile ghrelin) – Beyin AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (açile ghrelin) – Ovaryum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (açile ghrelin) – Dalak AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (açile ghrelin) – Ovaryum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (açile ghrelin) – Kalp PON1	r: + 0.999	<i>p</i> < 0.05
Serum (açile ghrelin) – Deri (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (açile ghrelin) – Kalp AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (açile ghrelin) – Deri (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (açile ghrelin) – Kas PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (açile ghrelin) – Dil (açile ghrelin)	r: + 0.994	<i>p</i> < 0.01	Serum (açile ghrelin) – Timus AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (açile ghrelin) – Göz (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (açile ghrelin) – Adipoz Doku PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001

AE: Arilesteraz. PON1: Paraoksonaz-1.

Tablo 3.68: Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda serum desaçile ghrelin korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
Serum (desaçile ghrelin) – Serum (açile ghrelin)	r: + 0.919	<i>p</i> < 0.05	Serum (desaçile ghrelin) – Göz (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (desaçile ghrelin) – Serum (total ghrelin)	r: + 0.998	<i>p</i> < 0.000	Serum (desaçile ghrelin) – Göz (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (desaçile ghrelin) – Jejunum (açile ghrelin)	r: + 0.976	<i>p</i> < 0.05	Serum (desaçile ghrelin) – Kas (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (desaçile ghrelin) – İleum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (desaçile ghrelin) – Kas (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (desaçile ghrelin) – İleum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (desaçile ghrelin) – Beyin (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (desaçile ghrelin) – Çekum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (desaçile ghrelin) – Beyin (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (desaçile ghrelin) – Çekum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (desaçile ghrelin) – Mide Fundus PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (desaçile ghrelin) – Kolon (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (desaçile ghrelin) – Parotid Bezi PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (desaçile ghrelin) – Kolon (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (desaçile ghrelin) – Beyin PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (desaçile ghrelin) – Rektum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (desaçile ghrelin) – Beyin AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (desaçile ghrelin) – Rektum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (desaçile ghrelin) – Dalak AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (desaçile ghrelin) – Ovaryum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (desaçile ghrelin) – Kalp AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (desaçile ghrelin) – Ovaryum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (desaçile ghrelin) – Kas PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (desaçile ghrelin) – Deri (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (desaçile ghrelin) – Timus AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (desaçile ghrelin) – Deri (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (desaçile ghrelin) – Adipoz Doku PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (desaçile ghrelin) – Dil (açile ghrelin)	r: + 0.977	<i>p</i> < 0.05			

AE: Arilesteraz. PON1: Paraoksonaz-1.

Tablo 3.69: Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda serum total ghrelin korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
Serum (total ghrelin) – Serum (açile ghrelin)	r: + 0.940	<i>p</i> < 0.05	Serum (total ghrelin) – Göz (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (total ghrelin) – Serum (desaçile ghrelin)	r: + 0.998	<i>p</i> < 0.00	Serum (total ghrelin) – Göz (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (total ghrelin) – Jejunum (açile ghrelin)	r: + 0.973	<i>p</i> < 0.05	Serum (total ghrelin) – Kas (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (total ghrelin) – İleum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (total ghrelin) – Kas (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (total ghrelin) – İleum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (total ghrelin) – Beyin (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (total ghrelin) – Çekum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (total ghrelin) – Beyin (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (total ghrelin) – Çekum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (total ghrelin) – Mide Fundus PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (total ghrelin) – Kolon (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (total ghrelin) – Parotid Bezi PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (total ghrelin) – Kolon (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (total ghrelin) – Beyin PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (total ghrelin) – Rektum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (total ghrelin) – Beyin AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (total ghrelin) – Rektum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (total ghrelin) – Dalak AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (total ghrelin) – Ovaryum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (total ghrelin) – Kalp PON1	r: + 0.997	<i>p</i> < 0.05
Serum (total ghr) – Ovaryum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (total ghrelin) – Kalp AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (total ghrelin) – Deri (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (total ghrelin) – Kas PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (total ghrelin) – Deri (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum (total ghrelin) – Timus AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum (total ghrelin) – Dil (açile ghrelin)	r: + 0.985	<i>p</i> < 0.05	Serum (total ghrelin) – Adipoz Doku PON1	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001

AE: Arilesteraz. PON1: Paraoksonaz-1.

Tablo 3.70: Kontrol grubu sıçanlarda serum paraoksonaz-1 korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
Serum PON1 – ALT	r: – 0.974	<i>p</i> < 0.05	Serum PON1 – Deri (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum PON1 – İleum (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum PON1 – Göz (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum PON1 – İleum (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum PON1 – Göz (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum PON1 – Çekum (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum PON1 – Diş (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum PON1 – Çekum (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum PON1 – Diş (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum PON1 – Kolon (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum PON1 – Kas (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum PON1 – Kolon (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum PON1 – Kas (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum PON1 – Rektum (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum PON1 – Beyin (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum PON1 – Rektum (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum PON1 – Beyin (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum PON1 – Pankreas (desağıle ghrelin)	r: + 0.950	<i>p</i> < 0.05	Serum PON1 – Adipoz Doku (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum PON1 – Seminal Bez (ağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum PON1– Adipoz Doku (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum PON1 – Seminal Bez (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum PON1 – Parotid Bezi PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum PON1 – Prostat (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum PON1 – Beyin PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum PON1 – Prostat (desağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum PON1 – Beyin AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum PON1 – Ovaryum (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum PON1 – Dalak AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum PON1 – Ovaryum (desağıle ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum PON1 – Kas PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum PON1 – Deri (ağıle ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum PON1 – Adipoz Doku PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001

AE: Arilesteraz. ALT: Alanin Aminotransferaz. PON1: Paraoksonaz-1.

Tablo 3.71: Kontrol grubu sıçanlarda serum arilesteraz korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
Serum AE – Bazal VKİ	r: – 0.963	<i>p</i> < 0.05	Serum AE – Deri (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum AE – 12. hafta VKİ	r: – 0.977	<i>p</i> < 0.05	Serum AE – Deri (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum AE – İleum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum AE – Göz (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum AE – İleum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum AE – Göz (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum AE – Çekum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum AE – Akciğer (açile ghrelin)	r: – 0.970	<i>p</i> < 0.05
Serum AE – Çekum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum AE – Diş (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum AE – Kolon (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum AE – Diş (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum AE – Kolon (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum AE – Kas (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum AE – Rektum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum AE – Kas (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum AE – Rektum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum AE – Beyin (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum AE – Karaciğer (açile ghrelin)	r: – 0.969	<i>p</i> < 0.05	Serum AE – Beyin (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum AE – Karaciğer (desaçile ghrelin)	r: – 0.954	<i>p</i> < 0.05	Serum AE – Adipoz Doku (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum AE – Parotid Bezi (açile ghrelin)	r: – 0.983	<i>p</i> < 0.05	Serum AE – Adipoz Doku (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum AE – Parotid Bezi (desaçile ghrelin)	r: – 0.975	<i>p</i> < 0.05	Serum AE – Parotid Bezi PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum AE – Seminal Bez (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum AE – Beyin PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum AE – Seminal Bez (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Serum AE – Beyin AE	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum AE – Prostat (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Dalak AE	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum AE – Prostat (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Kas PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum AE – Ovaryum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001	Total Protein – Adipoz Doku PON1	r: – 1.000	<i>p</i> < 0.001
Serum AE – Ovaryum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p</i> < 0.001			

AE: Arilesteraz. PON1: Paraoksonaz-1. VKİ: Vücut Kitle İndeksi.

Tablo 3.72: Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda serum paraoksonaz-1 korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
Serum PON1 – Albumin	r: - 0.979	<i>p < 0.05</i>	Serum PON1 – Göz (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
Serum PON1 – HDL Kolesterol	r: + 0.990	<i>p < 0.01</i>	Serum PON1 – Göz (desaçile ghrelin)	r: - 1.000	<i>p < 0.001</i>
Serum PON1 – LDL Kolesterol	r: - 0.985	<i>p < 0.05</i>	Serum PON1 – Diyafram (desaçile ghrelin)	r: + 0.995	<i>p < 0.01</i>
Serum PON1 – Total Protein	r: - 0.989	<i>p < 0.05</i>	Serum PON1 – Kas (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
Serum PON1 – İleum (açile ghrelin)	r: - 1.000	<i>p < 0.001</i>	Serum PON1 – Kas (desaçile ghrelin)	r: - 1.000	<i>p < 0.001</i>
Serum PON1 – İleum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	Serum PON1 – Beyin (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
Serum PON1 – Çekum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	Serum PON1 – Beyin (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
Serum PON1 – Çekum (desaçile ghrelin)	r: - 1.000	<i>p < 0.001</i>	Serum PON1 – Mide Fundus PON1	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
Serum PON1 – Kolon (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	Serum PON1 – Parotid Bezi PON1	r: - 1.000	<i>p < 0.001</i>
Serum PON1 – Kolon (desaçile ghrelin)	r: - 1.000	<i>p < 0.001</i>	Serum PON1 – Böbrek AE	r: + 0.999	<i>p < 0.05</i>
Serum PON1 – Rektum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	Serum PON1 – Beyin PON1	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
Serum PON1 – Rektum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	Serum PON1 – Beyin AE	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
Serum PON1 – Pankreas (desaçile ghrelin)	r: + 0.961	<i>p < 0.05</i>	Serum PON1 – Dalak AE	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
Serum PON1 – Ovaryum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	Serum PON1 – Kalp AE	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
Serum PON1 – Ovaryum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	Serum PON1 – Kas PON1	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
Serum PON1 – Deri (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	Serum PON1 – Timus AE	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
Serum PON1 – Deri (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	Serum PON1 – Adipoz Doku PON1	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>

AE: Arilesteraz. HDL Kolesterol: Yüksek yoğunluklu kolesterol. LDL Kolesterol: Düşük yoğunluklu kolesterol. PON1: Paraoksonaz-1.

Tablo 3.73: Diyetle indüklenmiş obez sıçanlarda serum arilesteraz korelasyonları.

KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ	KORELASYON	r DEĞERİ	p DEĞERİ
Serum AE – İleum (açile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>	Serum AE – Akciğer (açile ghrelin)	r: – 0.977	<i>p < 0.05</i>
Serum AE – İleum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	Serum AE – Kas (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
Serum AE – Çekum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	Serum AE – Kas (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>
Serum AE – Çekum (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>	Serum AE – Beyin (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
Serum AE – Kolon (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	Serum AE – Beyin (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
Serum AE – Kolon (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>	Serum AE – Mide Fundus AE	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
Serum AE – Rektum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	Serum AE – Parotid Bezi AE	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>
Serum AE – Rektum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	Serum AE – Beyin AE	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
Serum AE – Ovaryum (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	Serum AE – Beyin AE	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
Serum AE – Ovaryum (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	Serum AE – Dalak AE	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
Serum AE – Deri (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	Serum AE – Kalp AE	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
Serum AE – Deri (desaçile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	Serum AE – Kas PON1	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
Serum AE – Göz (açile ghrelin)	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>	Serum AE – Timus AE	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>
Serum AE – Göz (desaçile ghrelin)	r: – 1.000	<i>p < 0.001</i>	Serum AE – Adipoz Doku PON1	r: + 1.000	<i>p < 0.001</i>

AE: Arilesteraz. PON1: Paraoksonaz-1.

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bugün dünyamızda 400 milyon obez yetişkinin bulunduğu ve bu rakamın 2015 yılında 700 milyonun üzerine çıkacağı tahmin edilmektedir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık problemi haline gelen obezite, yayıldığı ülkelerde sağlık sisteminin üzerinde de ağır bir yük oluşturmaktadır. Obezitenin neden olduğu; yüksek tansiyon, osteoartrit, uyku apnesi, dislipidemi, tip 2 diyabet, koroner kalp hastalığı ve bazı kanser türleri (meme, kolon ve endometriyel) gibi sağlık sorunlarından kurtulmak amacıyla, obezitenin sebeplerini belirlemek ve önlemek için araştırmacılar devlet bütçelerinden büyük paylar almaktadır. En sık rastlanan bu beslenme sorununda önemli parametrelerden birisi diyetdir. Günümüzde teknolojik ve sosyokültürel gelişmelere paralel olarak, diyet alışkanlıkları da hızla değişmekte, klasik beslenme alışkanlıkları terk edilmekte ve *fastfood* tarzı beslenme giderek yaygınlaşmaktadır. Bu değişime bağlı olarak karbohidrat içeriği yüksek olan tatlandırılmış yiyecek ve içecekler temel beslenme piramidinin geniş tabanında yer almakta ve bu durum sonuçta obeziteyi tetiklemektedir [160].

Bu çalışmada, kafeterya stili diyet kullanılarak sıçanlarda obezite oluşturuldu [154]. DİO oluşturulan sıçanlarda, enerji regülasyonu ve obezitede rolü olan ghrelin hormonunun serum ve doku düzeyleri saptandı ve tüm dokuların ghrelin İHK ekspresyon dağılım haritası çıkarıldı. Ghrelin, dolaşımında HDL ve VHDL'ye bağlı olarak taşındığından lipid parametreleri ile ghrelin ilişkisi araştırıldı. Ayrıca dolaşımında HDL'ye bağlı olarak taşınan PON1 ve AE düzeyleri de saptandı. Tartışma şu sistematik yol izlenerek yapılacaktır: i- VKİ'nin diğer parametreler ile ilişkisi, ii- Klasik biyokimyasal parametreler, iii- Lipid profili, iv- Serum ghrelin düzeyleri, v- Sistemlerin doku ghrelin düzeyleri ve ekspresyonları, vi- Serum PON1 ve AE düzeyleri, vii- Doku PON1 ve AE düzeyleri.

İnsanlarda ağırlık-boy ilişkisine göre obeziteyi en iyi gösteren indeks, VKİ'dir. VKİ, vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile hesaplanır. Sağlıklı sıçanlarda yapılan çalışmalarda normal VKİ değeri 0.72 kg/m^2 olarak belirlenmiştir [156]. Fakat bu çalışmanın planlanıp doktora tez çalışması olarak Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsüne önerildiği 12.04.2006 tarihine kadar, literatürde sıçanlarda obezite sınırını belirleyen bir VKİ değeri mevcut değildi. Novelli ve ark. 2007 yılında sıçanlarda obeziteyi belirlemek için Lee indeksi, *Specific Rate of Body Mass Gain* (g/kg), *Energy Intake* (kJ/day) ve *Feed Efficiency* (FE; %) gibi parametrelere ek olarak VKİ değerini de kullanmış olmalarına rağmen, çalışmalarında net bir obezite VKİ eşik değeri önermemişlerdir [155]. Dolayısı ile bu çalışmanın planlanması esnasında, sıçanlardaki obezite sınırını belirlemek amacıyla, insanlardaki obezite eşik değerleri kullanılmıştır. İnsanlardaki obez VKİ / sağlıklı VKİ formülasyonundan elde edilen orantı ile

matematiksel olarak sıçanlar için de bir obezite eşik değeri (VKİ: 1.00 g/cm²) saptanmıştır. Jeyakumar ve ark. [161], çalışmalarında obez sıçanlar için VKİ değerlerinin iki farklı grupta VKİ: 10.4 ± 0.3 kg/m² (VKİ: 1.04 ± 0.03 g/cm²) ve 9.3 ± 0.5 kg/m² (VKİ: 0.93 ± 0.05 g/cm²) olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacıların bu bulguları bizim belirlediğimiz formülasyon sonucu elde ettiğimiz değerle oldukça uyumludur. Bu tezde kullandığımız formülasyon sonucu belirlediğimiz obezite VKİ değerinin, obez sıçanlar oluşturularak yapılacak tüm çalışmalar için de kullanılmasını önermekteyiz.

Sıçanlarda kullanılan VKİ değerlerinin birimi de değişik çalışmalarda farklılık göstermektedir. Kg/m² kullanan çalışmalar olduğu [162, 163] gibi, g/cm² kullanılan çalışmalarda [164] mevcuttur. Novelli ve ark. [155], çalışmalarında g/cm² biriminin kullanılmasını önermiştir. Biz de çalışmamızda VKİ için bu birimi (g/cm²) kullandık. 12 haftalık diyet programı sonunda DİO grubu sıçanların VKİ değerlerinin 1.02 g/cm²'nin üzerine çıktığı belirlendi. Vücut ağırlıkları 0.55 ± 0.02 g/cm² olan sağlıklı sıçanların 12 hafta süre ile kafeterya stili diyetle *ad libitum* şeklinde beslenmesi durumunda obezite geliştiği görülmüştür. Bu tip diyet bu süre içerisinde sıçanlarda obeziteye neden olabilmektedir, fakat sıçanlarda diyetle indüklenmiş obezite gelişimini tespit etmek için, diyetin uygulama süresinden ziyade, VKİ değerlerinin kullanılmasının daha faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Bu çalışmada obez sıçanların glukoz seviyeleri, kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Obezite ile adipoz doku (yağ dokusu) miktarlarının arttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur [165, 166]. Metabolik yönden aktif olan yağ dokusu, karaciğere sürekli olarak nonesterifiye veya serbest yağ asidi (SYA) sağlamaktadır. Yüksek SYA seviyesi, bir yandan glukoneogenez için gerekli enerjiyi sağlarken, diğer yandan hepatik glukoz çıkışının artışıyla birlikte hepatik insülin direncine yol açmaktadır. Dolayısı ile bu mekanizma glukoz toleransında bozulmaya, yani glukozun hücre içine alınımının azalması ve kandaki seviyesinin yükselmesine neden olmaktadır. Birçok araştırmacı insülin direnci ile obezitenin patogenezi arasında bir bağlantı olduğunu düşünmektedir [166-168].

Karaciğer fonksiyon bozukluklarına neden olan obezitenin etkileri ve diğer parametrelerle ilişkileri son yıllarda birçok araştırmanın odak noktası olmuştur. Dolayısı ile yaptığımız çalışmada, bazı karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, GGT, albumin) uygulanarak, serum düzeylerinin değişimleri incelenmiştir. Elde edilen bulgulara göre; obez sıçanlarda kontrole göre ALT ve GGT düzeylerinin arttığı, AST ve albumin düzeylerinin ise azaldığı belirlenmiştir. Bruckert ve ark. [169] ile Clark ve ark. [170], birbirlerinden bağımsız olarak yaptıkları çalışmalarda, obez bireylerde ALT düzeylerinin normal değerlerin üstünde

olduğunu belirlemişlerdir. Deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda da ALT'nin obezite ile arttığı belirtilmiştir [171]. AST ve ALT yükselmeleri hepatosellüler hasarı gösterir. Obezitenin ALT düzeyini (EC. 2.6.1.2) AST'den (EC. 2.6.1.1) daha fazla etkilediği ortaya çıkmaktadır. Bu durumun muhtemel sebebi; ALT'nin karaciğerde sentezlenmesine karşın, AST'nin karaciğere ek olarak pankreas, böbrek, akciğer, kalp, dalak, kas, eritrositler ve beyin dokularında da sentezlenerek depolanmasıdır. Ayrıca obezite kronik inflamasyona neden olmaktadır. Bu yüzden karaciğer enzimlerinin artışı, obezitenin yol açtığı inflamasyondan kaynaklanmış olabilir. Diğer yandan AST'nin obeziteden çok fazla etkilenmemesinin başka bir sebebi ise birçok dokunun normal şartlarda da AST sentezi yaparak serum havuzuna katkı yapması olabilir. AST obeziteye oranla genellikle kalp ve iskelet kası harabiyetinde çok daha fazla yükselmektedir. Bu çalışmada, DİO gruplarında serum GGT düzeylerinin kontrole göre yaklaşık olarak % 10 oranında arttığı belirlenmiştir. Artmış GGT aktivitesi esas olarak karaciğer, safra yolları ve pankreas hastalıklarında görülmektedir. Burada DİO ile gözlemlenen GGT yükselmesi karaciğer hepatosellüler hasarı belirtir. Buradan böbrek, kalp, beyin, pankreas, dalak dokularının da obezite ile inflamasyona uğradığı anlaşılmaktadır. Çünkü hücre yüzey glikoproteini olan GGT (EC. 2.3.2.2) karaciğer, pankreas, böbrek, seminal bezler, kalp, dalak ve beyin gibi organlarda bulunur ve inflamasyona cevaben bu organlar kapasitelerini % 10 artırmış olabilirler. Son çalışmalarda, artan GGT düzeyleri ile metabolik sendrom arasında kuvvetli bir bağlantı olduğu da bildirilmiştir [172].

Bu çalışmada lipid profilini belirlemek için; total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol seviyelerinin obez sıçanlarda kontrole oranla daha yüksek, HDL kolesterolün ise kayda değer şekilde azaldığı tespit edildi. Trigliserid ve kolesterolün obez sıçanlarda yüksek bulunmasının muhtemel nedeninin kafeterya stili diyetin, normal sıçan yemine göre daha yağlı oluşu ve bu yağın bağırsaklarda fazla miktarda absorbe edilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Yine yukarıda belirtildiği gibi insülin direnci obezitenin en önemli komponentlerdendir. İnsülin direncinin gelişmesi, plazma serbest yağ asidi konsantrasyonu artışına neden olmakta, böylece serbest yağ asitleri de karaciğerde trigliserid birikimini uyarmaktadır. Ayrıca insülin direnci ile, plazma lipoprotein lipaz aktivitesinde de azalma olup, bir yandan dislipidemiye özellikle hipertrigliseridemiye (plazma trigliseridlerinin artışı), diğer yandan ise HDL kolesterol yıkımına neden olmaktadır. Bunlara ek olarak hepatik glukoneogenez artışıyla karaciğer ve kaslarda glukoz intoleransına yatkınlık artmaktadır.

Bu çalışmada total protein, albumin, kalsiyum ve demir düzeyleri obezite ile istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüş sergilemiştir. Bu durumun nedenini açıklayamadığımızdan

önemli bir araştırma konusu olarak geride kalmıştır. Fakat albumin seviyelerinin karaciğer fonksiyonu dışındaki faktörlerden etkilendiği kanaatindeyiz.

Obezitenin ilk aşamalarında metabolik ve endokrin değişiklikler söz konusudur. Ghrelin obezitenin etyopatolojinde önemli rol oynayan lipopeptit yapıda bir hormondur. Bu hormon başlıca mideden sentezlenmesine rağmen birçok dokuda da gerek mRNA'sı gerekse peptit halinde sentezlendiği gösterilmiştir [38]. Dolaşımda açile ve desaçile olmak üzere iki major formda bulunmaktadır. Bu çalışmada DİO sıçanların serum ghrelin düzeyleri kontrollerle karşılaştırıldı. Her iki ghrelin formunun da obezite ile azaldığı gözlemlendi. Klinik çalışmalar ile ghrelin düzeylerinin obezlerde azaldığı gösterilmiştir [63, 64, 153]. Sıçanların kullanıldığı bu çalışmada da obezitede ghrelinin azaldığı belirlenmiştir. Obezite inflamasyon ve oksidatif stresle yakından ilişkilidir. Ghrelin sadece hormonal olarak vücutta görev yapmayıp, aynı zamanda endojen bir antioksidandır. Dolayısı ile obezitenin neden olduğu inflamasyon ve oksidatif stresi ortadan kaldırmak için vücut tarafından kullanılmış ve bu sebeple serum ghrelin miktarı azalmış olabilir. Bundan başka glukoz arttıkça ghrelin düşmektedir. Bu çalışmada gözlemlenen artmış glukoz seviyesi, ghrelin seviyelerinin düşmesine de neden olmuş olabilir. Ayrıca enerji regülasyonunu düzenlediği için, ghrelin düzeyleri buna bağlı olarak da düşmüş olabilir. Tüm bu sebepler tek başlarına ya da kombine bir şekilde ghrelin miktarının düşmesine yol açmış olabilir. Ayrıca ghrelin ekspresyonu yapan dokularda obeziteye bağlı olarak meydana gelen ekspresyon kayıpları sonucunda da ghrelin miktarları azalmış olabilir. Tartışmanın bundan sonraki bölümlerinde vücuttaki gastrointestinal sistem, ürogenital sistem, duyu organları, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, immün sistem, iskelet kas sistemi, sinir sistemi ve adipoz dokuları ve bunların içerdiği doku ya da organların ghrelin ekspresyonları ve obeziteyle etkileşimlerinin detayları irdelenecektir.

Bu çalışmada GİS ghrelin ekspresyonları DİO oluşturulan sıçanlarda kontrol gruplarıyla karşılaştırılmıştır. GİS üyelerinden biri olan parotis bezinde ghrelin ekspresyonları *striated*, intralobüler, sinüs ve asinüs kısımlarında ghrelin antikoru ile pozitif boyama göstermiştir. Bu pozitivite obezite grubunda azalmıştır. Gözlenen bu sonuçlar RİA ile analiz edilen doku ghrelin seviyeleri ile uyumluluk arz etmektedir. Bu bulgular tükürük bezinin ghrelin sentezlediğini göstermektedir. Yapılan literatür araştırmasında kontrol ve DİO grubu sıçanlarda tükürük bezinin ghrelin ekspresyonu yapıp yapmadığını gösteren bir çalışma bulunamamıştır. Ancak Gnanapavan ve ark. [38] tarafından RT-PCR yöntemi ile tükürük bezinde ghrelin mRNA'sının bulunduğu bildirilmiştir. İnsan tükürüğünde ghrelin varlığı bilindiği için [71, 173], tükürük bezinin sentezlediği ghrelin belli bir düzeye ulaştıktan sonra kana geçebileceği veya kandan tükürüğe geçebileceğini düşünmekteyiz. İnsan tükürük bezinde gözlemlenen ghrelin varlığı ile

sıçanlardaki tükürük bezinin ghrelin pozitifliği birbirine uyumluluk göstermektedir [71, 173-175]. Diğer taraftan birçok araştırmacı, çeşitli tükürük proteinlerinin transportunun olabileceğini belirtmişlerdir [176-178].

Üst gastrointestinal sistemde yer alan özofagusun ghrelin ekspresyonu yaptığı hem İHK, hem de RİA analizleriyle gösterilmiştir. Yine mRNA'sının varlığı daha önce gösterilmiştir [38]. Bu çalışmada obezite gelişimi ile özofagus ghrelin ekspresyonlarının azaldığı saptanmıştır. İnsanlarda özofagusun ghrelin ekspresyonu İHK olarak gösterilmesine karşın, sıçanlarda özofagusun ghrelin sentezlediğine dair literatürde bir çalışma mevcut değildir [80].

Bu çalışmada yine ghrelinin ilk keşfedildiği yer olan midenin [18] obeziteyle ekspresyonunun nasıl değiştiği incelenmiştir. Midenin X/A hücrelerinde ghrelin sentezlendiği daha önce belirtilmiş olup, bu çalışma mevcut bulguları teyit etmiş, fakat ghrelin ekspresyonunun obezite ile azaldığını göstermiştir. Midenin fundus ve pilor bölgelerinde sentezlenen ghrelin miktarı karaciğerde sentezlenen ghrelin ile paralellik göstermekteydi. Midenin dolaşımdaki ghrelinin % 65'inden sorumlu olduğu bildirilmesine rağmen [179], karaciğer ve böbrek tarafından da mideye yakın, hatta daha fazla ghrelin sentezlendiği bu çalışmada gösterilmiştir. Dağlı ve ark. [75] insan böbreklerinde yaptıkları bir çalışmada, böbrek dokusunda, mideden daha fazla ghrelin sentezlediğini bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise, kemiricilerin böbreklerinin mg doku başına dolaşımdaki ghrelinden daha fazla ghrelin sentezlediği gösterilmiştir [74]. Pankreas dokularının da ghrelin sentezlediği daha önce gösterilmiş olup, sentezlenen ghrelinin beta, epsilon veya bilinmeyen başka bir hücre grubu tarafından sentezlendiği bildirilmiştir [36]. Bu çalışmada da pankreasta ghrelin sentezlendiği teyit edilmiş olup, obezite gelişimiyle pankreasta ghrelin sentezinin azaldığı belirlenmiştir.

Gastrointestinal kanalın diğer organları olan; duodenum, jejunum, ileum, çekum, kolon ve rektumda ghrelin ekspresyonları incelendiğinde, kontrol gruplarında duodenumdan ileuma kadar azalma, ileumdan rektuma doğru ise kısmi bir artma olduğu görülmüştür. GİS dokularında gözlemlenen bu değişim şeklinin kontrol ve DİO gruplarında paralellik gösterdiği ve obez gruplarında ghrelin düzeylerinin kontrole göre azaldığı gözlemlenmiştir. İHK analizler ile elde edilen bu verileri RİA sonuçları da teyit etmektedir. Çalışmamızda ghrelin ekspresyon düzeyleri kıyaslandığında midenin pilor kısmında ghrelin sentezinin, duodenumdan daha fazla olduğu saptanmıştır. Çalışmamızın bu kısmı Date ve ark. [81] tarafından yapılan İHK çalışmalarıyla uygunluk göstermemesine karşın, GİS'e dahil edilen; mide fundus, jejunum, ileum ve kolon doku ghrelin düzeyleri ile uygunluk göstermektedir. Dokuların RİA ile analiz edilen mg doku başına ghrelin sentez bulguları da İHK analiz bulguları ile paralellik

göstermekteydi. GİS'in doku ghrelin ekspresyonları İHK değerlendirme verileriyle de paralellik arz etmektedir (Tablo 3.6).

Bu çalışmada ürogenital sistemde obeziteye bağlı olarak ghrelin ekspresyonlarının nasıl değiştiği araştırılmıştır. Ghrelinin dokulardaki lokalizasyon bölgeleri, Tablo 3.9'da gösterilmiştir. Böbreklerdeki ghrelin ekspresyonları İHK yöntemle gösterilmiş olmasına karşın [84], obeziteyle nasıl değiştiği hakkında literatürde henüz bir çalışma bulunmamaktadır. Böbrekte ghrelin düzeyleri obeziteyle artış göstermiştir. Obeziteye bağlı olarak artan insülin, muhtemelen ghrelin seviyesinin düşmesine neden olmaktadır. Böbrekler ghrelin üretim merkezlerinden biri olup, ghrelin aynı zamanda böbrekler yolu ile atılmaktadır. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında klirensin bozulması sebebiyle böbreklerde ghrelin düzeylerinin artması beklenir. Diğer yandan, böbreklerde ghrelin salınımının, obezitenin getirdiği önemli bir yük olan arteriyel basıncı kompanse ederek, yani kardiyovasküler sistemin yükünü azaltmak amacıyla arttığını düşünmekteyiz.

Araştırmamızda ghrelin sentezinin, obezite gelişimiyle düştüğü, prostat ve seminal bezlerde ise ghrelin ekspresyonunun tamamen kaybolduğu saptanmıştır. Literatürde söz konusu dokularda ghrelin ekspresyonlarını gösteren başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Prostat ve seminal bezlerdeki ghrelin sentezinin durmasının özellikle prostat kanseriyle bağlantısının olabileceğini düşünmekteyiz. Çünkü ghrelin, hücrelerde proliferatif ve anti-anjiyogenezis etkiye sahiptir [180]. Miktarı azalan ghrelin anjiyogenezisi baskılayamayacağı için kanserleşmede bir rolünün olabileceği kanısındayız.

Sıçanlarda erkek üreme sistemi organlarından bir diğeri olan testislerde ghrelin ekspresyonları Tena-Sempere ve ark. [87] tarafından gösterilmiş olmasına rağmen, obezitenin testislerdeki ghrelin ekspresyonlarını nasıl etkilediği belirtilmemiştir. Bu çalışmada; İHK yöntemle testislerdeki spermilerin kuyruk kısımlarında belirlenen ghrelin varlığının obeziteyle azaldığı tespit edilmiştir. Spermelerde hem enerji regülasyonunda, hem de hücre bölünmesi ve proliferasyonunda aktif rolü olduğunu düşündüğümüz ghrelin varlığının, obeziteyle olumsuz yönde etkilenmesinin, erkeklerde infertiliteyi tetikleyen önemli faktörlerden biri olabileceğini düşünmekteyiz.

Dişi üreme organlarından ovaryum ve uterusda ghrelin ekspresyonları, hem İHK yöntemle, hem de RİA yöntemleriyle gösterilmiş, elde edilen bulgular İHK değerlendirmelerle de teyit edilmiştir. Sıçanlarda obeziteyle düzeyleri azalan ghrelin miktarlarının, uterusda daha fazla olduğu belirlenmiştir. Ovaryumlarda ghrelin mRNA'sı gösterilmiş olmasına rağmen [38],

obezitenin ovaryum ve uterus ghrelin düzeylerine nasıl bir etki yaptığı konusunda ise herhangi bir literatür bilgisine ulaşamamıştır.

Bu çalışmada duyu organlarından deri, dil, göz ve lakrimal bez dokularının ghrelin ekspresyonlarının nasıl değiştiği araştırıldı. Diğer sistemlerde olduğu gibi obeziteyle ghrelin ekspresyonlarının değiştiği gözlemlenmiştir. Gerek doku ghrelin seviyesi sonuçları, gerekse de İHK değerlendirme sonuçları birbirlerine paralellik göstermekteydi. Gnanapavan [38], tarafından daha önceden birçok dokuda olduğu gibi deride de (minimum seviyede) ghrelin mRNA'sı gösterilmiş olmasına rağmen, dil, göz ve lakrimal bez dokularında ghrelin mRNA'sı gösterilmemiştir. Bu çalışma ile ilk kez lakrimal bezde de ghrelin ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Duyu organlarında ghrelinin lokalize edildiği bölgeler Tablo 3.12'de gösterilmiştir. Lakrimal bez dokusunda ghrelin varlığı İHK olarak belirlenmiş olmasına rağmen [88], literatürde çalışmamızı kıyaslamak için obezitede ghrelin düzeylerinin nasıl değiştiği konusunda bir bilgiye rastlamadık.

Bu araştırmada solunum sisteminin üyelerinden akciğer, diyafram ve trake dokuları da çalışılmıştır. Akciğerde mRNA'sı gösterilen [38] ghrelin hormonu ekspresyonlarının, obeziteyle azaldığı İHK olarak gösterilmiş, RİA sonuçları ve İHK değerlendirmeleriyle de teyit edilmiştir. Literatürde bulgularımızı tartışabileceğimiz bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ghrelinin lokalize olduğu bölgeler Tablo 3.15'te gösterilmiştir. Kardiyovasküler sistemden atardamar ve kalp dokuları çalışılmış, ghrelin ekspresyonlarının obeziteyle azaldığı, kullanılan her 3 yöntemle de teyit edilmiş ancak obeziteyle nasıl değiştiği konusunda literatür bilgisine rastlanmamıştır. Ghrelin lokalizasyonları da Tablo 3.18'de gösterilmiştir.

Bu çalışmada immün sistem (dalak, timus), iskelet-kas sistemi (diş, kas), sinir sistemi (beyin, beyincik) ve adipoz dokuları da çalışılmış, obeziteyle ghrelin ekspresyonlarının azaldığı veya tamamen kaybolduğu gösterilmiştir. Beyincik kısmında, uygulanan yöntemlerle, ghrelin sentezinin olup olmadığı belirlenememiştir. İlgili dokulardan dalak ve kasta ghrelin mRNA'ları gösterilmiştir [38]. İmmün sistem dokularının (dalak, timus) ghrelin lokalizasyonları Tablo 3.21'de, iskelet-kas sistemi dokularının (diş, kas) Tablo 3.24'de, sinir sistemi dokularının (beyin, beyincik) Tablo 3.27'de ve adipoz dokunun ise Tablo 3.30'da gösterilmiştir.

Birçok dokuda sentezlenen ghrelinin dokulardaki fonksiyonlarının belirlenmesi için, başka detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır. Fakat tüm bu dokularda görülen ghrelinin anti-apoptotik, anti-anjiyogenez, hücre proliferasyonu, büyüme hormonu salınımı, hücre bölünmesi, yanığa bağlı organ hasarının azaltılması, inflamasyonun düşürülmesi ve enerji

regülasyonunun düzenlenmesi gibi birçok fonksiyonunda olabileceğini mevcut bilgiler ışığında düşünmekteyiz [181, 182].

Bu çalışmada obeziteye bağlı olarak gerek serum, gerekse doku PON1 ve AE düzeylerinde azalma tespit edildi. Bu azalmanın muhtemel sebebi enzimlerin sentezlendiği dokuların obeziteye bağlı olarak atrofiye olması ve bu dokuların sentez yeteneklerinin kısmen kayıp olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Yine obezite karaciğer (karaciğer yağlanması: hepatosteatoz) başta olmak üzere, parotis bezi, mide fundus, akciğer, atardamar, kalp, dalak, timus, kas, beyin ve adipoz dokularında harabiyet ve fibrozise neden olmaktadır. Bizim sonuçlarımızda karaciğer harabiyetinin göstergesi olan ALT ve GGT yükselmiştir. Ayrıca obez sıçanların diğer biyokimyasal değerlerinden Alkalen fsofataz (ALP) ve bilirubinin yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcut olup, obezite gelişimi belli ölçülerde karaciğer harabiyetine neden olmaktadır [183]. Başka bir çalışmada, karbontetraklorürle karaciğerde hasar oluşturulmuş ve deney sonucunda PON1 ve AE düzeylerinin düştüğü rapor edilmiştir [184]. Zaten doku harabiyeti sonucunda her iki enzimin de birlikte düşmesi beklenebilen bir durumdur. Çünkü bu iki enzim tek bir genin ürünüdür. Gende meydana gelebilecek ekspresyon değişiklikleri her iki enzime birlikte yansımaktadır.

Bu çalışmada birçok parametre ile korelasyonlar tespit edilmiştir. Korelasyonlar Tablo 3.34'ten Tablo 3.73'e kadar, toplam 40 tabloda gösterilmiştir. Bu korelasyonlardan en önemlileri, VKİ ile ghrelin arasındaki negatif ilişkiyi gösteren korelasyonlardır. Bu bulgular Jeyakumar ve ark. [161]'nın bulgularını da teyit etmektedir.

Obezite dünya genelinde yaygınlaşan kompleks bir hastalıktır. Bu çalışmada enerji regülasyon dengesinde rolü olan ghrelin hormonunun ekspresyonu sistem sistem çalışıldı. Çalışmanın sonuçlarına göre tüm sistemlerde obeziteyle birlikte ghrelin ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır. Benzer bir şekilde serum ghrelin düzeyleri de azalmıştır. Bu bulgular, obez insanlardaki serum ghrelin düzeylerinin azaldığını saptayan çeşitli literatür verileriyle benzerlik göstermektedir. Ghrelin geninin ekspresyonlarının obeziteyle azalmasının pozitif enerji balansından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu yorumun temel kaynağı, obezlerde enerji ihtiyacının azaldığı, buna bağlı olarak geri besleme mekanizmasıyla hormonun down-regülasyonla baskılandığının düşünülmesidir. Ghrelin ekspresyonunun obez olmayan bireylerde, obezlerle kıyaslandığında artmış olması yukarıdaki önerdiğimiz olası *feed back* mekanizmasını doğrulamaktadır. Diğer yandan, zayıf bireylerin enerji ihtiyacının fazla oluşundan dolayı, mevcut ihtiyacı karşılayabilmek için zayıf bireylerde organizmanın yemek yemeye zorlanması gerekmektedir. Bu amaçla zayıf bireylerde dolaşımdaki ghrelin havuzuna sentez yapabilen tüm organlar katkı yaparak ghrelin miktarını dolayısıyla iştahı arttırmaktadır.

Bu çalışmanın kayda değer en önemli bulgularından birisi de, spermin kuyruk kısmında ghrelin ekspresyonunun olduğunun ilk kez gösterilmiş olmasıdır. Bu bulgu kuyruktaki ghrelin ekspresyonunun sperm motilitesiyle ilgili olduğunu düşündürmektedir. Peristaltik hareketleri artırarak GİS'in boşaltımını hızlandıran ghrelinin (motilin alakalı peptit), benzer şekilde sperm hareketlerinde de rol aldığını düşünmekteyiz. Önemli bir toplumsal hastalık olan kısırlığın sebeplerinden biri olan sperm hareketliliğinin az olması yetersiz ghrelin düzeyleriyle alakalı olabilir. Dolayısıyla bu bulgu, kısır bireylerin spermelerindeki ghrelin ekspresyonunun düzeyi ve infertiliteyle ilişkisinin olup olmadığının çalışılması önemli bir araştırma konusu olarak ortaya çıkarmaktadır.

Kıl folikülleri ve lakrimal bezlerde ghrelin sentezlendiği de ilk kez bu çalışmamızda tespit edilmiş, bu bulgular çalışmamızın en önemli sonuçları arasındadır. Ghrelin hücre proliferasyonundan sorumlu olduğu için, kıl foliküllerinin çıkışından sorumlu olabileceği düşünülmektedir. İCV verilen ghrelinin arterial basıncı düşürdüğü bulunmuştur [33]. Buradan hareketle gözdeki ghrelin ekspresyonunun, hem hücre bölünmesi ve gelişmesi, hem de göz tansiyonunu ayarlama rolü olduğu kanısındayız.

Kardiyovasküler sistemde, kalp kası hücrelerinde kuvvetli bir ghrelin pozitifliği keşfedilmiştir. Bu bulgu da dünya literatürü için yenidir. Ayrıca çalışmamızda, sıçanların kan damarlarında da ghrelin ekspresyonu gözlenmiştir. Uterus kaslarının kasılmasında ghrelinin önemli bir rol oynadığı, 2005 yılında yapılan bir çalışmada gösterilmişti [185]. Bu nedenle kalp kaslarındaki ghrelin varlığının, kalbin kasılma mekanizmasında rol oynayabileceğini düşünmekteyiz. Sıçanlarda dilde ve dişte ghrelin ekspresyonunun olduğu da ilk kez bu çalışmamızda saptanmıştır. Bu bulgu, insan dişlerinde ghrelin ekspresyonu olduğunu ilk kez gösteren Aydın ve ark. [89]'nın çalışmasını teyit etmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada genelde obezite ile hem açile, hem de desaçile ghrelinin serum ve doku ekspresyon seviyeleri, hem de PON1 ve AE seviyelerinin düştüğü saptandı. Kan havuzunda ghrelin seviyesinin düşmesinin başlıca sebebinin; ghrelin sentezini yapan dokuların enerji regülasyonu yapmak amacıyla doku ghrelin sentezlerini baskılaması olduğu düşünülmektedir. Zaten obez bireylerde kan ghrelin seviyesinin azaldığını gösteren bir çalışma mevcuttur. Ancak bu güne kadar tüm organların doku ghrelin seviyelerini gösteren bir çalışma yoktur. Dolayısı ile bu çalışma, obeziteyle neden ghrelin ekspresyonunun düştüğünü gösteren deneysel kanıtları sunmaktadır. Bu çalışma deneysel bir hayvan çalışması olmakla birlikte, insanlardaki obezitenin etiyopatolojisine yeni bir perspektif de getirebilecektir. Ayrıca bu çalışma kilo vermek için enerji dengesinin düzenlenmesinde, ghrelin seviyesinin miktarının önemli olduğunu göstermektedir. Yine obezite ile değişen diğer metabolik parametrelerin

(PON1, AE, glukoz gibi) düzeltilmesinin obezitenin tedavisinde yeni parametreler olabileceğini düşündürmektedir.

Günümüzde pandemik hale gelen obeziteyi ortadan kaldırmanın en iyi yolu iştahı stimüle eden ajanların ortadan kaldırılmasıdır. İştahı stimüle eden en iyi ajan ghrelin hormonudur. Çünkü ghrelin açlık hissi verir ve canlıları yemek yemeğe yönlendirir [33]. Farmakolojik olarak açile ghrelinin etkisinin ortadan kaldırılması, kilo alımını yavaşlatmaktadır. Obezite ile ghrelinin azalması, enerji homeostasisinin sağlanması için önemli bir metabolik olaydır. Çalışmamızda gösterilen doku ghrelin düzeylerinin azalması da önemli bir delildir. Ayrıca bu çalışma göz, sperm, kıl folikülü gibi dokulardan da ghrelin sentezinin olduğunu gösteren ilk çalışma olması bakımından önem taşımaktadır. Sonuç olarak iştah hormonunun obeziteyle azalması kilo alımını önlemeye yöneliktir. Böyle bir mekanizma devreye girmemiş olsaydı, muhtemelen kilo alımının sınırlarını hiç tanımlayamayabilirdik.

Obeziteyle azalan ghrelin ve PON1'in fonksiyonunu anlamak için daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışma obezitenin etiopatolojisinde endojenik antioksidanların azaldığını göstermekte olup, yeni çalışmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz.

4.1. Öneriler

- A. Ghrelin ve PON1 antioksidan özelliğe sahip olduğundan ve obezitede antioksidan kapasite düştüğünden, antioksidan özellik gösteren; selenyum, vitamin C, vitamin E, ve ghrelin grupları oluşturularak obezitenin tedavisinde rollerinin olup olmadığının araştırılması.
- B. Obezite sadece ghrelin hormon değişimlerinden kaynaklanan patolojik bir olay olmayıp, obestatin ve leptin gibi başka hormonların da devrede olduğu akılda tutularak bir başka çalışmada bu hormonların da çalışılmasını önermekteyiz. Özellikle obestatin hormonunun obeziteyle ekspresyonunun nasıl değiştiğini ortaya çıkarmak hastalığın patofizyolojisini aydınlatmada önemli olacaktır. Çünkü ghrelin ve obestatin tek bir genin ürünü olup biyokimyasal etkileri birbirine zıttır.

KAYNAKLAR

1. İnternet: World Health Organization “2009 Obesity and Overweight” <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html> 13 Ekim 2009.
2. Low, S. Chin, M.C. and Deurenberg-Yap, M., 2009, Review on epidemic of obesity, Ann. Acad. Med. Singap., 38, 1, 57-59.
3. Onat, A., Keleş, İ., Sansoy, V., Ceyhan, K., Uysal, Ö., Çetinkaya, A., Erer, B., Yıldırım, B. ve Başar, Ö., 2001, Yetişkinlerimizin 10- yıllık takibinde obezite göstergeleri artışta: beden kitle indeksi erkeklerde koroner olayların bağımsız öngördürücüsü, Türk Kardiyol. Dern. Arş., 29, 7, 430-346.
4. Ryan, J.G., 2009, Cost and policy implications from the increasing prevalence of obesity and diabetes mellitus, Gend. Med., 6, Suppl 1, 86-108.
5. Erol, Ç., 2008, *İç hastalıkları, 1. Cilt*, Adana, 4900s.
6. Öztora, S., 2005, İlköğretim çağındaki çocuklarda obezite prevalansının belirlenmesi ve risk faktörlerinin araştırılması, Uzmanlık Tezi, TC. Sağlık Bakanlığı, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 52s.
7. Dietz, W.H., Bandini, L.G., Morelli, J.A., Peers, K.F. and Ching, P.L., 1994, Effect of sedentary activities on resting metabolic rate, Am. J. Clin. Nutr., 59, 3, 556-559.
8. Elia, M., 2001, Obesity in the Elderly, Obesity Research, 9, supply 4, 244S-248S.
9. Kromeyer, K., Hauspie, R.C. and Susanne, C., 1997, Socioeconomic factors and growth during childhood and early adolescence in Jena children, Ann. Hum. Biol., 24, 4, 343-353.
10. McLaren, L., 2007, Socioeconomic status and obesity, Epidemiol. Rev., 29, 29-48.
11. Rosengren, A. and Lissner, L., 2008, The sociology of obesity, Front. Horm. Res., 36, 260-270.
12. Tüzün, M., 1999, *Obezite ve Tedavisi*. Mart Matbaacılık, İstanbul, 190s.
13. Schick, R.R., Samsami, S., Zimmermann, J.P., Eberl, T., Endres, C., Schusdziarra, V. and Classen. M., 1993, Effect of galanin on food intake in rats: involvement of lateral and ventromedial hypothalamic sites, Am. J. Physiol., 264, 2 Pt 2, R355-R361.

14. Wilding, J.P., 2002, Neuropeptides and appetite control, *Diabet Med.*, 19, 8, 619-627.
15. Konopko-Zubrzycka, M., Baniukiewicz, A., Wróblewski, E., Kowalska, I., Zarzycki, W., Górski, M. and Dabrowski, A., 2009, The effect of intragastric balloon on plasma ghrelin, leptin, and adiponectin levels in patients with morbid obesity, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 94, 5, 1644-9.
16. Larsen, P.R., Kronenberg, H.M., Melmed, S., Polonsky, K.S., 2003, *Williams Textbook of Endocrinology*. SAUNDERS an imprint of Elsevier, Pennsylvania, 1927p.
17. Rosin, O., 2008, The economic causes of obesity: a survey, *Journal of Economic Surveys*, 22, 4, 617-647.
18. Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H. and Kangawa, K., 1999, Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach, *Nature*, 402, 6762, 656-60.
19. Rindi, G., Necchi, V., Savio, A., Torsello, A., Zoli, M., Locatelli, V., Raimondo, F., Cocchi, D. and Solcia, E., 2002, Characterisation of gastric ghrelin cells in man and other mammals: studies in adult and fetal tissues, *Histochem. Cell Biol.*, 117, 6, 511-519.
20. Compher, C.W., Kinosian, B.P. and Metz, D.C., 2009, Ghrelin does not predict adaptive hyperphagia in patients with short bowel syndrome, *J. Parenter. Enteral. Nutr.*, 33, 4, 428-432.
21. Aydin, S., Ozercan, I.H., Dagli, F., Aydin, S., Dogru, O., Celebi, S., Akin, O. and Guzel, S.P., 2005, Ghrelin immunohistochemistry of gastric adenocarcinoma and mucoepidermoid carcinoma of salivary gland, *Biotech. Histochem.*, 80, 3-4, 163-168.
22. Frøiland, E., Murashita, K., Jørgensen, E.H. and Kurokawa, T., 2009, Leptin and ghrelin in anadromous Arctic charr: Cloning and change in expressions during a seasonal feeding cycle, *Gen Comp. Endocrinol.*, Article inpress.
23. Pfluger, P.T., Kirchner, H., Günzel, S., Schrott, B., Perez-Tilve, D., Fu, S., Benoit, S.C., Horvath, T., Joost, H.G., Wortley, K.E., Sleeman, M.W. and Tschöp, M.H., 2008, Simultaneous deletion of ghrelin and its receptor increases motor activity and energy expenditure, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 294, 3, G610-G618.

24. Aydin, S., 2006, Proposal for the abbreviation of ghrelin - the appetite hormone, *Horm. Res.*, 66, 4, 206.
25. Davis, J.C., 1954, The relation between the pancreatic alpha cells and certain cells in the gastric mucosa, *J. Pathol. Bacteriol.*, 67, 1, 237-240.
26. Bowers, C.Y., Momany, F.A., Reynolds, G.A. and Hong, A., 1984, On the in vitro and in vivo activity of a new synthetic hexapeptide that acts on the pituitary to specifically release growth hormone, *Endocrinology*, 114, 5, 1537-1545.
27. Smith, R.G., Cheng, K., Schoen, W.R., Pong, S.S., Hickey, G., Jacks, T., Butler, B., Chan, W.W.S., Chaung, L.Y.P., Judith, F., Taylor, J., Wyvratt, M.J. and Fisher, M.H., 1993, A nonpeptidyl growth hormone secretagogue, *Science*, 260, 5114, 1640-1643.
28. Howard, A.D., Feighner, S.D., Cully, D.F., Arena, J.P., Liberators, P.A., Rosenblum, C.I., Hamelin, M., Hreniuk, D.L., Palyha, O.C., Anderson, J., Paress, P.S., Diaz, C., Chou, M., Liu, K.K., McKee, K.K., Pong, S.S., Chaung, L.Y., Elbrecht, A., Dashkevich, M., Heavens, R., Rigby, M., Sirinathsinghji, D.J., Dean, D.C., Melillo, D.G., Patchett, A.A., Nargund, R., Griffin, P.R., DeMartino, J.A., Gupta, S.K., Schaeffer, J.M., Smith, R.G. and Van der Ploeg, L.H., 1996, A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release, *Science*, 273, 5277, 974-977.
29. Aydin, S., Ozkan, Y., Caylak, E. and Aydin, S., 2006, Ghrelin and its biochemical functions, *Türkiye Klinikleri, J. Med. Sci.*, 26, 3, 272-283.
30. Ida, T., Miyazato, M., Naganobu, K., Nakahara, K., Sato, M., Lin, X.Z., Kaiya, H., Doi, K., Noda, S., Kubo, A., Murakami, N. and Kangawa, K., 2007, Purification and characterization of feline ghrelin and its possible role, *Domest. Anim. Endocrinol.*, 32, 2, 93-105.
31. Tolle, V., Zizzari, P., Tomasetto, C., Rio, M.C., Epelbaum, J., Bluet-Pajot, M.T., 2001, In vivo and in vitro effects of ghrelin/motilin-related peptide on growth hormone secretion in the rat, *Neuroendocrinology*, 73, 1, 54-61.
32. Arvat, E., Maccario, M., Di Vito, L., Broglio, F., Benso, A., Gottero, C., Papotti, M., Muccioli, G., Dieguez, C., Casanueva, F.F., Deghenghi, R., Camanni, F. and Ghigo, E., 2001, Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86, 3, 1169-1174.

33. Aydin, S., 2007, Ghrelin hormonunun keşfi: araştırmaları ve klinik uygulamaları, *Türk J. Biochem.*, 32, 2, 76-89.
34. Vestergaard, E.T., Gormsen, L.C., Jessen, N., Lund, S., Hansen, T.K., Moller, N. and Jorgensen, J.O., 2008, Ghrelin infusion in humans induces acute insulin resistance and lipolysis independent of growth hormone signaling, *Diabetes*, 57, 12, 3205-3210.
35. Broglio, F., Arvat, E., Benso, A., Gottero, C., Muccioli, G., Papotti, M., van der Lely, A.J., Deghenghi, R., Ghigo, E., 2001, Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86, 10, 5083-5086.
36. Date, Y., Nakazato, M., Hashiguchi, S., Dezaki, K., Mondal, M.S., Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K., Arima, T., Matsuo, H., Yada, T. and Matsukura, S., 2002, Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion, *Diabetes*, 51, 1, 124-129.
37. Ballard, T.P., Melby, C.L., Camus, H., Cianciulli, M., Pitts, J., Schmidt, S. and Hickey, M.S., 2009, Effect of resistance exercise, with or without carbohydrate supplementation, on plasma ghrelin concentrations and postexercise hunger and food intake, *Metabolism*, 58, 8, 1191-1199.
38. Gnanapavan, S., Kola, B., Bustin, S.A., Morris, D.G., McGee, P., Fairclough, P., Bhattacharya, S., Carpenter, R., Grossman, A.B. and Korbonits, M., 2002, The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 87, 6, 2988-2991.
39. Okumura, H., Nagaya, N., Enomoto, M., Nakagawa, E., Oya, H. and Kangawa, K., 2002, Vasodilatory effect of ghrelin, an endogenous peptide from the stomach, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 39, 6, 779-783.
40. Nagaya, N., Kojima, M., Uematsu, M., Yamagishi, M., Hosoda, H., Oya, H., Hayashi, Y. and Kangawa, K., 2001, Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 280, 5, R1483-R1487.
41. Katugampola, S.D., Kuc, R.E., Maguire, J.J. and Davenport, A.P., 2002, G-protein-coupled receptors in human atherosclerosis: comparison of vasoconstrictors (endothelin

- and thromboxane) with recently de-orphanized (urotensin-II, apelin and ghrelin) receptors, *Clin. Sci. Lond.*, 103, 48, 171S-175S.
42. Nagaya, N., Miyatake, K., Uematsu, M., Oya, H., Shimizu, W., Hosoda, H., Kojima, M., Nakanishi, N., Mori, H. and Kangawa, K., 2001, Hemodynamic, renal, and hormonal effects of ghrelin infusion in patients with chronic heart failure, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86, 12, 5854-5859.
 43. Nagaya, N. and Kangawa, K., 2003, Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of chronic heart failure, *Regul. Pept.*, 114, 2-3, 71-77.
 44. Korbonsits, M., Goldstone, A.P., Gueorguiev, M. and Grossman, A.B., 2004, Ghrelin- a hormone with multiple functions, *Front in Neuroend.*, 25, 1, 27-68.
 45. Lin, Y., Matsumura, K., Fukuhara, M., Kagiya, S., Fujii, K. and Iida, M., 2004, Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats, *Hypertension*, 43, 5, 977-982.
 46. Sibilia, V., Cocchi, D., Pagani, F., Lattuada, N., Moro, G.L., Pecile, A., Rubinacci, A., Muller, E.E. and Netti, C., 1999, Hexarelin, a growthhormone-releasing peptide, counteracts bone loss in gonadectomized male rats, *Growth Horm. IGF Res.*, 9, 4, 219-227.
 47. Matsumura, K., Tsuchihashi, T., Fujii, K., Abe, I. and Iida, M., 2002, Central ghrelin modulates sympathetic activity in conscious rabbits, *Hypertension*, 40, 5, 694-699.
 48. Svensson, J., Lall, S., Dickson, S.L., Bengtsson, B.A., Rømer, J., Ahnfelt-Rønne, I., Ohlsson, C. and Jansson, J.O., 2000, The GH secretagogues ipamorelin and GH-releasing peptide-6 increase bone mineral content in adult female rats, *J. Endocrinol.*, 165, 3, 569-577.
 49. Yasuda, T., Masaki, T., Kakuma, T. and Yoshimatsu, H., 2003, Centrally administered ghrelin suppresses sympathetic nerve activity in brown adipose tissue of rats, *Neurosci. Lett.*, 349, 2, 75-78.
 50. Date, Y., Murakami, N., Kojima, M., Kuroiwa, T., Matsukura, S., Kangawa, K. and Nakazato, M., 2000, Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth hormone release in rats, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 275, 2, 477-480.

51. Date, Y., Murakami, N., Toshinai, K., Matsukura, S., Nijima, A., Matsuo, H., Kangawa, K. and Nakazato, M., 2002, The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats, *Gastroent.*, 123, 4, 1120-1128.
52. Smith, R.G., Jiang, H. and Sun, Y., 2005, Developments in ghrelin biology and potential clinical relevance, *Trends Endocrinol. Metab.*, 16, 9, 436-442.
53. le Roux, C.W., Neary, N.M., Halsey, T.J., Small, C.J., Martinez-Isla, A.M., Ghatei, M.A., Theodorou, N.A. and Bloom, S.R., 2005, Ghrelin does not stimulate food intake in patients with surgical procedures involving vagotomy, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 90, 8, 4521-4524.
54. Bagnasco, M., Dube, M.G., Karla, P.S. and Kalra, S.P., 2002, Evidence for the existence of distinct central appetite, energy expenditure, and ghrelin stimulation pathways as revealed by hypothalamic site specific leptin gene therapy, *Endocrinology*, 143, 11, 4409-4421.
55. Dantzer, R., 2001, Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 933, 222-234.
56. Dixit, V.D., Schaffer, E.M., Pyle, R.S., Collins, G.D., Sakthivel, S.K., Palaniappan, R., Lillard, J.W. and Taub, D.D., 2004, Ghrelin inhibits leptin and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells, *J. Clin. Invest.*, 114, 1, 57- 66.
57. Theil, M.M., Miyake, S., Mizuno, M., Tomi, C., Croxford, J.L., Hosoda, H., Theil, J., von Hörsten, S., Yokote, H., Chiba, A., Lin, Y., Oki, S., Akamizu, T., Kangawa, K. and Yamamura, T., 2009, Suppression of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Ghrelin, *J. Immunol.*, 183, 4, 2859-2866.
58. Schmid, D.A., Held, K., Ising, M., Uhr, M., Weikel, J.C. and Steiger, A., 2005, Ghrelin stimulates appetite, imagination of food, GH, ACTH, and cortisol, but does not affect leptin in normal controls, *Neuropsychopharmacology*, 30, 6, 1187-1192.
59. Kojima, M. and Kangawa, K., 2005, Ghrelin: structure and function, *Physiol. Rev.*, 85, 2, 495-522.
60. Korbonits, M., Trainer, P.J. and Besser, G.M., 1995, The effect of an opiate antagonist on the hormonal changes induced by hexarelin, *Clin. Endocrinol (Oxf)*, 43, 3, 365-371.

61. Deakin, S.P. and James, R.W., 2004, Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1, *Clin. Sci.*, 107, 5, 435-447.
62. Tassone, F., Broglio, F., Destefanis, S., Rovere, S., Benso, A., Gottero, C., Prodam, F., Rossetto, R., Gauna, C., van der Lely, A.J., Ghigo, E. and Maccario, M., 2003, Neuroendocrine and metabolic effects of acute ghrelin administration in human obesity, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88, 11, 5478-5483.
63. Tschöp, M., Weyer, C., Tataranni, P.A., Devanarayan, V., Ravussin, E. and Heiman, M.L., 2001, Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity, *Diabetes*, 50, 4, 707-709.
64. Purnell, J.Q., Weigle, D.S., Breen, P. and Cummings, D.E., 2003, Ghrelin levels correlate with insulin levels, insulin resistance, and high-density lipoprotein cholesterol, but not with gender, menopausal status, or cortisol levels in humans, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88, 12, 5747-5752.
65. Ariyasu, H., Takaya, K., Hosoda, H., Iwakura, H., Ebihara, K., Mori, K., Ogawa, Y., Hosoda, K., Akamizu, T., Kojima, M., Kangawa, K. and Nakao, K., 2002, Delayed short-term secretory regulation of ghrelin in obese animals: evidenced by a specific RIA for the active form of ghrelin, *Endocrinology*, 143, 9, 3341-3350.
66. Cummings, D.E., Weigle, D.S., Frayo, R.S., Breen, P.A., Ma, M.K., Dellinger, E.P. and Purnell, J.Q., 2002, Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery, *N. Engl. J. Med.*, 346, 21, 1623-1630.
67. Hansen, T.K., Dall, R., Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K., Christiansen, J.S. and Jørgensen, J.O., 2002, Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity, *Clin. Endocrinol (Oxf)*, 56, 2, 203-206.
68. Locke, W., Kirgis, H.D., Bowers, C.Y. and Abdoh, A.A., 1995, Intracerebroventricular growth-hormone-releasing peptide-6 stimulates eating without affecting plasma growth hormone responses in rats, *Life Sci.*, 56, 16, 1347-1352.
69. Torsello, A., Luoni, M., Schweiger, F., Grilli, R., Guidi, M., Bresciani, E., Deghenghi, R., Müller, E.E. and Locatelli, V., 1998, Novel hexarelin analogs stimulate feeding in the rat through a mechanism not involving growth hormone release, *Eur. J. Pharmacol.*, 360, 2-3, 123-129.

70. Guo, Z.F., Ren, A.J., Zheng, X., Qin, Y.W., Cheng, F., Zhang, J., Wu, H., Yuan, W.J. and Zou, L., 2008, Different responses of circulating ghrelin, obestatin levels to fasting, re-feeding and different food compositions, and their local expressions in rats, *Peptides*, 29, 7, 1247-1254.
71. Aydin, S., Halifeoglu, I., Ozercan, I.H., Erman, F., Kilic, N., Aydin, S., Ilhan, N., Ilhan, N., Ozkan, Y., Akpolat, N., Sert, L. and Caylak, E., 2005, A comparison of leptin and ghrelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects, *Peptides*, 26, 4, 647-652.
72. Panidis, D., Goulis, D.G., Katsikis, I., Koliakos, G., Georgopoulos, N.A. and Diamanti-Kandarakis, E., 2008, Serum and seminal plasma ghrelin levels in men with normospermia and dyspermia, *Gynecol. Endocrinol.*, 24, 6, 320-325.
73. Jeffery, P.L., Herington, A.C. and Chopin, L.K., 2002, Expression and action of the growth hormone releasing peptide ghrelin and its receptor in prostate cancer cell lines, *J. Endocrinol.*, 172, 3, R7-R11.
74. Mori, K., Yoshimoto, A., Takaya, K., Hosoda, K., Ariyasu, H., Yahata, K., Mukoyama, M., Sugawara, A., Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K. and Nakao, K., 2000, Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin, *FEBS Lett.*, 486, 3, 213-216.
75. Dagli, A.F., Aydin, S., Karaoglu, A., Akpolat, N., Ozercan, I.H. and Ozercan, M.R., 2009, Ghrelin expression in normal kidney tissue and renal carcinomas, *Pathol. Res. Pract.*, 205, 3, 165-173.
76. Tanaka, K., Minoura, H., Isobe, T., Yonaha, H., Kawato, H., Wang, D.F., Yoshida, T., Kojima, M., Kangawa, K. and Toyoda, N., 2003, Ghrelin is involved in the decidualization of human endometrial stromal cells, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88, 5, 2335-2340.
77. Gualillo, O., Caminos, J.E., Kojima, M., Kangawa, K., Arvat, E., Ghigo, E., Casanueva, F.F. and Diéguez, C., 2001, Gender and gonadal influences on ghrelin mRNA levels in rat stomach, *Eur. J. Endocrinol.*, 144, 6, 687-690.
78. Hayashida, T., Nakahara, K., Mondal, M.S., Date, Y., Nakazato, M., Kojima, M., Kangawa, K. and Murakami, N., 2002, Ghrelin in neonatal rats: distribution in stomach and its possible role, *J. Endocrinol.*, 173, 2, 239-245.

79. Gaytan, F., Barreiro, M.L., Chopin, L.K., Herington, A.C., Morales, C., Pinilla, L., Casanueva, F.F., Aguilar, E., Diéguez, C. and Tena-Sempere, M., 2003, Immunolocalization of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in the cyclic human ovary, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88, 2, 879-887.
80. Volante, M., Fulcheri, E., Allia, E., Cerrato, M., Pucci, A. and Papotti, M., 2002, Ghrelin expression in fetal, infant, and adult human lung, *J. Histochem. Cytochem.*, 50, 8, 1013-1021.
81. Date, Y., Kojima, M., Hosoda, H., Sawaguchi, A., Mondal, M.S., Suganuma, T., Matsukura, S., Kangawa, K. and Nakazato, M., 2000, Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans, *Endocrinology*, 141, 11, 4255-4261.
82. Sakata, I., Nakamura, K., Yamazaki, M., Matsubara, M., Hayashi, Y., Kangawa, K. and Sakai, T., 2002, Ghrelin-producing cells exist as two types of cells, closed- and opened-type cells, in the rat gastrointestinal tract, *Peptides*, 23, 3, 531-536.
83. Volante, M., Allia, E., Gugliotta, P., Funaro, A., Broglio, F., Deghenghi, R., Muccioli, G., Ghigo, E. and Papotti, M., 2002, Expression of ghrelin and of the GH secretagogue receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 87, 3, 1300-1308.
84. Yabuki, A., Taharaguchi, S., Ichii, O., Kojima, M., Nishi, Y., Mifune, H., Kamimura, R., Matsumoto, M. and Suzuki, S., 2006, Immunohistochemical localization of ghrelin in rodent kidneys, *Histochem. Cell. Biol.*, 126, 2, 231-238.
85. Raghay, K., García-Caballero, T., Bravo, S., Álvarez, C.V., González, R., Diéguez, C., Beiras, A., Fraga, M. and Gallego, R., 2008, Ghrelin localization in the medulla of rat and human adrenal gland and in pheochromocytomas, *Histol. Histopathol.*, 23, 1, 57-65.
86. Gaytan, F., Barreiro, M.L., Caminos, J.E., Chopin, L.K., Herington, A.C., Morales, C., Pinilla, L., Paniagua, R., Nistal, M., Casanueva, F.F., Aguilar, E., Diéguez, C. and Tena-Sempere, M., 2004, Expression of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in normal human testis and testicular tumors, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 89, 1, 400-409.

87. Tena-Sempere, M., Barreiro, M.L., González, L.C., Gaytán, F., Zhang, F.P., Caminos, J.E., Pinilla, L., Casanueva, F.F., Diéguez, C. and Aguilar, E., 2002, Novel expression and functional role of ghrelin in rat testis, *Endocrinology*, 143, 2, 717-725.
88. Adeghate, E. and Hameed, R.S., 2005, Immunohistochemical localization of orexin-B, orexin-1 receptor, ghrelin, GHS-R in the lacrimal gland of normal and diabetic rats, *Peptides*, 26, 12, 2585-2589.
89. Aydin, S., Ozercan, I.H., Geckil, H., Dagli, F., Aydin, S., Kumru, S., Kilic, N., Sahin, I. and Ozercan, M.R., 2007, Ghrelin is present in teeth, *J. Biochem. Mol. Biol.*, 40, 3, 368-372.
90. Fukushima, N., Hanada, R., Teranishi, H., Fukue, Y., Tachibana, T., Ishikawa, H., Takeda, S., Takeuchi, Y., Fukumoto, S., Kangawa, K., Nagata, K. and Kojima, M., 2004, Ghrelin directly regulates bone formation, *J. Bone. Miner. Res.*, 20, 5, 790-798.
91. Kleinz, M.J., Maguire, J.J., Skepper, J.N. and Davenport, A.P., 2006, Functional and immunocytochemical evidence for a role of ghrelin and des-octanoyl ghrelin in the regulation of vascular tone in man, *Cardiovasc. Res.*, 69, 1, 227-235.
92. Iglesias, M.J., Piñeiro, R., Blanco, M., Gallego, R., Diéguez, C., Gualillo, O., González-Juanatey, J.R. and Lago, F., 2004, Growth hormone releasing peptide (ghrelin) is synthesized and secreted by cardiomyocytes, *Cardiovasc. Res.*, 62, 3, 481-488.
93. Korbonits, M., Bustin, S.A., Kojima, M., Jordan, S., Adams, E.F., Lowe, D.G., Kangawa, K. and Grossman, A.B., 2001, The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86, 2, 881-887.
94. Caminos, J.E., Gualillo, O., Lago, F., Otero, M., Blanco, M., Gallego, R., Garcia-Caballero, T., Goldring, M.B., Casanueva, F.F., Gomez-Reino, J.J. and Dieguez, C., 2005, The endogenous growth hormone secretagogue (ghrelin) is synthesized and secreted by chondrocytes, *Endocrinology*, 146, 3, 1285-1292.
95. Raghay, K., García-Caballero, T., Nogueiras, R., Morel, G., Beiras, A., Diéguez, C. and Gallego, R., 2006, Ghrelin localization in rat and human thyroid and parathyroid glands and tumours, *Histochem. Cell Biol.*, 125, 3, 239-246.

96. Erden, İ., 2004, St elevasyonlu miyokart infarktüsülü (STEMİ) hastalarda insan paraoxonase geni met-leu/55 polimorfizmi, Uzmanlık Tezi, TC. Sağlık Bakanlığı, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Merkezi, 70s.
97. Eckerson, H.W., Romson, J., Wyte, C. and La Du, B.N., 1983, The human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to salts, *Am. J. Hum. Genet.*, 35, 2, 214-227.
98. Eckerson, H.W., Wyte, C.M. and La Du, B.N., 1983, The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism, *Am. J. Hum. Genet.*, 35, 6, 1126-1138.
99. Richter, R.J., Jarvik, G.P. and Furlong, C.E., 2009, Paraoxonase 1 (PON1) status and substrate hydrolysis, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 235, 1, 1-9.
100. Haagen, L. and Brock, A., 1992, A new automated method for phenotyping arylesterase (EC 3.1.1.2) based upon inhibition of enzymatic hydrolysis of 4-nitrophenyl acetate by phenyl acetate, *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 30, 7, 391-395.
101. Gan, K.N., Smolen, A., Eckerson, H.W. and La Du, B.N., 1991, Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. Evidence for one esterase catalyzing both activities, *Drug Metab. Dispos.*, 19, 1, 100-106.
102. Huang, Y.S., Woods, L. and Sultatos, L.G., 1994, Solubilization and purification of A-esterase from mouse hepatic microsomes, *Biochem. Pharmacol.*, 48, 6, 1273-1280.
103. La Du, B.N., Aviram, M., Billecke, S., Navab, M., Primo-Parmo, S. and Sorenson, R.C., Standiford TJ. 1999, On the physiological role(s) of the paraoxonases, *Chem. Biol. Interact.*, 119-120, 379-388.
104. Costa, L.G., Li, W.F., Richter, R.J., Shih, D.M., Lusi, A. and Furlong, C.E., 1999, The role of paraoxonase (PON1) in the detoxication of organophosphates and its human polymorphism, *Chem. Biol. Interact.*, 119-120, 429-438.
105. Kanamori-Kataoka, M. and Seto, Y., 2009, Paraoxonase activity against nerve gases measured by capillary electrophoresis and characterization of human serum paraoxonase (PON1) polymorphism in the coding region (Q192R), *Anal. Biochem.*, 385, 1, 94-100.

106. Aldridge, W.N., 1953, Serum esterases. I. Two types of esterase (A and B) hydrolysing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination, *Biochem. J.*, 53, 1, 110-117.
107. Uriel, J., 1961, Characterization of cholinesterase and other carboxylic esterases after electrophoresis and immunoelectrophoresis on agar. I. Application to the study of esterases of normal human serum, *Ann. Inst. Pasteur (Paris)*, 101, 104-119.
108. Geldmacher-von Mallinck, Lindorf, H.H., Petenyi, M., Flügel, M., Fischer, T. and Hiller, T., 1973, Genetically determined polymorphism of human serum paraoxonase (EC 3.1.1.2), *Humangenetik*, 17, 4, 331-335.
109. Mackness, M.I. and Walker, C.H., 1983, Partial purification and properties of sheep serum "A'-esterases, *Biochem. Pharmacol.*, 32, 15, 2291-2296.
110. Mackness, M.I., Hallam, S.D., Peard, T., Warner, S. and Walker, C.H., 1985, The separation of sheep and human serum "A"-esterase activity into the lipoprotein fraction by ultracentrifugation, *Comp. Biochem. Physiol. B.*, 82, 4, 675-677.
111. Mackness, M.I. and Walker, C.H., 1988, Multiple forms of sheep serum A-esterase activity associated with the high-density lipoprotein, *Biochem. J.*, 250, 2, 539-545.
112. Mackness, M.I., Arrol, S. and Durrington, P.N., 1991, Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein, *FEBS Lett.*, 286, 1-2, 152-154.
113. Mackness, M.I., Harty, D., Bhatnagar, D., Winocour, P.H., Arrol, S., Ishola, M. and Durrington, P.N., 1991, Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus, *Atherosclerosis*, 86, 2-3, 193-199.
114. Mackness, M.I., Abbott, C., Arrol, S. and Durrington, P.N., 1993, The role of high-density lipoprotein and lipid-soluble antioxidant vitamins in inhibiting low-density lipoprotein oxidation, *Biochem. J.*, 294, Pt 3, 829-834.
115. Moradi, H., Pahl, M.V., Elahimehr, R. and Vaziri, N.D., 2009, Impaired antioxidant activity of high-density lipoprotein in chronic kidney disease, *Transl. Res.*, 153, 2, 77-85.

116. Toker, A., Kadi, M., Yildirim, A.K., Aksoy, H. and Akçay, F., 2009, Serum lipid profile paraoxonase and arylesterase activities in psoriasis, *Cell Biochem. Funct.*, 27, 3, 176-180.
117. Seo, D. and Goldschmidt-Clermont, P., 2009, The paraoxonase gene family and atherosclerosis, *Curr. Atheroscler. Rep.*, 11, 3, 182-187.
118. Frohlich, J., McLeod, R. and Hon, K., 1982, Lecithin: cholesterol acyl transferase (LCAT), *Clin. Biochem.*, 15, 6, 269-278.
119. Mackness, B., Durrington, P.N. and Mackness, M.I., 1998, Human serum Paraoxonase, *Gen. Pharm.*, 31, 3, 329-336.
120. Raikwar, N.S., Cho, W.K., Bowen, R.F. and Deeg, M.A., 2006, Glycosylphosphatidylinositol-specific phospholipase D influences triglyceride-rich lipoprotein metabolism, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 290, 3, E463-E470.
121. Phumala, Morales, N., Cherlermchoung, C., Fucharoen, S. and Chantharaksri, U., 2007, Paraoxonase and platelet-activating factor acetylhydrolase activities in lipoproteins of beta-thalassemia/hemoglobin E patients, *Clin. Chem. Lab. Med.*, 45, 7, 884-889.
122. Gil, F., Pla, A., Gonzalvo, M.C., Hernández, A.F. and Villanueva, E., 1993, Partial purification of paraoxonase from rat liver, *Chem. Biol. Interact.*, 87, 1-3, 69-75.
123. Rodrigo, L., Gil, F., Hernandez, A.F., Marina, A., Vazquez, J. and Pla, A., 1997, Purification and characterization of paraoxon hydrolase from rat liver, *Biochem. J.*, 321, Pt 3, 595-601.
124. Davies, H.G., Richter, R.J., Keifer, M., Broomfield, C.A., Sowalla, J. and Furlong, C.E., 1996, The effect of the human serum paraoxonase polymorphism is reversed with diazoxon, soman and sarin, *Nat. Genet.*, 14, 3, 334-336.
125. Primo-Parmo, S.L., Sorenson, R.C., Teiber, J. and La Du, B.N., 1996, The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family, *Genomics*, 33, 3, 498-507.
126. Mackness, B., Hunt, R., Durrington, P.N. and Mackness, M.I., 1997, Increased immunolocalization of paraoxonase, clusterin, and apolipoprotein A-I in the human artery wall with the progression of atherosclerosis, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 17, 7, 1233-1238.

127. Mackness, M.I., 1998, Why plasma should not be used to study paraoxonase, *Atherosclerosis*, 136, 1, 195-196.
128. Ozols, J., 1999, Isolation and complete covalent structure of liver microsomal paraoxonase, *Biochem. J.*, 338, Pt 2, 265-272.
129. Draganov, D.I., Stetson, P.L., Watson, C.E., Billecke, S.S. and La Du, B.N., 2000, Rabbit serum paraoxonase 3 (PON3) is a high density lipoprotein-associated lactonase and protects low density lipoprotein against oxidation, *J. Biol. Chem.*, 275, 43, 33435-33442.
130. Rodrigo, L., Gil, F., Hernandez, A.F., Lopez, O. and Pla, A., 2003, Identification of paraoxonase 3 in rat liver microsomes: purification and biochemical properties, *Biochem. J.*, 376, Pt 1, 261-268.
131. Mackness, M.I., Durrington, P.N. and Mackness, B., 2000, How high-density lipoprotein protects against the effects of lipid peroxidation, *Curr. Opin. Lipidol.*, 11, 4, 383-388.
132. Rodrigo, L., Mackness, B., Durrington, P.N., Hernandez, A. and Mackness, M.I., 2001, Hydrolysis of platelet-activating factor by human serum paraoxonase, *Biochem. J.*, 354, Pt 1, 1-7.
133. Rodrigo, L., Hernández, A.F., López-Caballero, J.J., Gil, F. and Pla, A., 2001, Immunohistochemical evidence for the expression and induction of paraoxonase in rat liver, kidney, lung and brain tissue. Implications for its physiological role, *Chem. Biol. Interact.*, 137, 2, 123-137.
134. Li, W.F., Matthews, C., Disteché, C.M., Costa, L.G. and Furlong, C.E., 1997, Paraoxonase (PON1) gene in mice: sequencing, chromosomal localization and developmental expression, *Pharmacogenetics*, 7, 2, 137-144.
135. Aviram, M., Hardak, E., Vaya, J., Mahmood, S., Milo, S., Hoffman, A., Billecke, S.S., Dragonov, D. and Rosenblat, M., 2000, Peroxides in Human Coronary and Carotid Atherosclerotic Lesions : PON1 Human Serum Paraoxonases (PON1) Q and R Selectively Decrease Lipid Esterase and Peroxidase-Like Activities, *Circulation*, 101, 21, 2510-2517.

136. Zemke, A.C., Snyder, J.C., Brockway, B.L., Drake, J.A., Reynolds, S.D., Kaminski, N. and Stripp, B.R., 2009, Molecular staging of epithelial maturation using secretory cell-specific genes as markers, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 40, 3, 340-348.
137. Camps, J., Marsillach, J. and Joven, J., 2009, Measurement of serum paraoxonase-1 activity in the evaluation of liver function, *World J Gastroenterol.*, 15, 16, 1929-1933.
138. Rosenblat, M. and Aviram, M., 2009, Paraoxonases role in the prevention of cardiovascular diseases, *Biofactors.*, 35, 1, 98-104.
139. La Du, B.N., 1992, Human serum paraoxonase/arylesterase. In Kalow W, Ed. *Pharmacogenetics of Drug Metabolism*. Pergamon Press, New York, 51- 91.
140. Jaouad, L., de Guise, C., Berrougui, H., Cloutier, M., Isabelle, M., Fulop, T., Pavette, H. and Khalil, A., 2006, Age-related decreased in high density lipoproteins antioxidant activity is due to an alteration in the PON1s free sulfhydryl groups, *Atherosclerosis*, 185, 1, 191–200.
141. Ng, C.J., Wadleigh, D.J., Gangopadhyay, A., Hama, S., Grijalva, V.R., Navab, M., Fogelman, A.M. and Reddy, S.T., 2001, Paraoxonase-2 is a ubiquitously expressed protein with antioxidant properties and is capable of preventing cell-mediated oxidative modification of low density lipoprotein, *J. Biol. Chem.*, 276, 48, 44444-44449.
142. Furlong, C.E., Li, W.F., Richter, R.J., Shih, D.M., Lusi, A.J., Alleva, E. and Costa, L.G., 2000, Genetic and temporal determinants of pesticide sensitivity: role of paraoxonase (PON1), *Neurotoxicology*, 21, 1-2, 91-100.
143. Costa, L.G., Richter, R.J., Li, W.F., Cole, T., Guizzetti, M. and Furlong, C.E., 2003, Paraoxonase (PON 1) as a biomarker of susceptibility for organophosphate toxicity, *Biomarkers*, 8, 1, 1-12.
144. Cabana, V.G., Reardon, C.A., Feng, N., Neath, S., Lukens, J. and Getz, G.S., 2003, Serum paraoxonase: effect of the apolipoprotein composition of HDL and the acute phase response, *J. Lipid Res.*, 44, 4, 780-792.
145. Costa, L.G., Vitalone, A., Cole, T.B. and Furlong, C.E., 2005, Modulation of paraoxonase (PON1) activity, *Biochem. Pharmacol.*, 69, 4, 541-550.

146. Mackness, M.I., Mackness, B., Durrington, P.N., Connelly, P.W. and Hegele, A., 1996, Paraoxonase: biochemistry genetics and relationship to plasma lipoprotein, *Curr. Opin. Lipidol.*, 7, 69-76.
147. Aviram, M., Rosenblat, M., Bisgaier, C.L., Newton, R.S., Primo-Parmo, S.L. and La Du, B.N., 1998, Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase, *J. Clin. Invest.*, 15, 101, 8, 1581-1590.
148. Beaumont, N.J., Skinner, V.O., Tan, T.M., Ramesh, B.S., Byrne, D.J., MacColl, G.S., Keen, J.N., Bouloux, P.M., Mikhailidis, D.P., Bruckdorfer, K.R., Vanderpump, M.P. and Srai, K.S., 2003, Ghrelin can bind to a species of high density lipoprotein associated with paraoxonase, *J. Biol. Chem.*, 278, 11, 8877-8880.
149. De Vriese, C., Gregoire, F., Lema-Kisoka, R., Waelbroeck, M., Robberecht, P. and Delporte, C., 2004, Ghrelin degradation by serum and tissue homogenates: identification of the cleavage sites, *Endocrinology*, 145, 11, 4997-5005.
150. Shih, D.M., Xia, Y.R., Wang, X.P., Wang, S.S., Bourquard, N., Fogelman, A.M., Lusi, A.J. and Reddy, S.T., 2007, Decreased obesity and atherosclerosis in human paraoxonase 3 transgenic mice, *Circ. Res.*, 100, 8, 1200-1207.
151. Aviram, M., Kaplan, M., Rosenblat, M. and Fuhrman, B., 2005, Dietary antioxidants and paraoxonases against LDL oxidation and atherosclerosis development, *Handb. Exp. Pharmacol.*, 170, 263-300.
152. El Eter, E., Al Tuwaijiri, A., Hagar, H. and Arafa, M., 2007, In vivo and in vitro antioxidant activity of ghrelin: Attenuation of gastric ischemic injury in the rat, *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 22, 11, 1791-1799.
153. Shiiya, T., Nakazato, M., Mizuta, M., Date, Y., Mondal, M.S., Tanaka, M., Nozoe, S., Hosoda, H., Kangawa, K. and Matsukura, S., 2002, Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 87, 1, 240-244.
154. Holemans, K., Caluwaerts, S., Poston, L. and Van Assche, F.A., 2004, Diet-induced obesity in the rat: a model for gestational diabetes mellitus, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 190, 3, 858-865.

155. Novelli, E.L., Diniz, Y.S., Galhardi, C.M., Ebaid, G.M., Rodrigues, H.G., Mani, F., Fernandes, A.A., Cicogna, A.C., Novelli and Filho, J.L., 2007, Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats, *Lab. Anim.*, 41, 1, 111-119.
156. Paradis, S. and Cabanac, M., 2005, Calcium deficiency cannot induce obesity in rats, *Physiol. Behav.*, 85, 3, 259-264.
157. Friedewald, W.T., Levy, R.I. and Fredrickson, D.S., 1972, Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge, *Clin. Chem.*, 18, 6, 499-502.
158. Coons, A.H., Creech, H.J. and Jones, R.N., 1941, Immunological properties of antibody containing a fluorescent group, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 47, 200-202.
159. Hsu, S.M., Raine, L. and Fanger, H., 1981, Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures, *J. Histochem. Cytochem.*, 29, 4, 577-580.
160. Lim, S., Zoellner, J.M., Lee, J.M., Burt, B.A., Sandretto, A.M., Sohn, W. and Ismail, A.I., Lepkowski, J.M., 2009, Obesity and sugar-sweetened beverages in African-American preschool children: a longitudinal study, *Obesity (Silver Spring)*, 17, 6, 1262-1268.
161. Jeyakumar, S.M., Lopamudra, P., Padmini, S., Balakrishna, N., Giridharan, N.V. and Vajreswari, A., 2009, Fatty acid desaturation index correlates with body mass and adiposity indices of obesity in Wistar NIN obese mutant rat strains WNIN/Ob and WNIN/GR-Ob, *Nutr. Metab (Lond)*, 11, 6, 27.
162. She, M., Deng, X., Guo, Z., Laudon, M., Hu, Z., Liao, D., Hu, X., Luo, Y., Shen, Q., Su, Z. and Yin, W., 2009, NEU-P11, a novel melatonin agonist, inhibits weight gain and improves insulin sensitivity in high-fat/high-sucrose-fed rats, *Pharmacol. Res.*, 59, 4, 248-253.
163. Altunkaynak, B.Z. and Ozbek, E., 2009, Overweight and structural alterations of the liver in female rats fed a high-fat diet: a stereological and histological study, *Turk J. Gastroenterol.*, 20, 2, 93-103.

164. Schroeder, M., Lavi-Avnon, Y., Zagoory-Sharon, O., Moran, T.H. and Weller, A., 2007, Preobesity in the infant OLETF rat: the role of suckling, *Dev. Psychobiol.*, 49, 7, 685-691.
165. Stucchi, P., Cano, V., Ruiz-Gayo, M. and Fernández-Alfonso, M.S., 2009, Aliskiren reduces body-weight gain, adiposity and plasma leptin during diet-induced obesity, *Br. J. Pharmacol.*, Article inpress.
166. Schelbert, K.B., 2009, Comorbidities of obesity, *Prim. Care.*, 36, 2, 271-85.
167. van der Heijden, G.J., Wang, Z.J., Chu, Z.D., Sauer, P.J., Haymond, M.W., Rodriguez, L.M. and Snehag, A.L., 2009, A 12-Week Aerobic Exercise Program Reduces Hepatic Fat Accumulation and Insulin Resistance in Obese, Hispanic Adolescents. *Obesity (Silver Spring)*., Article inpress.
168. Galic, S., Oakhill, J.S., Steinberg, G.R., 2009, Adipose tissue as an endocrine organ, *Mol. Cell Endocrinol.*, Article inpress.
169. Bruckert, E., Giral, P., Ratzu, V., Poynard, T., Chapman, M.J., Opolon, P. and Turpin, G. 2002, A constellation of cardiovascular risk factors is associated with hepatic enzyme elevation in hyperlipidemic patients, *Metabolism*. 51, 8, 1071-1076.
170. Clark, J.M., Brancati, F.L. and Diehl, A.M., 2003, The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States, *Am. J. Gastroenterol.*, 98, 5, 960-967.
171. Salazar, D.E., Sorge, C.L., Jordan, S.W. and Corcoran, G.B., 1994, Obesity decreases hepatic glutathione concentrations and markedly potentiates allyl alcohol-induced periportal necrosis in the overfed rat, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 18, 1, 25-33.
172. Li, M., Campbell, S. and McDermott, R., 2009, gamma-Glutamyltransferase, obesity, physical activity, and the metabolic syndrome in indigenous Australian adults, *Obesity (Silver Spring)*, 17, 4, 809-813.
173. Gröschl, M., Topf, H.G., Bohlender, J., Zenk, J., Klusmann, S., Dötsch, J., Rascher, W. and Rauh, M., 2005, Identification of ghrelin in human saliva: production by the salivary glands and potential role in proliferation of oral keratinocytes, *Clin. Chem.*, 51, 6, 997-1006.

174. Ghelardoni, S., Carnicelli, V., Frascarelli, S., Ronca-Testoni, S. and Zucchi, R., 2006, Ghrelin tissue distribution: comparison between gene and protein expression, *J. Endocrinol. Invest.*, 29, 2, 115-121.
175. Ozbay, Y., Aydin, S., Dagli, A.F., Akbulut, M., Dagli, N., Kilic, N., Rahman, A., Sahin, I., Polat, V., Ozercan, H.I., Arslan, N. and Sensoy, D., 2008, Obestatin is present in saliva: alterations in obestatin and ghrelin levels of saliva and serum in ischemic heart disease, *BMB. Rep.*, 41, 1, 55-61.
176. Hand, A.R., Coleman, R., Mazariegos, M.R., Lustmann, J. and Lotti, L.V., 1987, Endocytosis of proteins by salivary gland duct cells, *J. Dent. Res.*, 66, 2, 412-419.
177. Nashida, T., Yoshie, S., Imai, A. and Shimomura, H., 2009, Transferrin secretory pathways in rat parotid acinar cells, *Arch. Biochem. Biophys.*, 487, 2, 131-138.
178. Sun, Q.F., Sun, Q.H., Du, J. and Wang, S., 2008, Differential gene expression profiles of normal human parotid and submandibular glands, *Oral Dis.*, 14, 6, 500-509.
179. Ariyasu, H., Takaya, K., Tagami, T., Ogawa, Y., Hosoda, K., Akamizu, T., Suda, M., Koh, T., Natsui, K., Toyooka, S., Shirakami, G., Usui, T., Shimatsu, A., Doi, K., Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K. and Nakao, K., 2001, Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86, 10, 4753-4758.
180. Conconi, M.T., Nico, B., Guidolin, D., Baiguera, S., Spinazzi, R., Rebuffat, P., Malendowicz, L.K., Vacca, A., Carraro, G., Parnigotto, P.P., Nussdorfer, G.G. and Ribatti, D., 2004, Ghrelin inhibits FGF-2-mediated angiogenesis in vitro and in vivo, *Peptides*, 25, 12, 2179-2185.
181. Kasımay, O., Işeri, S.O., Barlas, A., Bangir, D., Yeğen, C., Arbak, S. and Yeğen, B.C., 2006, Ghrelin ameliorates pancreaticobiliary inflammation and associated remote organ injury in rats, *Hepatol. Res.*, 36, 1, 11-19.
182. Sehirli, O., Sener, E., Sener, G., Cetinel, S., Erzik, C. and Yeğen, B.C., 2008, Ghrelin improves burn-induced multiple organ injury by depressing neutrophil infiltration and the release of pro-inflammatory cytokines, *Peptides*, 29, 7, 1231-1240.

183. Kilic, S.S., Aydin, S., Kilic, N., Erman, F., Aydin, S. and Celik, I., 2005, Serum arylesterase and paraoxonase activity in patients with chronic hepatitis, *World J. Gastroenterol.*, 11, 46, 7351-7354.
184. Aviram, M., Rosenblat, M., Billecke, S., Erogul, J., Sorenson, R., Bisgaier, C.L., Newton, R.S. and La Du, B., 1999, Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants, *Free Radic. Biol. Med.*, 26, 7-8, 892-904.
185. Dayangaç, A., 2005, Ghrelin'in izole sıçan miyometriyumunda spontan kasılmalara etkisi, Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 60s.

ÖZGEÇMİŞ

1971 yılında Erzincan'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Erzincan'da tamamladım. 1990-1994 yılları arasında Fırat Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde Lisans eğitimimi tamamladıktan sonra 1997'de Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı'ndan Yüksek Lisans derecesi ile mezun oldum. Halen Fırat Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünde araştırma görevlisi olarak görev yapmaktayım. Evli ve iki çocuk babasıyım.