TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

URTİCA DİOİCA L. TÜRÜ EKSTRESİNİN ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ VE ANTİ-OBEZİTE ETKİLERİNİN İN-SİLİKO İNCELENMESİ

KÜBRA SAĞLAM
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
DR. ÖĞRETİM ÜYESİ TURGUT ŞEKERLER
BİYOKİMYA (ECZACILIK) YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

İSTANBUL- 2024

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

URTİCA DİOİCA L. TÜRÜ EKSTRESİNİN ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ VE ANTİ-OBEZİTE ETKİLERİNİN İN-SİLİKO İNCELENMESİ

KÜBRA SAĞLAM
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
DR. ÖĞRETİM ÜYESİ TURGUT ŞEKERLER
BİYOKİMYA (ECZACILIK) YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

İSTANBUL- 2024

Sağlık Bilimleri Enstitüsü	**YÜKSEK LİSANS TEZ ONAY FORMU**	Doküman No: SBE-DR-9f İlk Yayın Tarihi: 18.01.2022 Revizyon Tarihi: 09.05.2022 Revizyon No: 01

Kurum	: Marmara Üniversitesi/ Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program türü	: Yüksek Lisans (Tezli)
Anabilim Dalı	: Biyokimya (Eczacılık) Anabilim Dalı
Tez Sahibi	: Kübra SAĞLAM
Sınav Tarihi ve Saati	:

Tez Başlığı: Urtica dioica L. Türü Ekstresinin Antioksidan Özelliklerinin Belirlenmesi ve Anti-Obezite Etkilerinin İn-Siliko İncelenmesi

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ	**Unvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)**	**İmza**
Danışman	Dr. Öğretim Üyesi Turgut ŞEKERLER (Marmara Üniversitesi/ Eczacılık Fakültesi/ Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü/ Biyokimya Anabilim Dalı)	
Üye	Doç. Dr. Halil AKSOY (Marmara Üniversitesi/ Eczacılık Fakültesi/ Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü/ Biyokimya Anabilim Dalı)	
Üye	Doç. Dr. Merve AÇIKEL ELMAS (Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi/ Tıp Fakültesi/ Temel Tıp Bilimleri Bölümü/ Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı)	

ONAY

Bu tez, yukarıda isimleri bulunan jüri üyeleri tarafından "Marmara Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği" nin ilgili maddeleri uyarınca kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu' nun .....tarih ve .....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Kübra SAĞLAM

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini hiç esirgemeyen, tanımaktan mutluluk duyduğum, sorularıma sabırla açıklayıcı yanıtlar veren, zamanını tez çalışmama ayırmaktan bir an bile çekinmeyen, İn-Siliko modelleme konusunda bana bu kıymetli programı öğreten, birlikte çalıştığım süre boyunca mesleki ve akademik gelişimime zaman ayırmamı her zaman destekleyen ve anlayışıyla iş hayatıma ve akademik hayatıma ışık tutan çok kıymetli danışman hocam Sayın Dr. Öğretim Üyesi Turgut ŞEKERLER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim sayesinde tanıma fırsatını ve yakaladığım ve bundan sonraki eğitim hayatımda gerek kişisel gerek akademik yaklaşımları ile her zaman örnek alacağım bilgi birikimi, donanımı ve mütevazi kimliğiyle bana farklı bir bakış açısı kazandıran Sayın Dekan Yardımcısı, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Derya UZUNOSMANOĞLU ÖZSAVCI' ya da ayrıca teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmaları sırasında deneylerimi yaparken yardımlarını esirgemeyen, medikal bitkiler konusunda engin bilgilerini ve tecrübelerini özveriyle paylaşan, Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü, Farmakognazi Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi, Sayın Doç. Dr. Ali ŞEN hocama sonsuz teşekkürlerimi iletiyorum.

Eğitimin ve eğitimcinin değerini bilen en büyük destekçim ve kıymetli AİLEM' e de sonsuz teşekkürlerimi ve sevgimi sunuyorum.

Kübra SAGLAM

İÇİNDEKİLER

BEYAN ..... **iv**

TEŞEKKÜR ..... **v**

İÇİNDEKİLER ..... **vi**

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ ..... **ix**

TABLO LİSTESİ ..... **xi**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **xiv**

1. ÖZET **1**

2. SUMMARY **2**

3. GİRİŞ ve AMAÇ **3**

4. GENEL BİLGİLER **6**

4.1 Obezite Tanımlar 6

4.2 Obezitenin Tanısı (VKİ/ BMİ İndeksi) 7

4.3 Obezitenin Nedenleri ve Patofizyolojisi 9

4.4 Obezite ve Endokronik Sebepler 11

4.4.1 Leptin 12

4.4.2 Adiponektin 12

4.4.3 Vaspin 13

4.4.4 Visfatin 13

4.5 Obezite ve Sağlık İlişkisi/ Obeziteye Bağlı Hastalıklar 14

4.5.1 Kardiyovasküler Hastalılar 18

4.5.2 Diyabet 20

4.5.3 Kanser 23

4.5.4 Hipertansiyon 24

4.5.5 Uyku Bozukluklukları 25

4.5.6 Fiziksel Hareketsizlik 25

4.5.7 Psikolojik Sorunlar 26

4.6 Obezitede Tedavi Yöntemleri 26
4.6.1 İlaç Tedavileri 26
4.6.2 Bariatrik Cerrahi 42
4.6.3 Yaşam Tarzı Müdahaleleri 44
4.7 İlaç Keşiflerinde Tıbbi Bitkilerin Önemi 46
4.8 Potansiyel Anti-Obezite Etkileri olan Flavonoid Türleri 47
4.9 Potansiyel Anti-Obezite Etkileri olan Gıdalardan ya da Ekstraktlarından Elde Edilen Flavonoid Özleri 49
4.10 Tez Çalışmasında Araştırılan Bitki ve Antiobezite Çalışmaları 54
4.10.1 Urtica dioica L. Türü Bitkisi 54
4.11 Moleküler Docking (Kenetleme) 56
4.11.1 Moleküler Docking için İncelenecek Proteinler 60
5. GEREÇ ve YÖNTEM 67
5.1 Bitki Materyali 67
5.1.1 Urtica dioica L. türü Bitkisinin Etanol Ekstresinin Hazırlanması 68
5.2 İn- Vitro Yöntem 69
5.2.1 Antioksidan Aktivite Analiz Yöntemi 69
5.2.2 Total Bileşik Miktar Tayini Yöntemleri 71
5.3 İn- Siliko Yöntem 72
5.3.1 İlaç Tasarımlarında Moleculer Docking Çalışmaları 72
5.4 İstatistiksel Analiz 78
6. BULGULAR 79
6.1 *In-Vitro* Antioksidan Aktivite Analiz Bulguları 79
6.1.1 DPPH Radikalini Süpürücü Aktivite Tayini 79
6.1.2 $ABTS^{\bullet+}$ Radikal Katyonunu Süpürücü Aktivite Tayini 80
6.2 Total Bileşik Miktar Tayini Bulguları 80
6.2.1 Toplam Fenolik Bileşik Miktarı 80
6.2.2 Toplam Flavonoid Bileşik Miktarı 80
6.2. İn- Siliko Bulgular 82

6.3 *İn- Siliko* Moleküler Modelleme Bulguları 83
6.3.1 FTO Proteinine ait Konformasyon Bulguları 84
6.3.2 PPARγ Proteinine ait Konformasyon Bulguları 88
6.3.3 PANKREATİK LİPAZ'a ait Konformasyon Bulguları 92
6.3.4 GLP1 Proteinine ait Konformasyon Bulguları 96
6.4 Moleküler Docking Skorları ve Moleküler Yerleşim İnceleme 100
7. TARTIŞMA ve SONUÇ 103
8. KAYNAKLAR 111
9. ÖZGEÇMİŞ 121
10. BİLİMSEL FAALİYETLER 122
11. EKLER 123

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

BFP	Vücut Yağ Yüzdesi
cDNA	Komplementer DNA
COX	Siklooksijenaz
CRP	C-reaktif protein
CVD	Kardiyovasküler Hastalıklar
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
FDA	Food And Drug Administration
FTO	Fat Mass and Obesityassociated Protein
GLP1	Glucagon-like Peptid-1
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
IL-1β	İnterlökin-1 beta
IL-6	İnterlökin-6
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LPL	Lipoprotein Lipaz
MetS	Metabolik Sendrom
MONW	Metabolik Olarak Obez Normal Kilolu
MUO	Metabolik Olarak Sağlıksız Obez
NWO	Normal Kilolu Obez
Ob-Rb	Uzun Biçimli Leptin Reseptörü
OLETF	Otsuka Long-Evans Tokushima Yağı
OSA	Obstrüktif Uyku Apnesi
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PI3K	Lipoksijenaz ve Fosfoinositid 3-Kinaz

PPARɣ	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma
RLS	Huzursuz Bacak Sendromu
RMSD	Ortalama Karekök Sapması (Molekül Kenetlemede Kullanılan Standart Sapma)
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SDB	Uykuda Solunum Bozukluğu
SFT	Deri Kıvrım Kalınlığı
SOCS-3	Sitokin Sinyal-3
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü-Alfa
TOAD	Türkiye Obezite Araştırma Derneği
TZD	Tiazolidinedion
USFDA	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
WHO	World Health Organization
XO	Ksantin Oksidaz
%	Yüzde
°C	Santigrat Derece
g	Gram
kcal	Kilokalori
kg	Kilogram
l	Litre
M	Molar
mg	Miligram
ml	Mililitre
µ	Mikro
µl	Mikrolitre

TABLO LİSTESİ

Sayfa Numarası

Tablo 1. Yetişkin Obezitesinin Sınıflandırılması 7

Tablo 2. Obezitenin Fenotipi ve Biyobelirteçleri 9

Tablo 3. Monogenik ve Poligenik Obezitenin Temel Özellikleri 11

Tablo 4. Kronik Obezite ile Bağlantılı Metabolik ve Organ Değişiklikleri 17

Tablo 5. Obeziteyle İlişkili Bazı Komorbiditelerin, Durumların ve Risklerin Göreceli Riski 18

Tablo 6. Obezite Karşıtı İlaçlar 28

Tablo 7. Araştırma Aşamasında Olan Yeni Obezite Karşıtı İlaçlar 30

Tablo 8. Bariatrik Cerrahi Yöntemleri 43

Tablo 9. Anti-Obezite ve Anti-Diyabetik Etkileri Gösteren Temsili Flavonoidler 50

Tablo 10. İlaç Tasarımında Moleküler Docking Uygulaması Akış Şeması 72

Tablo 11. UCSF Chimera Programında Ligand Yapılarının Hazırlanmasına Genel Bakış 73

Tablo 12. UCSF Chimera Programında Protein Yapısının Hazırlanmasına Genel Bakış 74

Tablo 13. Autodock Vina ile Moleküler Kenetleme Hesaplamalarına Genel Bakış 76

Tablo 14. BIOVIA Discovery Studio Visualizer ile Moleküler Kenetleme Sonuçlarının Görselleştirilmesine Ait Genel Bakış 77

Tablo 15. Urtica dioica L. Türü Bitkisi Yaprak Etanol Ekstresinin Antioksidan Aktiviteleri ve Toplam Madde Miktarları 81

Tablo 16. Urtica dioca L. Türü Bitkisi için Seçilen Ligandların 2D Yapıları ve 3D Konformasyon Görüntüleri 82

Tablo 17. Proteinlerin Kristalografik Yapıların Aktif Bölgelerinin Koordinatları ve Grid Kutusu Büyüklükleri 83

Tablo 18. FTO Proteini ile Caffeic acid (CAF) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri 84

Tablo 19. FTO Proteini ile Chlorogenic acid (CHL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri 85

Tablo 20. FTO Proteini ile Malic acid (MAL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri 86

Tablo 21. FTO Proteini ile Orlistat (ORL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri 87

Tablo 22. PPARγ Proteini ile Caffeic acid (CAF) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri 88

Tablo 23. PPARγ Proteini ile Chlorogenic acid (CHL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri 89

Tablo 24. PPARγ Proteini ile Malic acid (MAL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri 90

Tablo 25. PPARγ Proteini ile Orlistat (ORL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri 91

Tablo 26. Pankreatik LİPAZ ile Caffeic acid (CAF) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri 92

Tablo 27. Pankreatik Lipaz ile Chlorogenic acid (CHL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri 93

Tablo 28. Pankreatik Lipaz ile Malic acid (MAL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri 94

Tablo 29. Pankreatik Lipaz ile Orlistat (ORL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri 95

Tablo 30. GLP1 ile Caffeic acid (CAF) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri 96

Tablo 31. GLP1 ile Chlorogenic acid (CHL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri 97

Tablo 32. GLP1 ile Malic acid (MAL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri 98

Tablo 33. GLP1 ile Orlistat (ORL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri 99

Tablo 34. Moleküler Docking Skorları 100

Tablo 35. FTO Proteini ile Caffeic acid (CAF), Chlorogenic acid (CHL), Malic acid (MAL) ve Orlistat (ORL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri 123

Tablo 36. GLP1 Proteini ile Caffeic acid (CAF), Chlorogenic acid (CHL), Malic acid (MAL) ve Orlistat (ORL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri 125

Tablo 37. LİPAZ ile Caffeic acid (CAF), Chlorogenic acid (CHL), Malic acid (MAL) ve Orlistat (ORL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri 126

Tablo 38. PPAR Proteini ile Caffeic acid (CAF), Chlorogenic acid (CHL), Malic acid (MAL) ve Orlistat (ORL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri 127

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa Numarası

Şekil 1. Vücut Kitle İndeksi Tablosu 8

Şekil 2. Obezitenin Vücuda Olası Etkileri 15

Şekil 3. Ateroskleroz İlerleme Aşamaları 19

Şekil 4. İnsülin Mekanizması 21

Şekil 5. Obezite ile Diyabet Arasındaki Bağlantının Yanı Sıra Bunların İskelet Kası, Karaciğer ve Pankreastaki Farklı İnflamatuar Sitokinleri, Metabolik Enzimleri ve Sinyal Yollarını Uyarma Üzerindeki Etkilerini Gösteren Şematik Diyagram 23

Şekil 6. Orlistat $C_{29}H_{53}NO_5$ (Pubchem CID: 3034010) 35

Şekil 7. Phentermine $C_{10}H_{15}N$ (PubChem CID: 4771) 37

Şekil 8. Diethylpropion $C_{13}H_{19}NO$ (Pubchem CID: 7029) 37

Şekil 9. Sibutramine $C_{17}H_{26}CIN$ (PubChem CID: 5210) 38

Şekil 10. Fluoxetine $C_{17}H_{18}F_3NO$ (PubChem CID: 3386) 39

Şekil 11. Rimonabant $C_{22}H_{21}Cl_3N_4O$ (PubChem CID: 104850) 40

Şekil 12. Liraglutide $C_{172}H_{265}N_{43}O_{51}$ (PubChem CID: 16134956) 41

Şekil 13. Naltrexone $C_{20}H_{23}NO_4$ (PubChem CID: 5360515) 42

Şekil 14. Flavonoidlerin Sınıflandırılması 49

Şekil 15. *Urtica dioica L. türü'*nün Etanol Ekstraktının LC-MS/MS Kromatogramı 56

Şekil 16. Moleküler Docking Analizi Target- Ligand Etkileşimleri Akış Şeması 58

Şekil 17. FTO Proteini (PDB: 3LFM) 62

Şekil 18. PPARγ Proteini (PDB: 4R2U) 64

Şekil 19. Pankreatik Lipaz (PDB: 1LPA) 65

Şekil 20. GLP-1 (PDB: 4K5Y) 66

Şekil 21. *Urtica dioica L. Türü* Bitkisi..... 67

Şekil 22. Urtica Dioica L. Türü Ekstresi 68

Şekil 23. Urtica dioica L. türü Ekstraksiyon Şematik Gösterim 68

Şekil 24. Mutlak ve Bağıl IC50 /EC50'nin Grafiksel Gösterimi 70

Şekil 25. GLP1-CAF Aktif Bölge Koordinatlarını Gösteren Görüntü..... 75

Şekil 26. DPPH Deneyi Mikroplaka Görüntüsü 79

Şekil 27. ABTS+ Deneyi Mikroplaka Görüntüsü 80

Şekil 28. The Perkin Elmer 2300 EnSpire Multilabel Plate Okuyucu 81

Şekil 29. FTO Proteini (PDB: 3LFM)- Urtica dioica L. türü Ligand Etkileşimleri..... 84

Şekil 30. PPARγ Proteini (PDB: 4R2U)- Urtica dioica L. türü Ligand Etkileşimleri 88

Şekil 31. Pankreatik Lipaz- (PDB: 1LPA)- Urtica dioica L. türü Ligand Etkileşimleri 92

Şekil 32. GLP1- (PDB: 4K5Y)- Urtica dioica L. türü Ligand Etkileşimleri..... 96

Şekil 33. Moleküler Docking Skorları Şematik Gösterim 100

Şekil 34. GLP1CHL Konformasyona göre Chlorogenic asit'in GLP1 Proteinine Yerleşme Görüntüsü 101

Şekil 35. GLP1CHL Ligand 2D ve 3D Görüntüleri, Bağ Yerleşimleri ve Bağ Uzunlukları . 101

Şekil 36. GLP1CHL Protein- Ligand Ramachandran Grafiği 102

Şekil 37. GLP1CHL Sekans Dizilimi 128

1. ÖZET

Tezin başlığı : Urtica dioica L. Türü Ekstresinin Antioksidan Özelliklerinin Belirlenmesi ve Anti-Obezite Etkilerinin İn-Siliko İncelenmesi
Öğrencinin Adı Soyadı : Kübra SAĞLAM
Danışmanın Adı Soyadı : Dr. Öğretim Üyesi Turgut ŞEKERLER
Programın Adı : Biyokimya (Eczacılık) Yüksek Lisans Programı

Amaç: Bu çalışmanın temel amacı, obeziteye yönelik bir tedavi stratejisi olarak potansiyel ilaç adaylarını belirlemek üzere *Urtica dioica L. türü* bitkisinin ekstresinin in-vitro çalışamalar ie laboratuvarda antioksidan özelliklerinin belirlenmesi ve ekstratlarındaki belirlenen hedef proteinlerin moleküler etkileşimlerini in silico düzeyde değerlendirmektir. Bu, obezite sorununa yönelik farmakolojik ajanların keşfinde in-vitro ve in-siliko bilgisayar destekli bir yaklaşımın uygulanmasını içermektedir.

Gereç ve Yöntem: *Urtica dioica L. türü* bitkisinin ekstraktlarındaki bileşenler in-vitro olarak antioksidan aktivite testi ile belirlenerek, ekstratlarından elde edilen Caffeic acid, Chlorogenic acid ve Malic acid gibi moleküler bileşenler ile obezite ile ilişkilendirilen FTO, PPAR, LİPAZ ve GLP1 gibi proteinlerin yapısal özellikleri, moleküler docking yöntemi kullanılarak Chem in silico olarak analiz edilmiştir. Bu süreç, ligandların (moleküler bileşenler) hedef proteinlerle etkileşimlerini ve bu etkileşimlerin energetik özelliklerini değerlendirmeyi içermektedir.

Bulgular: Elde edilen sonuçlar, Orlistat gibi farmakolojik ajanların PPAR üzerinde -7,3 kcal/mol'lık bir bağlanma enerjisi sergilediğini göstermiştir. Aynı zamanda, doğal ürün kökenli Chlorogenic acid'in GLP1 proteinine olan bağlanma enerjisinin -8,5 kcal/mol daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Bu in silico çalışma, *Urtica dioica L. türü* bitkisi ekstratlarının içerdikleri bileşenlerin obezite ile ilişkilendirilen proteinlerle etkileşimlerini değerlendirerek potansiyel terapötik ajanlar olarak değerlendirilebileceği hipotezini desteklemektedir. Ancak, bu bulguların laboratuvar koşullarında doğrulanması ve klinik uygulamalara yönelik olarak daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Urtica dioica L. türü, Moleküler Docking.

2. SUMMARY

Title of Thesis : Determination of Antioxidant Properties of Urtica dioica L. Species Extract and In-Silico Investigation of Anti-Obesity Effects
Student Name, Surname : Kübra SAĞLAM
Supervisor Name : Asst. Prof. Turgut ŞEKERLER
Program Name : Biochemistry (Pharmacy) MSc. Program

Objective: The main purpose of this study is to determine the antioxidant properties of the extract of the plant *Urtica dioica L.* in the laboratory through in-vitro studies and to evaluate the molecular interactions of the target proteins in the extracts at the in silico level in order to identify potential drug candidates as a treatment strategy for obesity. This involves the application of an in-vitro and in-silico computer-assisted approach in the discovery of pharmacological agents to address the problem of obesity.

Materials and Methods: The components in the extracts of the *Urtica dioica L.* plant were determined by in-vitro antioxidant activity testing, and the molecular components obtained from the extracts such as Caffeic acid, Chlorogenic acid and Malic acid and the structural properties of proteins such as FTO, PPAR, LIPAZ and GLP1, which are associated with obesity. was analyzed in silico using the molecular docking method. This process involves evaluating the interactions of ligands (molecular components) with target proteins and the energetic properties of these interactions.

Results: The results showed that pharmacological agents such as Orlistat exhibited a binding energy of -7.3 kcal/mol on PPAR. At the same time, it was determined that the binding energy of natural product-derived Chlorogenic acid to GLP1 protein was -8.5 kcal/mol higher.

Conclusion: This in silico study supports the hypothesis that *Urtica dioica L.* plant extracts can be evaluated as potential therapeutic agents by evaluating the interactions of the components they contain with obesity-associated proteins. However, these findings need to be confirmed under laboratory conditions and further research needs to be conducted for clinical applications.

Keywords: Obesity, Urtica dioica L. species, Molecular Docking.

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Obezite, küresel bir sağlık sorunu olarak kabul edilmekte ve ciddi sağlık sorunlarına neden olabilen bir durumdur. Bu alanda yapılan epidemiyolojik, etiyolojik ve tedaviye yönelik araştırmalar, obezite hakkında daha fazla bilgi edinmemizi sağlamaktadır. Obezitenin tedavisinde çeşitli stratejiler kullanılmaktadır, bunlar arasında farmakolojik yöntemler, bariatrik cerrahi ve yaşam tarzı müdahaleleri bulunmaktadır. Farmakolojik tedaviler, obezite tedavisinde kullanılan ilaçları içermektedir. Örneğin, yağ emilimini azaltan ilaçlar (örneğin, Orlistat) ve iştahı azaltan ilaçlar (örneğin, liraglutid), kilo kaybını destekleyebilir. Bununla birlikte, bu ilaçların uzun vadeli etkileri ve güvenlik profilleri hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Chanoine ve ark 2005; Astrup ve ark, 2012).

Obezitenin dünya genelinde en yaygın metabolik hastalık olduğu kabul edilmektedir. Bu durum, modern yaşam tarzındaki önemli değişikliklere bağlı olarak fiziksel aktivitenin azalmasına ve beslenme alışkanlıklarındaki değişikliklere dayanmaktadır. Bu değişiklikler, uygarlığın evrimi ile gerçekleşmiş ve sonuç olarak obezite, dünya genelinde görülme sıklığında, yalnızca yetişkinlerde değil, aynı zamanda ve daha endişe verici bir şekilde çocukluk dönemlerinde de artan bir eğilim göstermektedir. Obezitenin yaygınlaşması, birçok obezite ile ilişkili bulaşıcı olmayan hastalığın eş zamanlı olarak artışına neden olarak halk sağlığı açısından önemli sonuçlar doğurmaktadır. Bu hastalıklar arasında tip 2 diyabet, dislipemi ve hiperürisemi gibi metabolik bozukluklar ile kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı ve felç daha sık görülmektedir. Obezite, özellikle merkezi tip obezite olmak üzere vücudun hemen hemen her organını ve sistemini etkileyebilir. Obez bireylerde sıklıkla yanlış teşhis edilen solunum bozuklukları, sağlıklarını ve yaşam kalitelerini ciddi şekilde etkileyebilir. Bu bağlamda, obezite-hipoventilasyon sendromu ve daha yaygın olarak bilinen obstrüktif uyku apne sendromu gibi durumlar öne çıkmaktadır. Obezite salgını ile karşı karşıya olmamıza rağmen, obezitenin nedenlerini daha iyi anlamak ve etkili, güvenli tedavi yöntemleri geliştirmek için büyük çabalar sarf edilmelidir. Ayrıca, obezite prevalansındaki artış eğilimini durdurmak için önleyici politikaların uygulanması zorunlu hale gelmiştir. Aksi takdirde, birkaç on yıl içinde dünya genelinde obezite yaygınlaşacak ve bu durumun halk sağlığı ve ekonomik maliyetler açısından büyük bir etkisi olacaktır (Formiguera ve Cantón, 2004).

Obezite, günümüzde küresel bir sağlık sorunu haline gelmiş ve ciddi sağlık sorunlarına yol açabilen bir durumdur. Araştırmalar, obezitenin hızla yayıldığını göstermektedir (Ng ve ark, 2014). Bu nedenle, obezitenin etkilerini anlamak ve etkili müdahaleler geliştirmek büyük önem

taşımaktadır. Obeziteyle ilgili yapılan önemli araştırmaların bazılarına atıfta bulunularak, obezitenin epidemiyolojisi, etiyolojisi ve tedavi yöntemleri daha ayrıntılı bir şekilde incelenmelidir.

Obezite, gelişmekte olan dünyada yaygınlaşan ve karmaşık bir hastalık olan, sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde önemli bozulmalara yol açan bir durumdur. Obez bireyler, kilo problemlerinin bir sonucu olarak hem fiziksel işlevselliklerinde hem de psikososyal işlevselliğinde belirgin olumsuz etkiler yaşamaktadır. Obezitenin ciddi bir sonucu olarak, morbidite ve mortalite üzerinde olumsuz etkileri olduğu gibi, obez bireylerin tam ve aktif bir yaşama kapasitesinde bozulma da gözlenmektedir. Fiziksel ve psikososyal işlevselliğin obezite ile ilişkili olarak olumsuz etkilenmesi, özellikle daha yüksek obezite dereceleri ile daha belirgin hale gelir. Ayrıca, obezitenin ve eşlik eden hastalıkların, özellikle diyabetin, artmasıyla ciddi halk sağlığı sorunları ortaya çıkmaktadır. Bu bağlamda, kilo kaybının sağlıkla ilgili yaşam kalitesini önemli ölçüde artırabildiği gözlemlenmiştir. Elde edilen bilgilerin çoğu, genel olarak obez kişiler üzerinde yapılan çalışmalardan ziyade, obez bireylerin tedavi süreçlerinde elde edilen verilere dayanmaktadır. Tedavi arayan ve tedavi görmeyen obez popülasyonları ile hastane programları (cerrahi veya yaşam tarzı değişikliği) arayanlar ile ticari programlar arayanlar arasındaki yaşam kalitesi ve diğer değişkenler arasındaki farklar hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Gelecekteki çalışmalar, farklı tedavi arayışlarına ve programlarına katılan obez bireyler arasındaki yaşam kalitesi üzerindeki etkileri daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirmelidir (Kolotkin ve ark, 2001).

Obezitenin, enerjisi yoğun ancak besin değeri düşük gıdaların artan tüketimi ve fiziksel aktivitenin azalması gibi faktörlerle bağlantılı olarak bir salgın olarak kabul edilmesine rağmen, bu sorun hala büyük ölçüde çözümsüz bir tıbbi sorun olarak karşımıza çıkıyor. Obezite, birçok artan sağlık riski ile ilişkilendirilmiş karmaşık bir durum olup, her yaştan ve sosyo-ekonomik gruptan bireyleri etkilemektedir. Hafif vakalardan ağır vakalara kadar, obezitenin çoğu durumunda yaşam tarzı değişiklikleri, yani diyet ve fiziksel aktivite alışkanlıklarının modifiye edilmesi, başarılı bir yönetim stratejisi olarak kabul edilmektedir. Ancak düşük uyum ve bazı durumlarda gastrointestinal cerrahi gibi etkili tedavilere olan talep, bu konudaki ilgiyi artırmıştır, ancak bu yöntemlerin sınırlı kullanımı ve beraberinde getirdiği riskler, bu tedavi seçeneklerini sınırlamaktadır. Obezitenin tedavisi için onaylanmış iki ilaç, orlistat (Xenical; Roche) ve sibutramin (Meridia; Abbott), mevcuttur. Orlistat, gastrointestinal sistem üzerinde etki ederek diyetteki yağın emilimini engellerken, sibutramin, merkezi sinir sistemine etki ederek enerji alımını azaltmaya ve enerji harcamasını artırmaya yönelik bir mekanizma üzerinden etki gösterir. Ancak her iki ilaç da sınırlı etkinliğe ve bazı sınırlayıcı yan etkilere

sahiptir. Bu durum, obezitenin kompleks yapısı ve tedavi zorluklarına işaret etmektedir (Cooke ve Bloom, 2006).

Vücut ağırlığının azaltılması ve bazı kardiyovasküler risk faktörlerinde elde edilen umut verici sonuçlara rağmen, şu ana kadar geliştirilen obezite karşıtı ilaçların çoğu ya onaylanmamış ya da olumsuz yan etkiler nedeniyle piyasadan çekilmek zorunda kalmıştır. Sibutramin'in artık mevcut olmamasıyla birlikte, orlistat şu anda uzun süreli kullanım için onaylanmış tek obezite karşıtı ilaçtır. Bu durum, obezite tedavisinde kullanılabilecek etkili ve güvenilir ilaçlara acil bir ihtiyaç olduğunu vurgular. Yeni geliştirilen ilaçların uzun vadeli güvenliği ve etkinliği dikkatle değerlendirilmelidir. Ayrıca, çoğu klinik araştırmanın obezite karşıtı ilaçları azaltılmış kalorili diyetle birlikte test ettiğini belirtmek önemlidir. Klinik çalışmalarda uyum genellikle daha iyi olduğundan, klinik pratikte kilo kaybının daha az olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle, obezite tedavisi alanında yapılan araştırmaların, pratik uygulamaya daha fazla ışık tutacak şekilde tasarlanması önemlidir (Li ve Cheung, 2011).

Son yıllarda, obezite üzerinde bitki ekstraktlarının etkilerini inceleyen birçok çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar, bitki kaynaklı bileşiklerin obezite ile ilişkili enzimleri inhibe edebileceğini ve metabolik süreçleri düzenleyebileceğini göstermektedir (Khan ve ark, 2021).

Bu çalışmaların ışığında, doğal kaynakların obezite tedavisinde potansiyel bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda, *Urtica dioica L.* bitkisinin ekstratları üzerinde yapılan çalışmaların sonuçlarına dayanarak, bitki ekstratlarının alfa amilaz, alfa glukozidaz ve pankreatik lipaz enzimlerini inhibe edici özelliklere sahip olabileceği öngörülmektedir. Bu çalışma, obezite tedavisinde doğal kaynakların potansiyel kullanımını araştıran ve yeni moleküllerin enzim inhibisyonu üzerindeki etkisini inceleyen önemli bir adımdır.

Özetle, obezite küresel bir sağlık sorunu olup ciddi sağlık sorunlarına neden olan bir durumdur. Farmakolojik tedaviler, bariatrik cerrahi ve yaşam tarzı müdahaleleri gibi çeşitli yöntemler obezite tedavisinde kullanılmaktadır. Bununla birlikte, farmakolojik tedavilerin etkinliği ve güvenilirliği konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bitki kaynaklı doğal bileşiklerin obezite tedavisinde potansiyel bir alternatif olarak değerlendirilmesi önemlidir. Bu alanda yapılan çalışmalar, doğal kaynakların obezite tedavisinde kullanımını araştırmak ve yeni moleküllerin etkisini incelemek için önemli bir adımdır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1 Obezite Tanımlar

Obezite genotip ile çevrenin etkileşimi sonucu gelişen, sosyal, davranışsal, kültürel, fizyolojik, metabolik ve genetik faktörleri içeren yaygın bir hastalıktır. Çok sayıda çalışma, obezitenin bir popülasyonda sağlık üzerinde önemli bir olumsuz etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Kotsis ve ark, 2010).

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, obezite "sağlığa risk oluşturacak şekilde anormal veya aşırı yağ birikmesi" olarak tanımlanmaktadır (WHO, 2021). Obezitenin yalnızca hastalıklar için bir risk faktörü oluşturduğu görüşüne karşı, Dünya Obezite Federasyonu obezitenin kendisini kronik, tekrarlayan ilerleyici bir hastalık olarak ilan etmiştir. Bu, obezitenin patofizyolojisini, çevresel faktörlerin (enerji açısından zengin gıdaların bulunabilirliği ve erişilebilirliği, fiziksel aktivite için düşük gereksinimler) genetik yatkınlıkla etkileşimini dikkate alan ve pozitif enerji dengesiyle sonuçlanan epidemiyolojik model yaklaşımıyla doğrulanmıştır. Hedeflenen kilo verme müdahalelerine karşı bile kilo alımını teşvik eden ve daha yüksek bir vücut ağırlığını savunan güçlü mekanizmalar, obezitenin bir karardan ziyade bir hastalık olduğu görüşünü de desteklemektedir (Blüher, 2020).

Günümüzde obezite, Vücut Kitle İndeksi (VKİ) temel alınarak sınıflandırılmaktadır. Obezite, VKİ'nin 30'un üzerinde olmasıyla tanımlanmakla birlikte, sağlık riskinde artış, vücut ağırlığı VKİ 25'i aştığında progresif bir şekilde artmaktadır. Morbid obezite, VKİ'nin 40'ın üzerinde olması durumunda ortaya çıkan ciddi bir hastalıktır ve bu kategorideki bireyler genellikle 60 yaşından az bir yaşam beklentisine sahiptirler. Yaşam beklentisi açısından ideal Vücut Kitle İndeksi'nin 20 ile 22 arasında olduğu gözlemlenmektedir. VKİ, obezitenin ölçümü olarak dünya genelinde kabul görmüş bir ölçüt olup, umulan yaşam süresi ve obezite ile ilişkili komplikasyonları değerlendirmede bir gösterge olarak kullanılmaktadır (Aygün, 2014).

Obezite hem bireyler hem de toplum için önemli sağlık sorunlarına yol açan dünya çapında bir salgın haline geldi. Bununla birlikte, obez bireylerin bir kısmı obezitenin metabolik komplikasyonları açısından yüksek risk altında olmayabilir ve bu nedenle fenotipleri, metabolik açıdan sağlıklı obezite olarak adlandırılabilir. Metabolik olarak sağlıklı obeziteye ilişkin bu yeni kavram, obezitenin klinik tedavisinde bireyleri sınıflandırmak açısından giderek daha önemli hale gelebilir (Stefan ve ark, 2013).

Obezite, dünya genelinde yaygın bir sorun haline gelmiştir. Ng ve arkadaşları (2014) tarafından yapılan bir araştırmada, 1980-2013 yılları arasında obezite prevalansının dünya genelinde iki kat arttığı ve yetişkinlerde obezite oranının %35,5' a ulaştığı bulunmuştur. Bu artış, obezitenin sağlık sistemleri üzerindeki yükünü artırmakta ve ciddi sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Obezite, kalp hastalıkları, tip 2 diyabet, hipertansiyon, solunum sorunları ve bazı kanser türleri gibi bir dizi hastalığın risk faktörüdür.

Küresel düzeyde artan bir halk sağlığı krizi, yeni bir bulaşıcı hastalık ortaya çıkmamasına rağmen mevcut olan aşırı kiloluluk ve diyabet gibi sorunlarla ilişkilidir. Obezitenin olumsuz sağlık etkileri arasında kalp hastalığı ve kanser bulunmaktadır. Bu sorunun geniş bir çerçevede anlaşılabilmesi için Amerika Birleşik Devletleri'ni bir başlangıç noktası olarak düşünülebilmektedir, çünkü ABD'nin beslenme tarzları ve yeme alışkanlıkları dünya genelinde geniş bir etki alanına sahiptir (Abelson ve Kennedy, 2004).

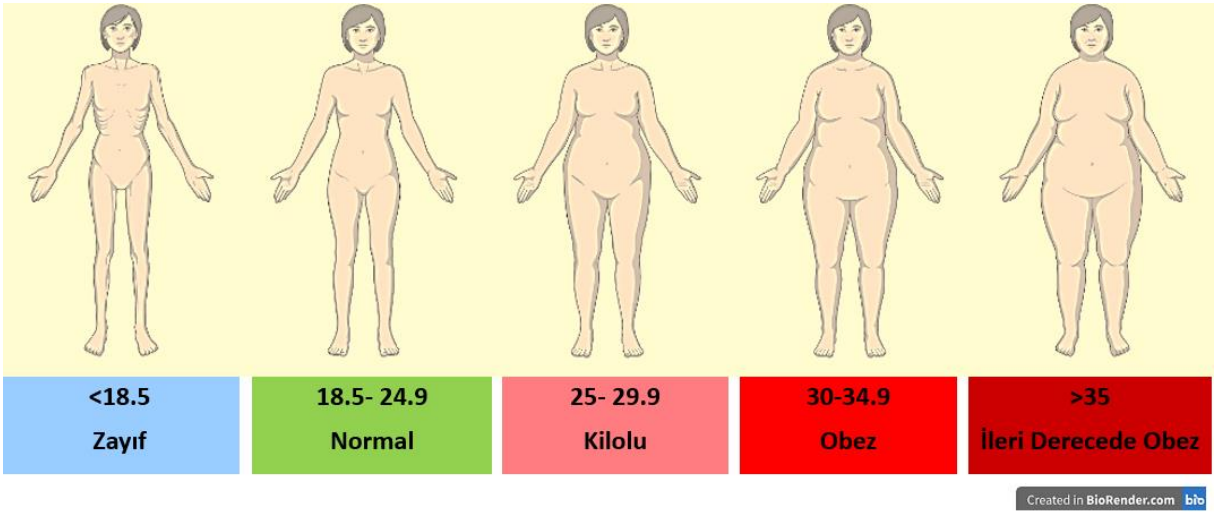
4.2 Obezitenin Tanısı (VKİ/ BMİ İndeksi)

Obezite, vücut yağ depolarının artmasıyla oluşan kronik bir hastalıktır. Bu nedenle ideal olarak obezite tanımında vücut yağ miktarı dikkate alınmalıdır. Bununla birlikte, vücut yağının ölçülmesi, nüfusa dayalı vücut yağı ölçümünün gerçekleştirilmesini neredeyse imkânsız hale getiren oldukça karmaşık yöntemler gerektirir. Sonuç olarak, vücut yağının kesin olarak tanımlanmış normal değerleri yoktur. Bu nedenle, pratik nedenlerden dolayı obezite, belirli bir boy için ağırlığın dikkate alındığı bir hesaplama olan Beden Kitle İndeksi (BMI) aracılığıyla ölçülür: BMI=Ağırlık (kg)/boy $(m)^2$. BMI, toplam vücut yağıyla yüksek oranda ilişkilidir ve epidemiyolojik amaçlar için çok faydalıdır. BMI'ye ve bunun tüm nedenlerden ölümle olan ilişkisine dayanarak, WHO [2] obezitenin sınıflandırılmasını sağlayan farklı kesme noktaları belirlemiştir (Tablo 1) (Formiguera ve Cantón, 2004).

Tablo 1. Yetişkin Obezitesinin Sınıflandırılması

Sınıflandırma	**BMI (kg/ m^2)**	**Eşlik eden hastalık riski**
Normal Kilo	18,5–24,9	Ortalama
Kilolu	≥25,0	Artırılmış
Preobezite	25.0–29.9	Artırılmış
Obezite sınıfı I	30.00–34.9	Ilıman
Obezite sınıfı II	35.00–39.9	Şiddetli
Obezite sınıfı III	≥40,0	Çok şiddetli

**Tablo türkçeleştirilmiştir. (Formiguera ve Cantón, 2004).*



Şekil 1. Vücut Kitle İndeksi Tablosu

Obezitenin tedavisi kısa vadeli bir 'düzeltme' değil, normal vücut ağırlığının korunmasına yönelik yaşam boyu devam eden bir süreç olmalıdır. (Şekil 1) Amerikan Hekimler Koleji (ACP), aşırı kilo ve obeziteyi yönetme stratejilerinin her zaman uygun diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı ve davranış değişikliklerini içermesi gerektiğini önermektedir (Li ve Cheung, 2009; Sağlam ve Şekerler, 2024).

Obezitenin değerlendirilmesi için kullanılan yöntemler arasında BMI (Vücut Kitle İndeksi), bel çevresi (WC), vücut yağ yüzdesi (BFP) ve deri kıvrım kalınlığı da (SFT) bulunmaktadır. Literatürdeki bilgilere göre, antropometrik yöntemler bu faktörler arasında belirli bir korelasyon göstermektedir. Son zamanlarda, obezitenin sınıflandırılması toplum düzeyinde morbidite ve mortalite göz önüne alınarak yeniden değerlendirilmiş ve doğrulanmıştır. Obezite, dört kategoriye ayrılmıştır: 1-normal kilolu obez (NWO), 2-metabolik olarak obez, 3-normal kilolu (MONW), 4-metabolik olarak sağlıksız obez (MUO). Mevcut yaklaşım, obeziteyi ve ilişkili bozuklukları tahmin etmede önceki yaklaşımdan daha güvenilir olabilir çünkü yalnızca BMI kullanmak, yorumu zor olan brüt veriler sunar (Tablo 2). Obezite türleri biyobelirteçler ile bağdaştırılabilir, çünkü biyobelirteçler vücudumuzdaki bazı bozuklukların biyolojik göstergeleridir. Küresel olarak farklı biyolojik belirteç kategorileri rapor edilmiştir. Bunlar arasında yaygın ve yaygın olarak uygulananlar mikroRNA'lar, inflamatuar biyobelirteçler, adipositokinler, oksidatif stres, bağırsak mikrobiyotaları, besin düzeyi ve kan hücresi profilleridir (Endalifer ve Diress, 2020).

Tablo 2. Obezitenin Fenotipi ve Biyobelirteçleri

Obezite türü	Karşılaştırmalar	Biyobelirteçler
Normal kilolu obez (NWO)	(A) BMI = 18,5–25 (normal kilo) (B) Daha yüksek açlık glikoz düzeyi (C) Metabolik sendromu yoktu (D) Yüksek vücut yağ yüzdesi ✓ Erkekler—%23,5 ✓ Kadınlar—%29,2	Proinflamatuar sitokinler
Metabolik açıdan obez normal kilo (MONW)	(A) BMI = 18,5-25 (normal kilo) (B) Yüksek vücut yağ yüzdesi >30 (C) Düşük insülin duyarlılığı/hiperinsülinemi (D) Metabolik sendrom meydana gelir	Steatozun varlığı, yüksek yoğunluklu kolesterol konsantrasyonları, trigliseritler ve inflamasyon biyobelirteçleri
Metabolik olarak sağlıklı obez (MHO)	(A) BMI >30 (obez) (B) Yüksek vücut yağ yüzdesi >30 (C) Uygun insülin duyarlılığı	Yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (hs-CRP) ve TG
Metabolik açıdan sağlıksız obez (MUO)	(A) BMI >30 (obez) (B) Yüksek vücut yağ yüzdesi >30 (C) İnsülin direnci, diyabet	Daha yüksek TG, FBG, TG/HDL-C seviyeleri ve daha düşük HDL seviyeleri

**FBG: açlık glikozu/ TG: trigliserit/ HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein.*

**Tablo türkçeleştirilmiştir. (Endalifer ve Diress, 2020)*

4.3 Obezitenin Nedenleri ve Patofizyolojisi

Obeziteye neden olan etmenler çok çeşitlidir ve genellikle bir kombinasyon halinde ortaya çıkar. Bu etmenler arasında şunlar bulunabilir:

- *Fiziksel Hareket Azlığı:* Yetersiz fiziksel aktivite, enerji dengesini bozabilir ve kilo artışına neden olabilir. Oturarak geçirilen uzun saatler ve düzensiz egzersiz alışkanlıkları obezitenin gelişimine katkıda bulunabilir.
- *Psikolojik Faktörler:* Duygusal yeme, stres, depresyon ve diğer psikolojik durumlar, bazı insanların aşırı yemeye yönelmelerine neden olabilir, bu da kilo alımını tetikleyebilir.
- *Genetik Faktörler:* Genetik yatkınlık, obezitenin gelişiminde rol oynayabilir. Aile geçmişinde obezite olan bireylerde obezitenin daha sık görülme eğilimi vardır.

- *Metabolik ve Hormonal Bozukluklar:* Tiroid sorunları, insulin direnci ve hormonal dengesizlikler gibi metabolik ve hormonal bozukluklar, kilo kontrolünü etkileyebilir.
- *Alkol Tüketimi:* Alkol, yüksek kalori içeren içeceklerle ilişkilendirilebilir ve aşırı alkol tüketimi kilo artışına yol açabilir.
- *Sedanter Yaşam Tarzı:* Çoğunlukla oturarak geçirilen bir yaşam tarzı, enerji harcamasını azaltabilir ve kilo alımını kolaylaştırabilir.
- *Hamilelik:* Kadınlar için hamilelik, vücut ağırlığında artışa neden olabilir ve doğum sonrasında kilo verme zorlu olabilir. (Sağlam ve Şekerler, 2024)

Obezitenin önlenmesi ve kontrolü için bireylerin yaşam tarzlarını gözden geçirmeleri, dengeli beslenme alışkanlıkları edinmeleri ve düzenli fiziksel aktivite yapmaları önemlidir. Bu faktörler bireyden bireye değişebilir ve genellikle bir kombinasyon halinde etki eder.

Obezite iki geniş kategoride ele alınırsa (Tablo 3) monogenetik ve poligenetik olarak ikiye ayrılabilir. Mendel düzeninde kalıtsal olan monogenik obezite olarak obezite, tipik olarak nadirdir, erken başlangıçlıdır ve şiddetlidir veya küçük ya da büyük kromozomal delesyonları ya da tek kromozomal delesyonları içerir. Gen kusurları ve her biri küçük bir yapıya sahip olan, özet polimorfizmin sonucu olan poligenik obezite (yaygın obezite olarak da bilinir). Poligenik obezite, diğer karmaşık yapıya sahip ve benzer bir kalıtsallık modelini takip eder. Monogenik ve poligenik obezitenin genetik temelleri üzerine yapılan araştırmalar, bu iki formun biyolojik açıdan temelde benzer olduğunu ortaya koymaktadır, bununla birlikte, genetik faktörlerin obeziteye etkisi karmaşıktır. Özellikle, gıda alımının hedonik yönlerini kontrol eden merkezi sinir sistemi (CNS) ve nöronal yollar, obezitenin genetik temellerinde önemli rol oynayan ana etkenler olarak belirlenmiştir. Bu, obezitenin hem monogenik hem de poligenik formunda ortak biyolojik mekanizmaların bulunduğunu gösterir. Ayrıca, erken kanıtlar, monogenik obeziteye neden olan gen mutasyonlarının, bireyin obeziteye karşı genetik duyarlılığını etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bu durum, genetik temelli obeziteye sahip bireylerin, poligenik faktörlere karşı da daha duyarlı olabileceğini gösterir. Bu bulgular, obezitenin genetik temellerini anlamak ve buna yönelik tedavi stratejileri geliştirmek adına önemli bir adımdır. Bu iki farklı yaklaşım, sonunda beynin vücut ağırlığını düzenlemedeki merkezi rolü üzerinde birleşti. Özellikle her iki yaklaşım da leptin-melanokortin yolunun ve TrkB-BDNF sinyallemesinin rollerini vurgulamaktadır (Loos ve Yeo, 2022).

Tablo 3. Monogenik ve Poligenik Obezitenin Temel Özellikleri

Monogenik	**Poligenik**
Erken başlangıçlı, şiddetli obezite	Yaygın obezite
Yüksek genetik katkı	Mütevazı genetik katkı
Bir gende tek mutasyon	Birçok genin içinde veya yakınında yüzlerce varyant
Büyük genetik etki	Her varyantın küçük bir etkisi vardır
Nadir	Yaygın
Yüksek penetrasyon	Düşük penetrasyon
Çevresel etki yok	Çevre önemli bir belirleyicidir

**Tablo türkçeleştirilmiştir. (Loos ve Yeo, 2022).*

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre (2021), obezite ve aşırı kilonun temel nedeni, tüketilen kalori ile harcanan kalori arasındaki enerji dengesizliğidir. Küresel düzeyde, bu dengesizlik şu faktörlerden kaynaklanmıştır: yağ ve şeker oranı yüksek, enerji açısından yoğun gıdaların tüketiminin artması; birçok iş türünün giderek daha az fiziksel aktivite gerektirmesi; ulaşım modlarının değişmesi ve kentleşmenin artması nedeniyle fiziksel hareketsizlikte artış. Beslenme ve fiziksel aktivite kalıplarındaki değişiklikler genellikle kalkınmayla ilişkili çevresel ve toplumsal değişikliklerin bir sonucudur. Ayrıca, sağlık, tarım, ulaşım, şehir planlama, çevre, gıda işleme, dağıtım, pazarlama ve eğitim gibi sektörlerde destekleyici politikaların eksikliği de bu değişiklikleri etkilemektedir.

4.4 Obezite ve Endokronik Sebepler

Obezite vakalarının artması ciddi bir küresel halk sağlığı sorunudur. Obezite salgını büyük ölçüde yetersiz beslenme ve egzersiz eksikliğinden kaynaklansa da bazı kimyasalların potansiyel olarak hastalığın etiyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir. Önemli sayıda kanıt, endokrin sinyalini engelleyen endokrin bozucu kimyasalların (EDC'ler) bir alt sınıfının, özellikle gelişimin erken döneminde maruz kalma meydana gelirse, hormonal olarak düzenlenen metabolik süreçleri bozabileceğini göstermektedir. 'Obezojenler' olarak adlandırılan bu kimyasallar, kalori alımını sınırlama ve fiziksel aktivite düzeylerini artırma çabalarına rağmen bazı kişilerin kilo almasına neden olabilir (Heindel ve ark, 2015).

4.4.1 Leptin

Leptin, vücut ağırlığının ve yağ depolarının düzenlenmesinde kilit bir rol oynayan önemli bir hormondur. İnsanlarda, serum leptin seviyeleri ile vücut yağı arasında güçlü bir korelasyon bulunmaktadır ve obez bireylerle karşılaştırıldığında, serum leptin seviyeleri artış gösterir (Wauters ve Van Gaal, 2000).

Leptin reseptörünün kronik aşırı uyarılmasıyla leptin sinyal blokajı veya yüksek doymuş yağ asidi seviyelerine bağlı hipotalamik proinflamatuar yanıtlar, negatif geri besleme yollarını aktive ederek leptin direncini indükleyebilir. Uzun biçimli leptin reseptörü (Ob-Rb), yediden fazla farklı sinyal iletim yolu yoluyla leptin sinyalini başlatsada, sitokin sinyal-3 (SOCS-3) aktivitesinin aşırı baskılayıcısı, insan obezitesini karakterize eden leptin direnci için potansiyel bir mekanizmadır. Leptine duyarlı metabolik yollar, enerji dengesini kontrol etmek için diğer nöronlarla geniş ölçüde bütünleştiğinden, leptin direncini ortadan kaldırmak için kullanılan yöntemlerin etkisi son derece sınırlıdır (Engin, 2017).

Son yirmi yılda hem nadir hem de yaygın obezite üzerine yapılan genetik çalışmalar iki biyolojik mesajı ortaya çıkarmıştır: birincisi, leptin-melanokortin yolu önemli bir iştah kontrol devresidir ve ikincisi, zenginleştirilmiş veya yalnızca beyinde ve CNS'de ifade edilen genler, obezitede merkezi bir role sahiptir (Loos ve Yeo, 2021).

4.4.2 Adiponektin

Yağ dokusu, sadece enerji metabolizmasını düzenlemekle kalmaz, aynı zamanda iştah, insülin duyarlılığı, iltihaplanma, ateroskleroz, hücre proliferasyonu gibi bir dizi biyolojik sürecin düzenlenmesine katkıda bulunan biyolojik olarak aktif moleküller olan "adipositokinleri" üreten bir endokrin organdır. Adipositokinler, yağ hücrelerinden salınan protein hormonlarıdır ve pleiotropik işlevlere sahiptir. Obezitede, vücutta fazla yağ birikimi, adipositokin üretiminde düzensizliklere yol açabilir. Bu durum, obezite ile ilişkilendirilen çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir. Obezite tedavisi ve önlenmesi konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmiş olsa da mevcut tıbbi tedaviler genellikle uyumlu hastalarda bile başarısız olabilmektedir. Yağ dokularının genişlemesi, bir dizi olumsuz etkiyi tetikleyebilir. Oksidatif stres ve inflamatuar yanıtlar, özellikle obeziteye bağlı olarak artan yağ depolama kapasitesi ile ilişkilidir. Bu durum, adipositlerin ve bağışıklık sisteminin etkileşimi yoluyla çeşitli inflamatuar sitokinlerin salınmasına neden olur. Bu süreç, lokalde ve ardından sistemik olarak inflamatuar yanıtların artmasına, immün hücrelerin ve inflamatuar hücrelerin yağ dokusuna infiltrasyonuna

yol açar. Sitokinlerin ve adipokinlerin düzensiz üretimi, Metabolik Sendrom (MetS), Kardiyovasküler Hastalıklar (CVD'ler), solunum bozuklukları, diyabetik retinopati ve kanser gibi çeşitli obezite komplikasyonlarının başlangıcında önemli bir rol oynayabilir. PPARγ agonistlerinin tiazolidinedion (TZD) sınıfına ait olan rosiglitazon ve pioglitazon gibi ilaçların adiponektin ekspresyonunun güçlü indükleyicileri olduğu klinik ve deneysel olarak kanıtlanmıştır. Bu nedenle, adiponektinin işlevini anlamak ve adiponektin düzeylerini düzenleyen faktörleri anlamak, obezite ve obezite ile ilişkili hastalıkların yönetimi açısından önemlidir (Nigro ve ark, 2014).

4.4.3 Vaspin

Vaspin, serin proteaz inhibitörü olarak bilinen serpin A12 ailesine ait bir protein olarak sınıflandırılmıştır. İlk olarak, Otsuka Long-Evans Tokushima yağında (OLETF) obezite ve tip 2 diyabet hayvan modelinde keşfedilen Vaspin, başlıca visseral yağ dokusundan salgılanan bir adipokin olarak tanımlanmıştır. Bu keşif, insanlarda yapılan çalışmalarda da doğrulanmış ve vaspinin insan yağ dokusundaki artan serum konsantrasyonları ile obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Vaspin, insan vücudunda çeşitli dokularda bulunabilir. Bu dokular arasında yağ dokusu, mide, karaciğer, pankreas ve hipotalamus bulunmaktadır. Vaspin mRNA'sının visseral ve subkütanöz yağ dokusunda saptanmadığı zayıf bireylerde, saptanabilir vaspin mRNA ekspresyonu olan bireylerde sıklığın kilolu bireylerden obez bireylere doğru arttığı gözlemlenmiştir. Bu bulgular, vaspinin özellikle visseral yağ dokusunda önemli bir rol oynayabileceğini ve obezite ile ilişkilendirilen metabolik durumların anlaşılmasına katkıda bulunabileceğini göstermektedir (Blüher, 2012).

4.4.4 Visfatin

Visfatin, 52 kDa büyüklüğünde bir proteindir ve PBEF/Visfatin geni, 7q22.2 kromozomunda konumlanmıştır. Bu gen, 11 ekzon ve 10 introndan oluşan toplamda 34.7 kb'lik bir uzunluğa sahiptir. Visfatin, bağışıklık sistemi hücreleri, özellikle de makrofajlar tarafından üretilip salgılanan bir protein olarak bilinir. Bu özelliği, obezite ve bununla ilişkili komorbiditelerde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Visfatin'in üretimi, visseral yağ dokusundaki adipositler veya obezite gelişimi sırasında beyaz adipoz dokuda bulunan makrofajlar tarafından gerçekleştirilebilir. Makrofajların Visfatin üretimindeki önemli rolüne dair hipotez, farklı yağ dokusu türleri arasındaki Visfatin üretimindeki farklılıkları da

desteklemektedir. Obez olmayan bireylerde iç organ ve deri altı yağ dokusundaki mRNA ekspresyonunun hemen hemen aynı olduğu gözlemlenirken, obez bireylerde farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Bu bağlamda, visseral yağın daha güçlü bir Visfatin üreticisi olduğu ve obez bireylerde subkutan dokuda Visfatin üretiminin azaldığı veya aynı kaldığı belirlenmiştir (Stastny ve ark, 2012).

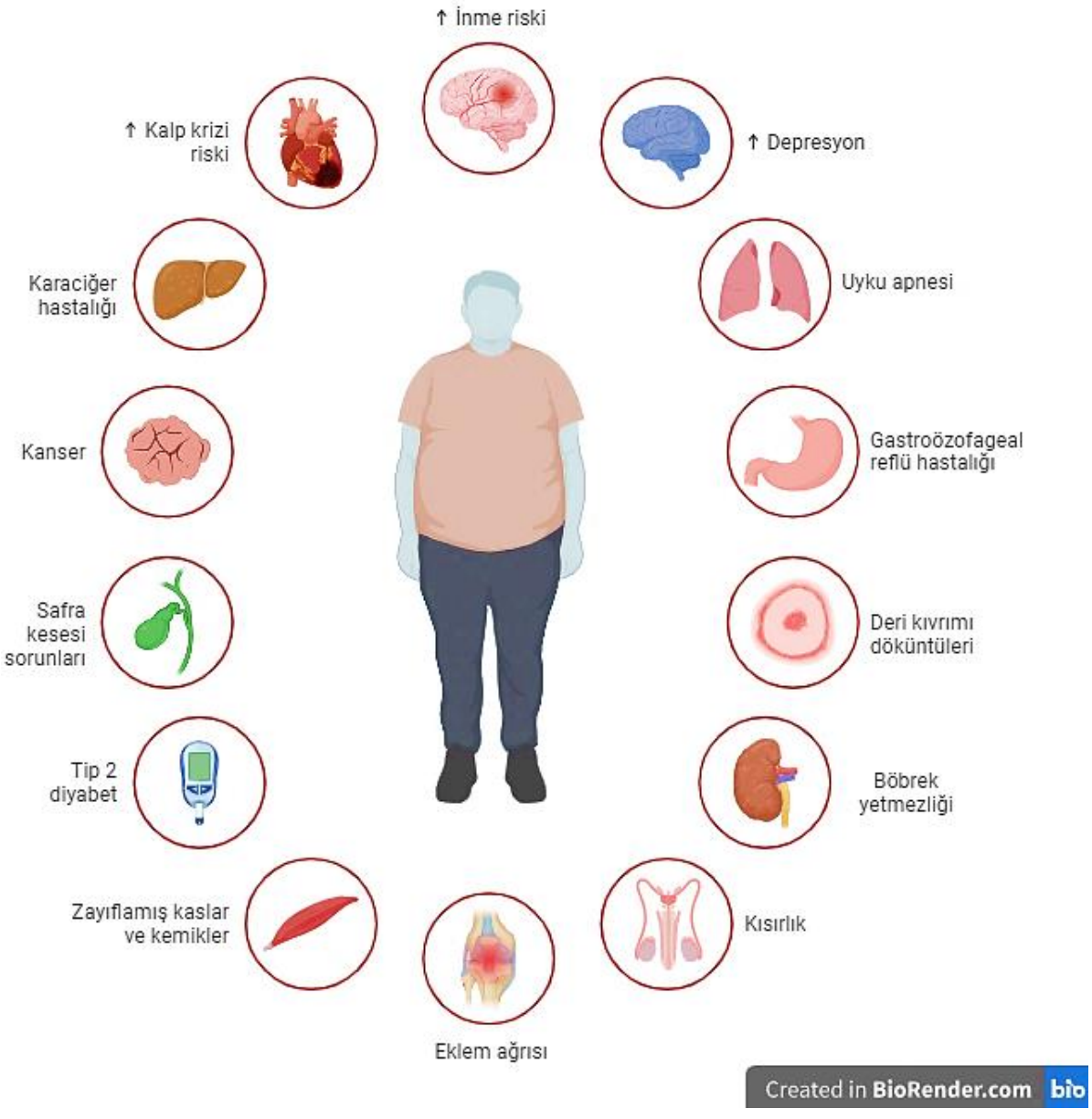
4.5 Obezite ve Sağlık İlişkisi/ Obeziteye Bağlı Hastalıklar

Aşırı kilo ve obezite, bir dizi ciddi sağlık sorununa neden olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu durumla ilişkilendirilen bazı eşlik eden hastalıklar arasında meme, endometriyal, yumurtalık, kolorektal, özofagus, böbrek, pankreas ve prostat kanserleri gibi kanserler, Tip 2 diyabet, hipertansiyon, felç, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, astım, kronik sırt ağrısı, osteoartrit, pulmoner emboli, safra kesesi hastalığı ve sakatlık riskinde artış bulunmaktadır. Bu hastalıkların bir araya gelmesi, yılda üç milyondan fazla ölüme yol açmaktadır. Çocukluk ve ergenlik döneminde aşırı kilo ve obezite ile ilişkilendirilen erken morbidite ve mortalite, özellikle kardiyo-metabolik morbidite riskinde artışla tutarlı bir ilişki göstermektedir. Aşırı kilo ve obezitenin sağlık üzerindeki etkileri, önemli bir sağlık yükü oluşturmakta ve gelecekte sağlık harcamalarını ciddi şekilde etkileyecektir. Obezitenin kronik tıbbi sorunları tetikleme potansiyeli, yaşam kalitesini olumsuz etkileme ve sağlık hizmetleri ile ilaç harcamalarını artırma gibi güçlü bir ilişkisi bulunmaktadır. Bu duruma bağlı olarak, obezite ile ilişkilendirilen sağlık sorunlarına yönelik sağlık bakım maliyetleri, bireyler ve sağlık sistemleri için önemli bir sorun teşkil etmektedir. Bu nedenle, obeziteye karşı etkili önlemler almak ve bilinçli bir toplum oluşturmak, genel halk sağlığını iyileştirmek ve ölümcül sonuçlarla ilişkilendirilen bu önemli sorunu ele almak için kritik öneme sahiptir (Djalalinia ve ark, 2015).

Obez bireyler çocukluktan yaşlılığa kadar daha yüksek düzeyde ofis ve ayaktan kan basıncı (KB) sergilerler. Obez kişiler, normotansif aralıkta bile obez olmayan kişilere göre daha yüksek kan basıncı seviyeleri sergiler. Obezite, hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin kombinasyonu, olumsuz kardiyovasküler sonuçların olasılığını önemli ölçüde arttırmakta ve agresif tedavi stratejilerine yönelik değerlendirmeleri gündeme getirmektedir (Mancia ve ark, 2007).

Obezitenin sağlık açısından önemi, sadece başlı başına bir hastalık olmasının ötesinde, çeşitli metabolik ve kardiyovasküler sorunlara neden olarak bir dizi hastalık için potansiyel bir risk oluşturmasından kaynaklanmaktadır. Bu bağlamda, obezitenin tip 2 diyabet, dislipemi, hiperürisemi, arteriyel hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalığın ortaya çıkma riskini artırdığı gözlemlenmiştir (Şekil 2) (Lugano, 2022). Bu hastalıklar,

obezitenin yaygın bir şekilde tetiklediği sağlık sorunları arasında en sık görülenleridir. Ayrıca, obezite solunum sistemi üzerinde de önemli etkiler yapabilmekte olup, bu durum solunum yolu hastalıklarıyla güçlü bir şekilde ilişkilidir. Özellikle obezitenin hipoventilasyon sendromu ve obstrüktif uyku apne sendromu gibi solunum problemlerini artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle, obezitenin sadece estetik bir sorun olmanın ötesinde, genel sağlık üzerinde ciddi ve çeşitli etkileri olduğu vurgulanmalıdır (Formiguera ve Cantón, 2004).



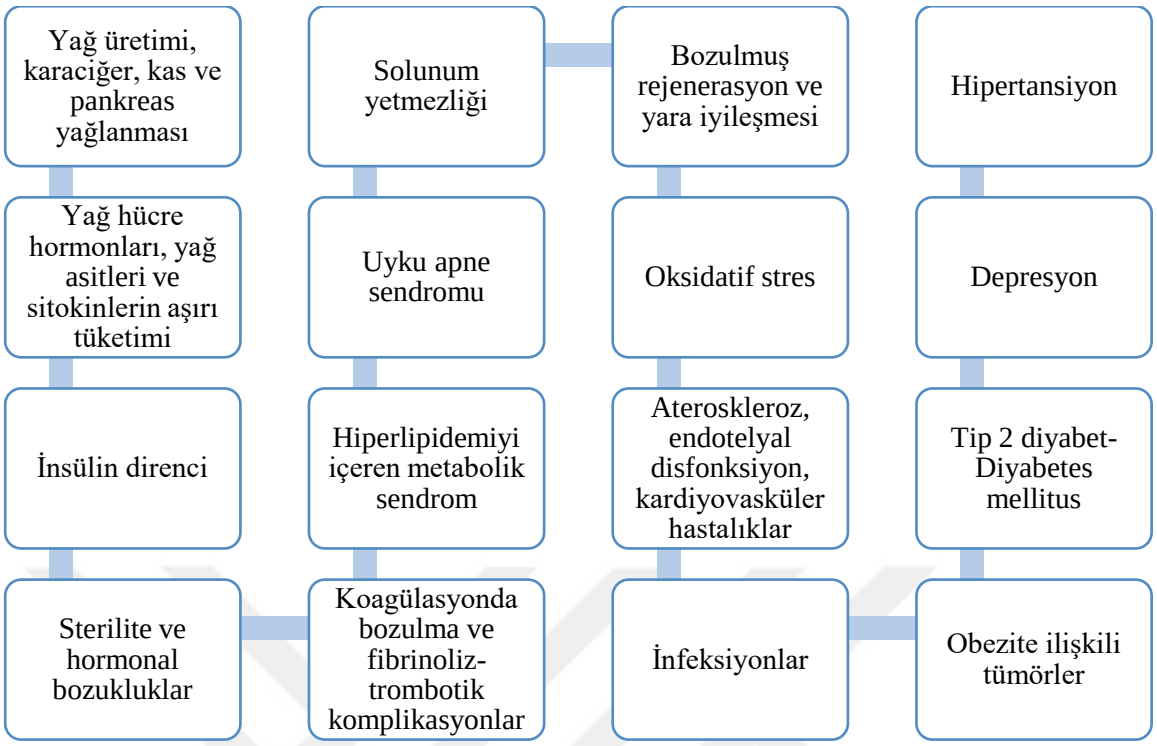
Şekil 2. Obezitenin Vücuda Olası Etkileri

Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre, vücut kitle indeksi (BMI) yüksekliği, bir dizi önemli bulaşıcı olmayan hastalıkla ilişkilidir. Kardiyovasküler hastalıklar, özellikle kalp hastalığı ve

felç, ölümlerin önde gelen nedenlerindendir ve yüksek BMI bu hastalıkların riskini artırır. Aynı şekilde, diyabet, kas-iskelet sistemi bozuklukları (özellikle osteoartrit) ve birçok kanser türü, yüksek BMI ile bağlantılıdır. Bu hastalıklara olan risk, BMI'nın artmasıyla birlikte artar. Çocuklukta obezite, ilerleyen yaşlarda obezite ve buna bağlı olarak erken ölüm ve sakatlık riskini artırır. Obez çocuklarda sadece gelecekteki sağlık riskleri değil, aynı zamanda nefes alma zorlukları, artan kırık riski, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıkların erken belirtileri, insülin direnci ve psikolojik etkiler gibi çeşitli sağlık sorunları da görülebilir. Bu nedenle, obezitenin sadece bir estetik endişe değil, aynı zamanda ciddi sağlık sorunlarına yol açan bir durum olduğu vurgulanmalıdır (WHO, 2021).

Yağ hücrelerinin vücut dokularında oynadığı önemli fizyolojik ve patolojik roller nedeniyle obezite, birçok organ sistemini etkileyen karmaşık bir hastalık olarak kabul edilmektedir. (Tablo 4). Özellikle lokal yağ hücreleri ile karaciğer, epididim ve adrenal hücreler arasında özel bir karşılıklı iletişim mekanizması bulunmaktadır. Normal fizyolojik koşullarda, perivasküler yağ hücreleri vazodilatatör maddeler üreterek damar genişlemesine katkıda bulunurken, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi patolojik durumların patogenezinde özel bir rol oynamaktadırlar. Perikardiyal yağ, koroner ateroskleroz gelişimini etkileyebilir ve bu da kalp sağlığı üzerinde önemli sonuçlara yol açabilir. Ayrıca, adrenal yağın aldosteron sekresyonunu etkileme potansiyeli bulunmaktadır. Orta düzeyde kilo kaybının (%5-10), özellikle lokal ve organ yağları üzerinde odaklanarak gerçekleşmesi, bu hücrelerin biyokimyasal dengesini etkileyerek önemli fonksiyonel değişikliklere neden olabilir. Bu nedenle, obezitenin sadece genel bir vücut ağırlığı sorunu olmanın ötesinde, kompleks ve çok yönlü bir biyolojik etkileşim ağına sahip olduğu anlaşılmaktadır (Aygün, 2014).

Tablo 4. Kronik Obezite ile Bağlantılı Metabolik ve Organ Değişiklikleri



**Yazar tarafından oluşturulmuştur.*

Obezitenin ana belirleyicileri karmaşık bir yapıya sahiptir ve genellikle çevresel faktörleri içerir. Bu faktörler arasında gıda tedariki, yeme alışkanlıkları, aile-iş kültürü ve pratikleri, sosyo-ekonomik durum, kentsel tasarım ve kamu politikalarının çevremizle etkileşimi bulunmaktadır. Ayrıca, genetik ve çevresel etkileşimlerin, zararlı metabolik programlamaya ve rahimde başlayan epigenetik değişikliklere yol açabileceği konusunda giderek artan kanıtlar bulunmaktadır. Obezitenin yaygınlaşmasında son 30 yılda meydana gelen değişikliklere rağmen, etkili önleyici stratejiler geliştirebilmek için bu salgının değiştirilebilir belirleyicileri hakkında net bilgiye ihtiyaç vardır. Sağlık hizmeti sağlayıcıları, toplumlarımızdaki obezite önleme potansiyeline dair derinlemesine bir anlayışa sahip olmalıdır. Aşırı kilo ve obezitenin neden olduğu sağlık sorunlarıyla başa çıkarken, obeziteye eşlik eden birçok hastalığın göreceli riskini değerlendirmek, önleyici stratejiler geliştirmek için önemlidir. Bu hastalıkların göreceli riski Tablo 5' de gösterilmiştir (Dixon, 2010).

Tablo 5. Obeziteyle İlişkili Bazı Komorbiditelerin, Durumların ve Risklerin Göreceli Riski

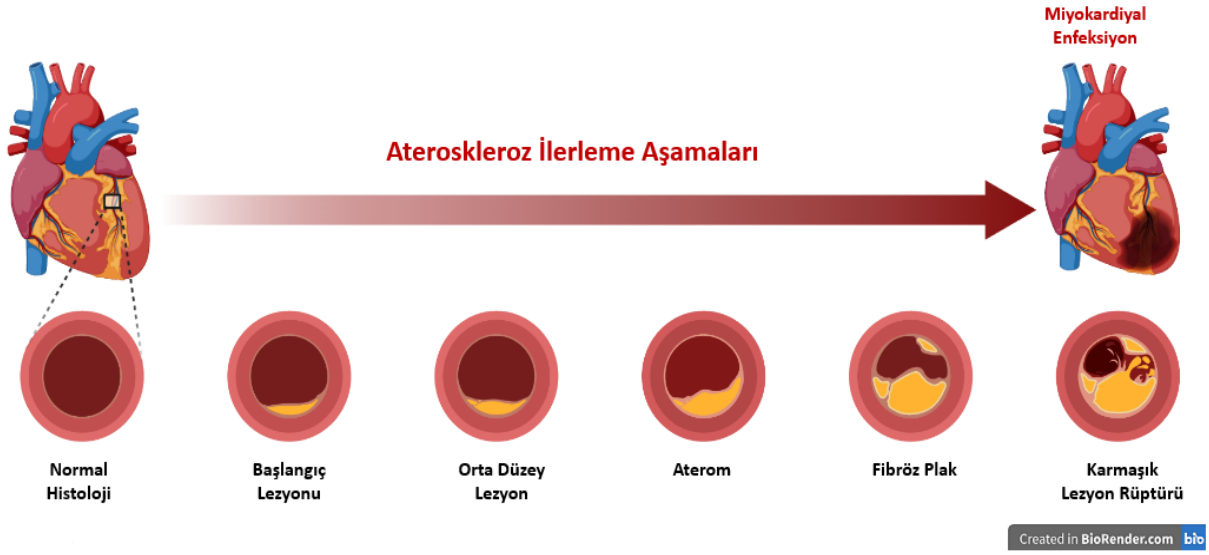
Göreceli risk >5	Göreceli risk 2–5	Göreceli risk 1-2
• 2 tip diyabet • Dislipidemi • Obstrüktif uyku apnesi • Nefes darlığı • Gündüzleri aşırı uykulu olma • Obezite hipoventilasyon sendromu • İdiyopatik intrakranial hipertansiyon • Alkolsüz steatohepatit	• Tüm nedenlere bağlı ölüm • Hipertansiyon • Miyokard enfarktüsü ve felç • Kadınlarda endometriyal karsinom ve erkeklerde hepatom • Safra taşları ve komplikasyonlar dahil kanser • Polikistik over sendromu • Osteoartrit (dizler) • Gut	• Kanser mortalitesi • Meme kanseri • Erkeklerde prostat ve kolon kanseri • Bozulmuş doğurganlık • Obstetrik komplikasyonlar dahil fetal anormallikler • Astım • Gastroözofageal reflü • Anestezi riski

**Tablo türkçeleştirilmiştir. (Dixon, 2010).*

Kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet, obeziteye bağlı kanserler, osteoartrit ve psikolojik rahatsızlıklar, artan obezite düzeyleriyle ilişkili morbiditenin ve kaybedilen yaşam yıllarının çoğunu oluşturmaktadır. Obezitenin fiziksel ve zihinsel sağlık ile sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerinde açıkça ölçülebilir bir etkisi vardır ve önemli doğrudan ve dolaylı maliyetlere neden olur. (Dixon, 2010).

4.5.1 Kardiyovasküler Hastalılar

Aterosklerotik vasküler hastalığın (KVH) ve buna bağlı olarak koroner kalp hastalığının (KKH) gelişimini kolaylaştıran bir dizi genetik, fizyolojik ve biyokimyasal mekanizma bulunmaktadır. Geleneksel KVH risk faktörleri arasında tip 2 diyabet, hipertansiyon ve çeşitli dislipidemiler bulunur. Yüksek serum trigliserit seviyeleri, düşük serum yüksek yoğunluklu lipoprotein seviyeleri ve artan küçük yoğun düşük yoğunluklu lipoprotein ve apoprotein B serum seviyeleri bu faktörlere örnektir. Ayrıca, obezite ve aşırı kilo ile ilişkilendirilen geleneksel olmayan veya yeni CVD risk faktörleri arasında insülin direnci, hiperinsülinemi, endotel disfonksiyonu, çeşitli inflamatuar belirteçler ve çeşitli pro-trombotik faktörler yer almaktadır. Merkezi obezite, Metabolik Sendrom'un temel bileşenidir ve kendisi KVH dahil KVH için önemli bir risk faktörüdür. (Katta ve ark, 2021).



Şekil 3. Ateroskleroz İlerleme Aşamaları

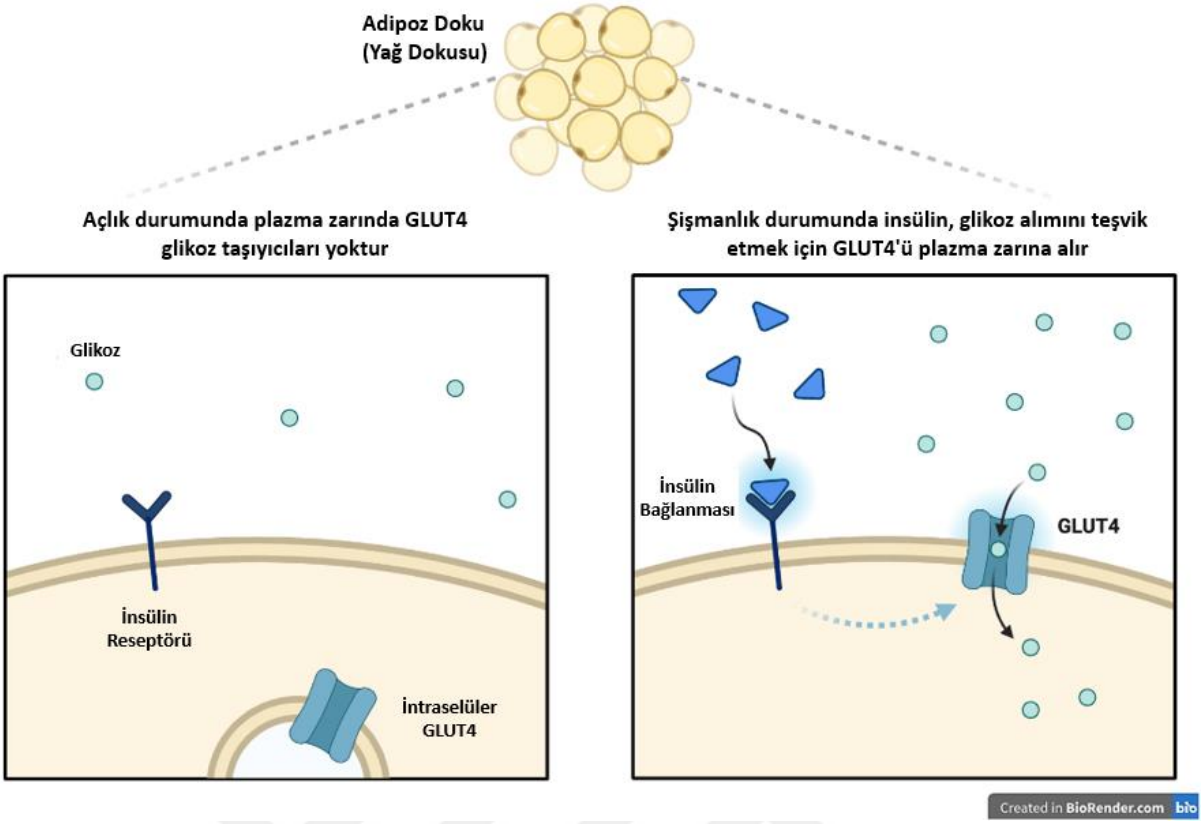
Kardiyovasküler hastalıklar, günümüzde insanlığın karşılaştığı en büyük sağlık sorunlarından biridir ve ölüm nedenleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. Geçmiş yüzyılda, obezite ve tip 2 diyabetin küresel olarak artan yaygınlığı nedeniyle hastalık modelinde önemli değişiklikler yaşanmıştır. Son yıllarda, bu bozuklukların patofizyolojisinde önemli bir rol oynayan inflamasyonun önemi giderek daha fazla vurgulanmaktadır. Açık risk faktörlerine ek olarak, yeni araştırmalar, kilo alımı, insülin direnci, prehipertansiyon ve spesifik bir dislipidemi modelini içeren erken metabolik anormalliklerin kardiyovasküler sağlık üzerindeki etkilerini ortaya koymaktadır. Bu çeşitli metabolik bozukluklar arasında karmaşık bir ilişki bulunmaktadır. Basitleştirilmiş bir açıklama, inflamasyonun insülin direncini artırması, bunun da obeziteye yol açarken diyabeti, yüksek tansiyonu, protrombotik durumu ve dislipidemiyi sürdürmesi olabilir. Enflamasyon ve insülin direncinin doğrudan kalp kasına olumsuz etkileri olmasına rağmen, bu metabolik anormallikler bir bütün olarak kardiyovasküler komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu durum, 'Kardiyovasküler Metabolik Sendrom' için çok yönlü terapötik ve önleyici bir yaklaşımın gerekliliğini vurgulamaktadır (Rana ve ark, 2007).

Kalp, ATP üretimi için enerji kaynağı olarak glikozu, serbest yağ asitlerini ve ketonları kullanır. Normal koşullar altında, ATP üretiminin>%95'i mitokondride oksidatif fosforilasyon yoluyla gerçekleşir. Asetil-koenzim A (asetil-CoA), azaltılmış NADH ve karbondioksit üretmek için asetil grubunu sitrik asit döngüsüne (Krebs döngüsü) ileten anahtar moleküldür. NADH daha sonra ATP üretmek için oksidatif fosforilasyon yolu tarafından kullanılır. Normal kalpte, kardiyomiyositlere giren serbest yağ asitlerinin %70-90'ı hemen oksitlenir ve %10-30'u hücre içi trigliserit havuzuna girer. Bu hücre içi trigliserit havuzu, yağ asitlerinin önemli bir

kaynağıdır; lipoliz oranı ve genel miyokardiyal ATP üretimine katkısı, ekzojen serbest yağ asitlerinin konsantrasyonuyla ters ilişkilidir. Obezite ve diyabet hastalarında besinsel yağ asidi alımının artması ve lipoliz artışı, miyokardiyuma serbest yağ asidi taşınmasının artmasına neden olur. Ayrıca, miyokard insülin direnci 19'un ayarlanmasında tercihen glikoz yerine serbest yağ asitlerini kullanır. Serbest yağ asidi seviyelerindeki bu artış steatoza yol açar, böylece fazla yağ asitleri sitoplazmada trigliseritlere dönüştürülür ve depolanır. Hücre içi trigliseritin inert olduğu düşünülse de hücre içi birikimi aşırı serbest yağ asidi konsantrasyonunu yansıtmaktadır. Serbest yağ asitlerinin fazlalığı mitokondriyal β-oksidatif kapasiteyi aşarak lipotoksisiteye neden olur, böylece seramid ve diaçilgliserol gibi toksik lipid ara maddeleri birikerek apoptoz, replasman fibrozisi ve miyokardiyal kontraktil disfonksiyona neden olur. Obezite, koroner ateroskleroz insidansının artmasıyla ilişkilidir. (Şekil 3) Metabolik anormallikleri (dislipidemi, insülin direnci ve diyabet) veya hipertansiyonu olmayan bireylerde yapılan bir popülasyon çalışmasında, çok değişkenli analiz, 'metabolik olarak sağlıklı obeziteye' sahip bireylerin normal kilolu katılımcılara göre hala önemli ölçüde daha yüksek CT koroner kalsiyum skoruna sahip olduğunu göstermiştir (Ng ve ark, 2021).

4.5.2 Diyabet

Obezite ile tip 2 diyabet arasındaki ilişki uzun süredir bilinmekte olup, bu tür hastalıklardaki belirgin artış, küresel ölçekte önemli bir sağlık sorunu olarak ortaya çıkmıştır. Yapılan çeşitli ileriye dönük çalışmalar, bozulmuş insülin salınımı ve insülin direncinin, tip 2 diyabetin gelişiminde temel faktörler olduğunu ortaya koymaktadır. Obezitenin ana nedenlerinden biri, plazma serbest yağ asitlerinin (FFA) kalıcı olarak yüksek seviyelerde bulunması ve kasların lipidleri baskın bir şekilde kullanmasıdır. Bu durum, glikoz alımında azalmaya ve sonuç olarak insülin direncine yol açar. Obezitenin etkisiyle, vücuttaki hücrelerin, özellikle kas hücrelerinin, insüline daha az yanıt vermesi durumu ortaya çıkar. İnsülin direncinin gelişimiyle birlikte, vücuttaki hücrelerin glikoza olan hassasiyeti azalır ve bu durum tip 2 diyabetin ortaya çıkmasına zemin hazırlar. Özellikle insülinin, hücrelere glikozun girişini düzenleyen anahtar bir rolü olduğu için, insülin direnci geliştikçe glikozun hücrelere taşınması zorlaşır. (Şekil 4) Başlangıçta, vücut, artan glikoz seviyelerine karşılık vermek için insülin salınımını artırarak bir dengeleme mekanizması oluşturur. Ancak bu telafi edici mekanizma uzun vadeli olarak sürdürülemez ve zaman içinde insülin salınımı düşer. Bu durum, tip 2 diyabetin ilerleyen aşamalarında ortaya çıkar (Felber ve Golay, 2002).



Şekil 4. İnsülin Mekanizması

Obezite, düşük seviyeli kronik inflamasyonun ortaya çıkmasıyla ilişkilidir, bu da metabolizma ve bağışıklık arasında yakın bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Adiposit olarak bilinen yağ hücreleri, obezite ve diyabeti birbirine bağlayan ürünlerin bir karışımını güçlü bir şekilde salgılar. Yağ dokusunu oluşturan adipositler ve stromal vasküler hücreler, preadipositler, çeşitli bağışıklık hücreleri, endotel hücreleri ve fibroblastlar gibi bir dizi hücre tipini içermektedir. Özellikle obez bireylerin yağ dokusunda makrofaj infiltrasyonu belirgin bir şekilde artmıştır. Yağ dokusundan türetilen monosit-kemo-çekici protein-1 (MCP-1), inflamatuar hücrelerde kemotaktik özelliklere sahip olan ve yağ dokusuna makrofaj infiltrasyonunu indükleyen bir CC kemokinidir. Adipositler tarafından salınan MCP-1, obez olmayan farelere kıyasla obez farelerde yüksek seviyelerde bulunur ve adipositlerle birlikte kültürlendiğinde seviyeleri belirgin şekilde artar. MCP-1, yağ dokusuna makrofaj infiltrasyonunu ve ardından insülin sinyalini engelleyen ve adipositlerde yağ asidi lipolizini uyaran inflamatuar aracı tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) salınmasını tetikler. TNF-α ve interlökin-6 (IL-6), interlökin-1 beta (IL-1β) ve C-reaktif protein gibi diğer pro-inflamatuar sitokinler, düşük dereceli kronik inflamasyon ve insülin direncinde rol oynar. Enflamatuar sitokinlerin, peroksizom proliferatörü ile ilişkili reseptör gamma (PPARγ) ve onun hedef geni olan plazma lipoprotein lipazının (LPL) yanı sıra glikoz taşıyıcısı olan glikoz taşıma tip 4'ü (GLUT4) aşağı regüle ederek trigliserit

sentezini inhibe ettiği rapor edilmiştir. Eş zamanlı olarak TNF-α, insülin aracılı lipolizin zayıflamasını azaltır, lipit damlacığı ile ilişkili protein perilipini (PLIN) aşağı regüle eder ve cAMP havuzunu güçlendirir, bunların tümü serbest yağ asidi (FFA) salınımını arttırır. Artan FFA, IRS-1 ekspresyonunu azaltır, karaciğerde ve iskelet kaslarında PI3K-AKT sinyallemesinin aktivasyonunu bozar ve pankreasta JNK sinyallemesinin ekspresyonunu arttırır. Sonuç olarak, PI3K-AKT'nin azalan ekspresyonu karaciğerde ve iskelet kaslarında insülin direncine neden olur ve JNK'nin artan ekspresyonu pankreasta apoptozu şiddetlendirir. İnsülin direnci, glikoz üretiminde artışa ve glikoz alımında azalmaya neden olarak hiper-insülinemiye yol açar. Pankreas beta hücrelerinin apoptozunun artması, insülin sekresyonunun azalmasına neden olur. Sonuç olarak, insülin direnci ve pankreatik beta hücre apoptozu diyabete yol açar (Kawser ve ark, 2016).

Şekil 5'te obezite ile diyabet arasındaki bağlantının yanı sıra bunların iskelet kası, karaciğer ve pankreastaki farklı inflamatuar sitokinleri, metabolik enzimleri ve sinyal yollarını uyarma üzerindeki etkilerini gösteren şematik diyagram verilmiştir.



Şekil 5. Obezite ile Diyabet Arasındaki Bağlantının Yanı Sıra Bunların İskelet Kası, Karaciğer ve Pankreastaki Farklı İnflamatuar Sitokinleri, Metabolik Enzimleri ve Sinyal Yollarını Uyarma Üzerindeki Etkilerini Gösteren Şematik Diyagram

**Grafik türkçeleştirilmiştir. (Kawser ve ark, 2016)*

4.5.3 Kanser

Kilo, kilo alımı ve obezite, kanser vakalarının yaklaşık %20'sinden sorumlu olup, bu ilişkinin çeşitli kanser türleri için geçerli olduğu gösterilmiştir. Bu kanser türleri arasında yemek borusu, tiroid, kolon, böbrek, karaciğer, melanom, multipl miyelom, rektum, safra kesesi, lösemi, lenfoma ve erkeklerde prostat gibi çeşitli organlarda ortaya çıkan kanserler bulunmaktadır. Menopoz sonrası kadınlarda kilo kaybının meme kanseri riskini azalttığı belirtilmiştir. Kanser hastaları arasındaki veriler daha sınırlı olsa da obez kadınlar arasında meme kanseri sonrası kötü sonuçların uzun bir geçmişi olduğu görülmüştür. Obezite ve diğer kanserlerin sonuçlarına

dair kanıtlar karışık olmakla birlikte, artan fiziksel aktivitenin meme ve kolon kanserleri için olumlu etkilere işaret ettiğine dair giderek artan kanıtlar bulunmaktadır. Kemoterapi ve radyasyon tedavisinin obez hastalardaki dozajının tartışmalı olduğu ve tedaviye bağlı toksisitenin üzerindeki etkilerinin vurgulandığı bilinmektedir. Kilo verme ve fiziksel aktivite konusunda hastalara danışmanlık sağlama konusundaki kılavuzlar, artan fiziksel aktivitenin kanserden kurtulanlar arasında yaşam kalitesini artırabileceğine dair güçlü kanıtlarla desteklenmektedir. "Beş A" modeli, klinisyenlere danışma oturumu boyunca rehberlik etmeleri için bir çerçeve sunmaktadır: değerlendirme, tavsiyede bulunma, kabul etme, yardımcı olma ve düzenleme. Obezitenin toplum üzerindeki yükünün artmaya devam etmesi, klinisyenlerin kanserin hem önlenmesi hem de tanı sonrasında daha iyi sonuçlar alınması açısından daha fazla ilgi göstermelerini gerektirmektedir (Wolin ve ark, 2010).

4.5.4 Hipertansiyon

Obezite, esansiyel hipertansiyon, diyabet ve kronik böbrek hastalığının gelişimine katkıda bulunan diğer eşlik eden durumlar için önemli bir risk faktörüdür. Obezite, böbrek tübüler sodyum geri emilimini artırarak, basınç natriürezisini bozarak ve sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu yoluyla ve özellikle visseral yağlanmanın arttığı durumlarda böbreklerin fiziksel olarak sıkıştırılması yoluyla hacim genişlemesine neden olarak kan basıncını yükseltir. Enflamasyon, oksidatif stres ve lipotoksisite gibi diğer faktörler de obeziteye bağlı hipertansiyon ve böbrek fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunabilir. Başlangıçta obezite renal vazodilatasyona ve glomerüler hiperfiltrasyona neden olur ve bunlar artan tübüler reabsorbsiyona rağmen sodyum dengesini korumak için telafi edici mekanizmalar olarak görev yapar. Ancak bu telafiler, artan arteriyel basınç ve metabolik anormalliklerle birlikte sonuçta glomerüler hasara yol açabilir ve yavaş yavaş gelişen, hipertansiyonu şiddetlendiren ve böbrek hasarını kötüleştiren bir kısır döngüyü başlatabilir. Kalori kısıtlaması ve artan fiziksel aktivite yoluyla vücut ağırlığının azaltılması obezite, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığının tedavisinde önemli bir ilk adımdır. Ancak bu strateji, birçok obez hastada uzun süreli kilo kaybı sağlamada veya kardiyorenal ve metabolik sonuçları önlemede etkili olmayabilir. Obez hastaların çoğunluğunun obeziteyle ilişkili hipertansiyon, metabolik bozukluklar ve böbrek hastalığı için tıbbi tedaviye ihtiyacı vardır ve morbid obez hastalar, kalıcı kilo kaybı sağlamak için cerrahi müdahalelere ihtiyaç duyabilir (Hall ve ark, 2014).

4.5.5 Uyku Bozukluklukları

Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırması, uykusuzluk, uykuda solunum bozukluğu (SDB) ve uykuyla ilişkili hareket bozuklukları dahil olmak üzere sekiz kategoride yer alan 80'den fazla farklı uyku bozukluğunu listelemektedir. Yetişkin nüfusun büyük bir bölümünde meydana gelen uyku bozuklukları, kronik uykusuzluğa sahip olan yetişkinlerin %10-13'ünü etkilerken, %25-35'inin ara sıra uykusuzluk yaşadığı tahmin edilmektedir. Obstrüktif uyku apnesi (OSA), yetişkinlerin yaklaşık %2-4'ünde meydana gelir, ancak klinik olarak anlamlı OSA'ya sahip bireylerin çoğuna tanı konulamamaktadır. Huzursuz bacak sendromu (RLS), %4 ila %29 arasında yaygınlık gösteren bir uykuyla ilişkili hareket bozukluğudur. Bu uyku bozuklukları, vücut ağırlığı ve yağlanma artışıyla ilişkilendirilen uyku süresi ve kalitesinde azalmaya neden olabilir. Obezite ile uyku bozuklukları arasındaki ilişki, tüm yaş gruplarında kardiyovasküler hastalık (KVH) ve diyabet gibi diğer kronik hastalıklarla bağlantı kuran yeni araştırmalarda önemli bir aracı faktör olarak belirlenmiştir. Bu bağlantının anlaşılması hem uyku bozuklukları hem de obezite için etkili tedavi müdahalelerinin geliştirilme şansını artırabilir. Fiziksel aktivitenin obezite ve uyku bozuklukları üzerindeki etkisi, obezitenin bilinen bir tedavi müdahalesi olan düzenli fiziksel aktivitenin yanı sıra son zamanlarda SD ile ilişkisi de araştırılmaktadır (Hargers ve ark, 2013).

4.5.6 Fiziksel Hareketsizlik

Dünya Sağlık Örgütü'nün bir araştırmasına göre, 2016 yılında dünya yetişkin nüfusunun %28' inden fazlası ve ergenlerin %81'i fiziksel olarak hareketsizdi. Pasif ulaşım türlerinin artan kullanımı, fiziksel aktivitenin azalmasına yol açtı. Kovid-19 salgını sırasında uygulanan karantina, dünya genelinde faaliyet seviyelerinin azalmasına önemli ölçüde katkıda bulunmuştur (Masood ve Moorthy, 2023).

Fiziksel aktivitenin yanı sıra, mevcut kanıtlar, uzun ömür ve işlevsellik gibi sağlık yararlarıyla ilişkili olan boş zaman aktivitelerinin, sosyal aktivite de dahil olmak üzere daha geniş bir yelpazede etkili olduğunu göstermektedir. Daha düşük sosyal aktivasyon düzeyleri aynı zamanda obeziteyle bağlantılıdır. Önceki araştırmalar, depresyon belirtileri gösteren bireylerin çeşitli sosyal aktivitelere daha düşük katılım gösterdiğini ortaya koymuştur. Önceki çalışmaların özeti, depresyon ve anksiyetenin, obeziteye yol açabilecek hareketsiz bir yaşam tarzının benimsenmesine katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir (De Wit ve ark, 2010).

4.5.7 Psikolojik Sorunlar

Depresif ve anksiyete bozukluklarının, kardiyovasküler hastalık ve tip II diyabet gibi obeziteyle ilişkili sağlık komplikasyonlarını paylaştığına dair giderek artan kanıtlar bulunmaktadır. Bu sağlık sorunları, depresif ve anksiyete bozukluklarına sahip bireylerde ile obeziteye sahip bireyler arasında daha yaygın olan sağlıksız, hareketsiz yaşam tarzıyla kısmen açıklanabilir. Ayrıca hem depresif hem de obez bireylerde hipotalamik-hipofiz-adrenokortikal sistemin yanı sıra inflamatuar sistemin de düzensiz olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Bu durum, depresyon ve obezite arasındaki ilişki için muhtemel biyolojik açıklamalar sunmaktadır (De Wit ve ark, 2010).

4.6 Obezitede Tedavi Yöntemleri

Obezite tedavisinde farklı yöntemler kullanılmaktadır. Farmakolojik tedaviler, bariatrik cerrahi ve yaşam tarzı müdahaleleri gibi çeşitli yaklaşımlar mevcuttur.

4.6.1 İlaç Tedavileri

Obezitenin tedavisinde, obezitenin hem başlangıç hem de idame tedavisi için uygun diyet, egzersiz ve yaşam tarzı değişiklikleri önemlidir. Obez hastalar veya eşlik eden hastalıkları olan fazla kilolu hastalar, özellikle tip 2 diyabet gibi, farmakoterapi ile tedavi edilebilir Obezite karşıtı ilaçlar, iştah bastırıcılar, yağ emiliminin inhibitörleri, enerji harcamasını arttırıcılar ve termojenez gibi etki mekanizmalarına göre üç gruba ayrılabilir. Obezite tedavisinde yıllar içinde birçok ilaç kullanılmıştır. Ancak, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (USFDA) tarafından onaylanan ve pazarlanan obezite karşıtı ilaçların çoğu, pazarlama sonrası ciddi yan etkilerin keşfedilmesi nedeniyle artık piyasada bulunmamaktadır (Li ve Cheung, 2011).

Obeziteye modern bir yaklaşım, kilo alımının çok faktörlü belirleyicilerini ve kilo kaybından elde edilecek sağlık yararlarını kabul etmektedir. Herhangi bir kilo verme çabasının temeli yaşam tarzı değişikliği, diyet ve artan fiziksel aktivitedir. Yaklaşım, hastaların uyacağı yüksek kaliteli bir diyet ve bunun yanı sıra haftada en az 150 dakika orta düzeyde aktivite ile sıklığı, yoğunluğu, türü ve zamanı açıklayan bir egzersiz reçetesi olmalıdır. Kilo kaybıyla mücadele eden ve kilo kaybından sağlık açısından fayda görecek hastalar için, yaşam tarzı değişikliklerinin yanı sıra kilo alımına katkıda bulunan ilaçların yönetimi ve kronik kilo

kontrolü için onaylı ilaçların kullanılması uygundur. ABD veya Avrupa Birliği'nde onaylanan ilaçlar orlistat, naltrekson/bupropion ve liraglutiddir; ABD'de lorcaserin ve fentermin/topiramat da mevcuttur. Cerrahi tedavi (gastrik bantlama, tüp mide ameliyatı ve Roux-en Y gastrik bypass), şiddetli obezitesi olan hastalarda sağlıkta kayda değer bir iyileşme sağlayabilir ve mortaliteyi azaltabilir (Bray ve ark, 2016).

İdeal obezite karşıtı ilaç, minimal yan etkilerle sürekli kilo kaybı sağlayabilecek bir formülasyonu içermelidir. Farmakolojik müdahalelerin etkinliğini sınırlayan sosyal, hedonik ve psikolojik faktörler de göz önüne alındığında, obezite karşıtı ilaç keşif programlarının zorluklarla dolu ve başarısızlıklarla sonuçlanan bir süreç olduğu anlaşılabilir. Adiposit, karaciğer ve iskelet kası gibi metabolik dokulardaki yolakları hedef alan ilaçların klinik öncesi çalışmalarda potansiyel gösterdiği, ancak henüz klinik gelişime ulaşamadığı bilinmektedir. Gastrointestinal sistemden açlık ve tokluğa ilişkin peptid sinyalleme ile ilgili son gelişmeler ve hipotalamustaki yukarı akış yollarının anlaşılması, yeni terapötik olasılıkların kapısını aralamıştır. Ghrelin, kolesistokinin (CCK), peptid YY (PYY) ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) gibi gastrointestinal sistem peptitleri ile leptin gibi homeostatik mekanizmaların anlaşılması, obezite karşıtı ilaç geliştirme açısından önemli bir temel oluşturmuştur. Ancak, bu ajanların klinik gelişime ulaşma sürecinde karşılaştığı düzenleyici engeller belirsizdir. GLP-1 reseptörü agonistleri, şu anda diyabet tedavisinde başarılı olmuşlardır ve vücut ağırlığını etkili bir şekilde azalttıkları için diğer obezite karşıtı ajanların gelişimine ilham kaynağı olabilirler. Cerrahi müdahalelerin sağladığı vücut ağırlığı kontrolüne benzer etkileri olan ilaçların geliştirilmesi için yeni bir paradigmanın gerekli olduğu açıktır. Diğer terapötik alanlarda olduğu gibi, kilo kaybını etkileyen çoklu ajanlar arasında farklı yolları hedef alan kombinasyon stratejileri genellikle daha iyi sonuçlar verir. Peptit ve küçük molekül kullanımını içeren bazı kombinasyon yaklaşımları, klinik denemelere ulaşmış olsa da son düzenleyici deneyimler, bu alanda büyük zorlukların olduğunu göstermektedir (Rodgers ve ark, 2012).

Obezite tedavisinde farmakolojik tedaviler arasında, onaylanmış birkaç ilaç mevcuttur. Orlistat, obezite tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlardan biridir. Orlistat, yağ emilimini azaltarak kilo kaybını destekler (Chanoine ve ark, 2005). Ayrıca, liraglutid gibi bazı ilaçlar da obezite tedavisinde etkili olabilecek potansiyele sahiptir. Liraglutid, iştahı azaltarak ve tokluk hissini artırarak kilo verme sürecini destekler (Astrup ve ark, 2012).

Obezite tedavisinde günümüzde Orlistat isminde bir ilaç kullanılmaktadır. Orlistat, uzun zincirli trigliseritlerin sindirimi için çok önemli olan bir enzim olan lipazı inhibe etmek üzere gastrointestinal sistemde lokal olarak etki gösteren, merkezi olmayan etkili bir obezite karşıtı

ajandır. Ancak Orlistat'ın miyokard enfarktüsü, felç ve ani ölüm gibi klinik sonuçlar üzerinde herhangi bir etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir (Ballinger ve Peikin, 2002).

Obezite tedavisinde, invaziv cerrahi yöntemler dışında onay almış birçok ilaç yan etkileri sebebiyle geri çekilmiştir. Bu nedenle, doğal kaynakların kullanımı büyük önem taşımaktadır.

Yanovski ve Yanovski (2014) tarafından yapılan bir sistemik ve klinik bir derleme çalışmasında, obezite tedavisinde uzun süreli ilaç kullanımının etkileri incelenmiştir. Araştırma, bazı obezite tedavisinde kullanılan ilaçların uzun vadeli etkinlik ve güvenilirlik açısından sınırlı kanıtlara sahip olduğunu ortaya koymuştur. Ancak, bu ilaçların etkinliği ve güvenilirliği konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Farmakolojik tedavilerin yan etkileri ve uzun vadeli etkileri hakkında daha fazla bilgi edinmek gerekmektedir. Özellikle, ilaçların uzun süreli kullanımının güvenliği ve sürdürülebilir kilo kaybı sağlama potansiyelleri üzerine daha fazla çalışma yapılması önemlidir. Günümüzde obezite karşıtı olarak kullanılan ilaçlar Tablo 6'da verilmiştir. (Li ve Cheung, 2009; Srivastava ve Apovian, 2018).

Tablo 6. Obezite Karşıtı İlaçlar

İlaç	**Hareket Mekanizması**	**Ağırlık Üzerindeki Etkisi**	**Yan Etkiler**
Orlistat	Yağ emiliminin azaltılması: lipaz inhibitörü	6 ayda 2,59 kg ve 1 yılda 2,89 kg	İshal, şişkinlik, şişkinlik, karın ağrısı ve hazımsızlık
Fentermin	Gıda alımının azaltılması: sempatomimetik amin	6 ayda 3,6 kg	Baş ağrısı, uykusuzluk, sinirlilik, çarpıntı ve sinirlilik
Dietilpropion	Gıda alımının azaltılması: sempatomimetik amin	6 ayda 3,0 kg	Baş ağrısı, uykusuzluk, sinirlilik, çarpıntı ve sinirlilik
Fluoksetin	Gıda alımının azaltılması: seçici serotonin geri alım inhibitörü	6 ayda 4,74 kg ve 1 yılda 3,15 kg	Ajitasyon ve sinirlilik
Sibutramin	Gıda alımının azaltılması: kombine norepinefrin ve serotonin geri alım inhibitörü	1 yılda 4,45 kg	Baş ağrısı, uykusuzluk, ağız kuruluğu ve kabızlık. Uzun süreli tedavi majör advers kardiyovasküler olay riskini artırır
Rimonabant	Gıda alımının azaltılması: seçici CB1 reseptör blokeri	1 yılda 5,1 kg	Bulantı, baş dönmesi, artralji ve ishal

Tablo 6. (Devamı) Obezite Karşıtı İlaçlar

İlaç	Hareket Mekanizması	Ağırlık Üzerindeki Etkisi	Yan Etkiler
Liraglutid 3.0 mg	Kişisel veya ailede medüller tiroid karsinomu veya multipl endokrin neoplazi tip 2 öyküsü		Bulantı, hipoglisemi, ishal, kabızlık, kusma, baş ağrısı, iştah azalması, hazımsızlık, yorgunluk, baş dönmesi, karın ağrısı ve lipaz artışı
Lorcaserin	Gebelik		Diyabetik olmayan hastalarda: baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, bulantı, ağız kuruluğu ve kabızlık; diyabetik hastalarda: hipoglisemi, baş ağrısı, sırt ağrısı, öksürük ve yorgunluk.
Naltrekson/ bupropion sürekli salınımlı	Kontrolsüz hipertansiyon, nöbetler, anoreksiya nervoza veya bulimia, kronik opioid kullanımı, 14 gün içinde monoamin oksidaz inhibitörleri ile eş zamanlı kullanım		Bulantı, kabızlık, baş ağrısı, kusma, baş dönmesi, uykusuzluk, ağız kuruluğu ve ishal

**Tablo türkçeleştirilmiştir. (Srivastava ve Apovian, 2018).*

ABD'de şu anda Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onaylı altı ana ilaç bulunmaktadır (Tablo 6). orlistat, fentermin, fentermin/topiramat uzatılmış salınımlı, lorcaserin, naltrekson/ bupropion sürekli salınım ve liraglutid 3,0 mg, Klinik çalışmalarda, bu ilaçlar genellikle başlangıca göre ortalama %3-7'lik bir kilo kaybı sağlasa da bireysel kilo kaybı tepkisi değişken olabilir. Bazı hastalar, başlangıçtaki vücut ağırlığının %5'inin üzerinde kayba ulaşabilirken, diğerleri daha az kaybedebilir. Tedavinin olumsuz etkileri nedeniyle, bazı hastalar tedaviyi bırakabilir ve eşit etkinliğe sahip başka bir obezite karşıtı ilaç deneme ihtiyacını hissedebilir. Sonuç olarak, obezitenin tedavisi için yeni yöntemlerin ve terapötiklerin araştırılması, özellikle bireyler arasındaki değişken tepkileri ve olumsuz etkileri göz önüne alındığında, acil bir ihtiyaç halini almıştır. Tablo 7'de obezite tedavisi için hazırlık aşamasındaki farmakoterapötikleri etki mekanizması, güvenlik ve potansiyel klinik fayda açısından vurgulayarak gösterilmiştir (Srivastava ve Apovin, 2018).

Tablo 7. Araştırma Aşamasında Olan Yeni Obezite Karşıtı İlaçlar

İlaç	Alternatif İsimler	Hareket Mekanizması	Hayvan veya İnsan Çalışmalarında Görülen Potansiyel Etkiler	Yan Etkiler veya Endişeler	Klinik Faydalar
Merkezi Etkili Ajanlar					
Setmelanotid	RM-493, eski adıyla BIM-22493, IRC-022493	MC4R-agonist hedefi	Vücut ağırlığında azalma ve enerji harcamasında artış	Baş ağrıları, artralji, mide bulantısı, spontan penis ereksiyonları ve kadın genital hassasiyeti	Şu anda nadir görülen genetik bozukluklar açısından değerlendiriliyor
Velneperit	S-2367	Nöropeptid Y5 reseptör antagonisti	Anoreksiya	Faz 2 klinik çalışmalarda çok az kilo kaybı (3,8'e karşı 0,8 kg plasebo) sonrasında geliştirme durduruldu	Başarılı kavram kanıtlama çalışması
Zonisamid-bupropion	Empatik	Dopaminerjik bir ajanla birlikte sodyum kanalı modülasyonu, karbonik anhidrat inhibisyonu, dopamin ve serotonin iletimi özelliklerine sahip antiepileptik ajan	Tek başına monoterapiden daha fazla kilo kaybı; Nöbet önleyici özellikleriyle zonisamid kaynaklı depresyon ve sedasyon etkileri, bupropionun nöbet tetikleyici anti-depresif etkilerini tamamlıyor	Bulantı, baş ağrısı, uykusuzluk	Faz II denemeleri tamamlandı
Kanabinoid tip-1 reseptör blokerleri	SR141716, AM251, AM 6545	Kannabinoid tip-1 reseptörlerinin antagonizması, anoreksijenik sinyali uyarır	Hayvan çalışmalarında kilo kaybı	Daha eski bileşiklerin depresyona ve ruh hali değişikliklerine yol açan merkezi aracılık etkileri vardı.	Keşif aşamasında sınırlı CNS penetrasyonuna sahip periferik antagonist AM6545

Tablo 7. (Devamı) Araştırma Aşamasında Olan Yeni Obezite Karşıtı İlaçlar

İlaç	Alternatif İsimler	Hareket Mekanizması	Hayvan veya İnsan Çalışmalarında Görülen Potansiyel Etkiler	Yan Etkiler veya Endişeler	Klinik Faydalar
Bağırsak Hormonları ve Inkretin Etkileri					
Semaglutid	NN9536; oral GLP-1 agonistleri: semaglutid, TTP054/TTP-054 ve ZYOGI	Glukagon benzeri 1 reseptör (GLP-1) agonistleri	A1c'de önemli azalmalar, kilo kaybı	Daha az hipoglisemik olay, diğer GLP-1 agonistlerine benzer güvenlik profili	Tip 2 diyabet, obezite
Amilin taklitleri	Davalintide (AC2307), KBP-088, KP-042 (ikili amilin ve kalsitonin reseptörü agonistleri)	Merkezi olarak hareket eden bir tokluk sinyali görevi gören, gıda alımını azaltan, mide boşalmasını yavaşlatan ve yemek sonrası glukagon salgısını azaltan pankreas B hücresi hormonu; insan amilin reseptörü alt tipleri kalsitonin reseptörünün kompleksleridir	Besin alımını ve vücut ağırlığını azaltır, oral glukoz toleransını iyileştirir	Hipoglisemi	Tip 2 diyabet, obezite
Glikoz bağımlı insülinotropik polipeptit	ZP4165	Yağ dokusu kaynaklı insülin direncinde, lipit depolanmasında ve hepatik steatozda artan GIP sinyali; GLP-1 agonisti ve GIP kombinasyonu ve GLP-1 kaynaklı kilo kaybını artırır.	Diyabetik farelerde insülinotropik etkiler ve azaltılmış A1c seviyeleri; kilo kaybına etkisi yok		Tip 2 diyabet, obezite
Çift etkili GLP-1/glukagon reseptör antagonisti	Oksintomodulin, MED10382, G530S (glukagon analoğu + semaglutid), GC-ko-agonist 1177	Glukagon monoterapisi hiperglisemik etkiye neden olsa da, çalışmalarda GLP-1 agonisti ve glukagon kombinasyonunun anoreksiyi indüklediği belirtildi.	İştahın bastırılması, gıda alımının azaltılması ve enerji harcamasının artması	Etkiler kısa ömürlüdür ve sınırlı klinik fayda sağlar	Daha uzun yarı ömürlü glukagon analogları geliştirilme aşamasındadır

Tablo 7. (Devamı) Araştırma Aşamasında Olan Yeni Obezite Karşıtı İlaçlar

İlaç	Alternatif İsimler	Hareket Mekanizması	Hayvan veya İnsan Çalışmalarında Görülen Potansiyel Etkiler	Yan Etkiler veya Endişeler	Klinik Faydalar
Üçlü agonist	Üç agonist 1706	Glukagon-GIP-GLP-1 agonisti kombinasyonu			Geliştiriliyor
Peptit YY	PYY	Mide hareketliliğini azaltan, tokluğu artıran ve NPY reseptörlerini inhibe eden anoreksijenik peptid	İştahı azaltır ve yiyecek alımını azaltır	Kısa etkili yarı ömür ve stabilite klinik faydayı sınırlar	PYY infüzyonunun oreksijenik hormon ghrelin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Ob ezitede yemek sonrası PYY'de körelmiş bir artışla birlikte daha düşük PYY seviyeleri
Leptin analogları	Metreleptin (Myalept)	İnsan rekombinant leptin enjekte edilebilir analogu	Hiperglisemiyi, hipertrigliseridemiyi iyileştirir, hepatik yağ steatozunu azaltır	Hipotalamik amenore için önceki endikasyon durduruldu. Kli nik çalışmalarda en sık görülen yan etkiler arasında baş ağrısı, hipoglisemi, kilo kaybı ve karın ağrısı yer almaktadır.	Japonya'da lipodistrofik bozukluklar için onaylandı ve ABD'de HIV dışı genelleştirilmiş lipodistrofi için onaylandı
	Pramlintid-metreleptin	Leptin analoğuyla birleştirilmiş amilin peptidinin sentetik analoğu; pramlintid tip 1 veya 2 diyabetin tedavisi için onaylanmıştır	Kombinasyon, gıda alımının azaltılması üzerine yapılan klinik çalışmalarda ortalama %11 kilo kaybı	Hafif ila orta dereceli mide bulantısı	Diyabet, obezite

Tablo 7. (Devamı) Araştırma Aşamasında Olan Yeni Obezite Karşıtı İlaçlar

İlaç	Alternatif Isimler	Hareket Mekanizması	Hayvan veya İnsan Çalışmalarında Görülen Potansiyel Etkiler	Yan Etkiler veya Endişeler	Klinik Faydalar
Diğer Yeni Hedefler					
Beloranib		Karaciğer tarafından yeni yağ asidi moleküllerini azaltan ve depolanan yağları faydalı enerjiye dönüştüren metiyonin aminopeptidaz 2 inhibisyonlu fumagillin analoğu; başlangıçta bir anjiyogenez inhibitörü olarak tasarlandı	Hipotalamik ve genetik obeziteye sahip sıçan modellerinde güçlü kilo kaybına ve hipofajiye neden olabilir; kilo kaybı, lipitlerde iyileşme, C-reaktif protein, adiponektin	Uyku bozukluğu ve gastrointestinal yan etkiler	Faz III denemesi, Prader-Willi araştırmasında 2. hasta ölümünün bildirilmesinin ardından Aralık 2015'te iptal edildi
Lipaz inhibitörü	Cetilistat (ATL-962)	Pankreas ve mide lipaz inhibitörü	Kilo kaybı ve lipid profilinde iyileşmeler	Gastrointestinal yan etkiler orlistattan daha iyi tolere edilir	Obezite, hiperlipidemi, prediyabet, diyabet
Üçlü monoamin geri alım inhibitörü	Tesofensin	Dopamin, norepinefrin ve serotoninin üçlü monoamin geri alım inhibitörü	Hayvan çalışmalarında ön beyin dopamin düzeylerinde artışla birlikte kilo kaybı; Klinik çalışmalarda ortalama %4,5-10,6 kilo kaybı	Farmakolojik olarak sibutramine benzer ve kalp atış hızını, kan basıncını ve psikiyatrik bozuklukları artırma potansiyeli vardır.	Güvenliği değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır
Fibroblast büyüme faktörü	FGF21	Hem kilo kaybı hem de iyileştirilmiş glisemik kontrol üzerinde faydalı etkileri olan metabolik düzenleyici olarak işlev gören fibroblast büyüme faktörü ailesi	Duyarlı beyaz yağ dokusu depolarında glikoz alımının uyarılması, adiponektin salgılanmasının kahverengileşmesi; t ermojenez ve enerji harcamasında artış; karaciğerde yağ asidi oksidasyonunun ve lipid homeostazisinin düzenlenmesi	Obezite durumu FGF21'e dirençlidir, dolayısıyla klinik kullanımı sınırlamaktadır	Daha ileri çalışmalara ihtiyaç var

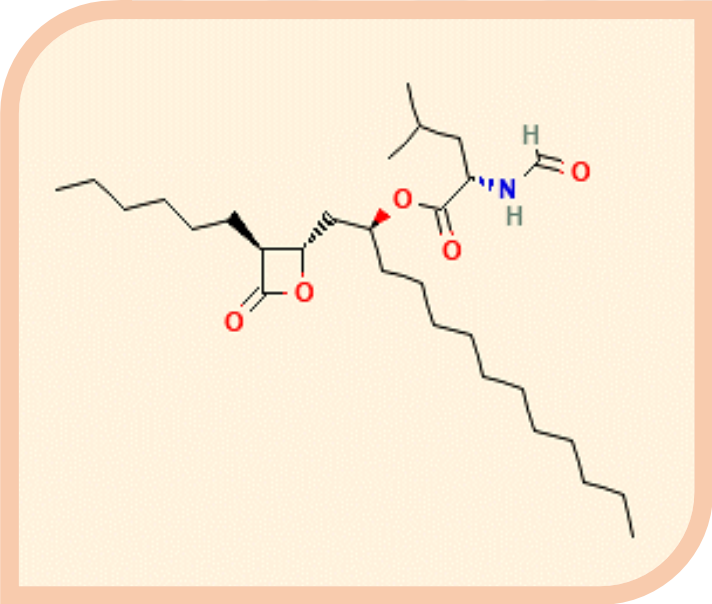
Tablo 7. (Devamı) Araştırma Aşamasında Olan Yeni Obezite Karşıtı İlaçlar

İlaç	Alternatif Isimler	Hareket Mekanizması	Hayvan veya İnsan Çalışmalarında Görülen Potansiyel Etkiler	Yan Etkiler veya Endişeler	Klinik Faydalar
Obeziteye karşı aşılar (kavram kanıtı	Girelin	Midenin fundus hücrelerinden salgılanan oreksijenik hormon	Hayvan çalışmalarında gıda alımında azalma, hipotalamik oreksijenik sinyallerin azalması ve enerji harcamasının artması	Aşının insanlar üzerinde yapılan klinik denemelerinde kilo kaybı görülmedi	
	Somatostatin	Büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 sekresyonunu (IGF-1) inhibe eden peptid hormonu	Azalan GH salgısı obezite ve artan yağlanma ile ilişkilendirilmiştir; s omatostatin aşılaması, somatostatin'in inhibitör etkilerini ortadan kaldırabilir ve endojen GH ve IGF-1 seviyelerini artırabilir	Hayvan çalışmalarında aşılama, gıda alımındaki değişiklikleri etkilemedi	
	Adenovirüs36 (Ad36)	Ad36 obezite, inflamasyon ve artan yağlanma ile ilişkilidir	Hayvan çalışmalarında aşılanmış farelerin vücut ağırlığında daha fazla azalma olduğu ve yağ dokusundaki inflamatuar değişikliklerin azaldığı görüldü.		

**Tablo türkçeleştirilmiştir. (Srivastava ve Apovian, 2018)*

Obezite tedavisinde, başlangıçta yaşam tarzı değişikliklerine odaklanan müdahalelerin tercih edilmesine rağmen, bu tür yaklaşımların sınırlı etkilere sahip olduğu görülmektedir. Bu nedenle, kilo kaybı hedeflerine ulaşılamadığında veya hastanın sağlığını olumsuz etkileyebilecek durumlar söz konusu olduğunda, farmakoterapi ikinci bir adım olarak devreye girebilir. Ancak, antiobezite ilaçlarının tarihi, birçok ilacın ciddi yan etkiler nedeniyle kullanımdan kaldırılmasıyla doludur. Obezite için önerilen ilaç tedavisi, belirli durumları değerlendirme, potansiyel faydaları ve sınırlamaları dikkate alma ve hastanın genel sağlık durumuna uygun bir plan oluşturma sürecini içermelidir. Obezite tedavisinde ilaç kullanımı, bireyin özel durumlarına ve sağlık geçmişine bağlı olarak dikkatlice değerlendirilmelidir (Baretić, 2013).

4.6.1.1 Orlistat



Şekil 6. Orlistat $C_{29}H_{53}NO_5$ (Pubchem CID: 3034010)

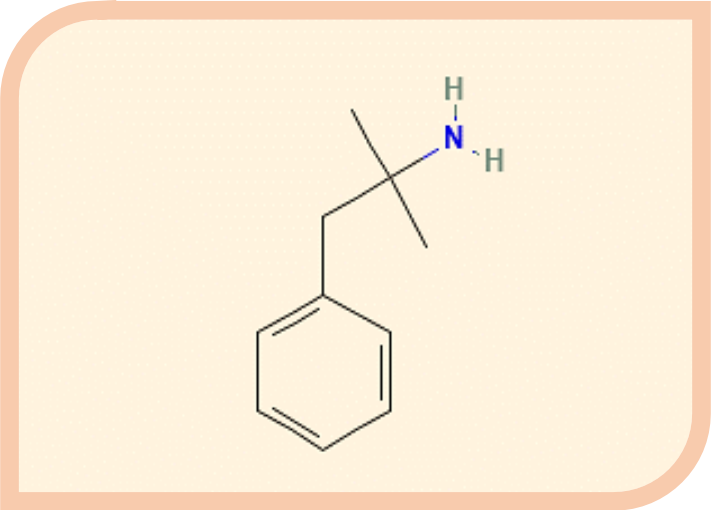
Orlistat (Xenical®), mide ve pankreas lipazlarının geri dönüşümlü bir inhibitörüdür. (Şekil 6) Orlistat, hipokalorik bir diyet ve orta derecede egzersizle birlikte, eşlik eden hastalıkları olan veya olmayan yetişkinlerde obezitenin tedavisinde kullanılan etkili bir ilaçtır. Son veriler orlistatın obez ergenlerde kilo yönetimi stratejilerinin bir bileşeni olarak da etkili olduğunu göstermiştir. Orlistat'ın orta derecede kilo kaybı sağlamadaki iyi bilinen etkinliğine ek olarak, tip 2 diyabetli obez erişkinlerde glisemik parametrelerin yanı sıra metabolik sendromun bazı özelliklerini iyileştirdiği de gösterilmiştir. Orlistat genellikle iyi tolere edilir. Dolayısıyla orlistat, tip 2 diyabeti olan veya olmayan obez hastaların tedavisinde bir seçenektir ve aynı zamanda metabolik sendromu, ilişkili komorbiditeleri veya eşlik eden bozuklukları olan obez hastaların tedavisinde de rolü vardır. Orlistat mide ve pankreas lipazlarının geri dönüşümlü bir inhibitörüdür; Etki mekanizması, onaylanmış dozajda diyetteki yağ emiliminin %30 oranında engellenmesiyle sonuçlanır. Genellikle obez yetişkinlerde ve ergenlerde yağ kütlesi kaybının yanı sıra hastalar vücut ağırlığını kaybettikçe düzenleyici

hormon leptin düzeylerinde azalmayla ilişkilidir. Vitamin seviyeleri orlistat kullanımından tutarlı bir şekilde etkilenmemektedir; en az bir çalışmada yalnızca β-karoten ile D ve E vitaminlerinin orlistat uygulamasıyla önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Obez ergen hastalarda mineral düzeyleri de etkilenmez (Henness ve Perry, 2006).

Orlistat, kardiyovasküler hastalığın patogenezinde yer alan veya rol oynayan faktörlerin iyileştirilmesinde etkilidir. Orlistat'ın emilimi hem sağlıklı yetişkin gönüllülerde hem de yetişkin obez hastalarda minimum düzeydedir. Orlistat kapsamlı bir şekilde metabolize edilmez; atılan orlistatın %83'ünün bozulmamış ilaç olduğu bulunmuştur. Hem kısa hem de uzun vadeli çalışmalarda orlistat birikimi minimum düzeydedir. Orlistat esas olarak dışkı yoluyla atılır. Orlistat minimum düzeyde emildiği için genel olarak olumlu bir ilaç etkileşim profiline sahiptir. Orlistat ile uygulamadan yalnızca siklosporin (siklosporin) ve amiodaronun farmakokinetiğinin etkilendiği gösterilmiştir. Orlistat alan ve şiddetli ishal yaşayan kadınlarda oral kontraseptiflerin biyoyararlanımı azalabilir (Henness ve Perry, 2006).

Orlistat, vücut ağırlığını azaltma konusunda rimonabant veya sibutramin kadar etkili olmasa da obezite tedavisinde güvenilir bir seçenek olarak öne çıkar. Amfetaminler, rimonabant ve sibutraminin obezite karşıtı ilaç ruhsatları yan etkileri nedeniyle geri çekilmiştir. Bu sebeple orlistat obezitenin tek uzun vadeli tedavisidir. Bu etkisi, özellikle kardiyovasküler olaylar üzerindeki olumlu etkileri ve diyabet kontrolü ile ilişkilendirilmiştir. Diyabetik bireylerde uygulanan obezite karşıtı tedaviler arasında, pazarlanan ilaçlardan exenatide ve liraglutide gibi glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) reseptör agonistleri bulunmaktadır. Bu ilaçlar, glisemik kontrolü artırmanın yanı sıra iştahı da bastırarak vücut ağırlığını azaltma özelliğine sahiptirler. Ayrıca, tesofensin, fentermin + topiramat, bupropion + naltrekson ve bupropion + zonisamid gibi diğer bazı ilaçlar da hali hazırda üzerinde çalışılmakta ve obezite tedavisinde potansiyel olarak etkili olabilecek alternatif seçenekler arasında değerlendirilmektedir. Ek olarak, obeziteye yönelik çeşitli ek bağırsak hormonu bazlı tedaviler, Faz II ve III klinik deneylerinde incelenmektedir. Bu bağlamda, özellikle ghrelin, peptid YY, pankreatik polipeptid, amilin ve oksintomodulin gibi hormonlara odaklanılmaktadır. Bu yeni ve gelişmekte olan tedavi seçenekleri, obezite yönetiminde gelecekte önemli bir rol oynayabilirler (Derosa ve Maffioli, 2012).

4.6.1.2 Fentermin/ Topiramat

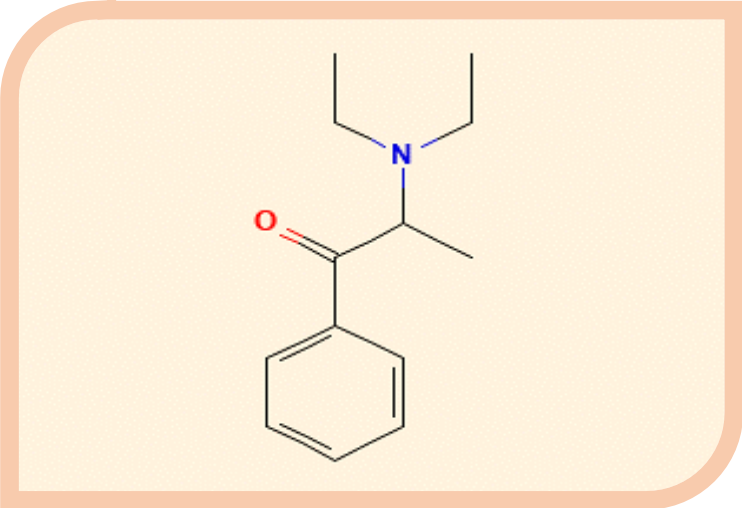


Şekil 7. Phentermine $C_{10}H_{15}N$ (PubChem CID: 4771)

Phentermine, 1959 yılında ABD FDA tarafından obezite tedavisinde kısa süreli (3 aya kadar) kullanım için onaylanan ve bugün de mevcut olan β-fenetilamin ailesinin merkezi etkili iştah bastırıcı ilaçlarından biridir. (Şekil 7) Özellikle monoterapi olarak kullanıldığında fenterminin uzun vadeli etkinliği veya güvenliği ile ilgili büyük randomize kontrollü çalışmalardan (RKÇ'ler) elde edilen çok az veri bulunmaktadır. β-fenetilamin ailesi ilaçları, obezitenin rutin tedavisinde sınırlı kullanıma sahiptir ve şu anda uzun süreli kullanım için onaylanmamıştır (Kang ve Park, 2012).

Fentermin/topiramat, diğer anti-obezite ajanlarıyla karşılaştırıldığında vücut ağırlığında en güçlü azalmayı gösterse de artan nöro-psikiyatrik yan etkiler sıkı farmakovijilans gerektirir. Topiramatın artan fetal toksisitesi (ağız yarıkları) üreme çağındaki kadınlarda kullanımını da sınırlandırmaktadır ve risk değerlendirmesi ve hafifletme stratejisi (REMS) gerektirmektedir (Singh ve Singh, 2020).

4.6.1.3 Dietilpropion

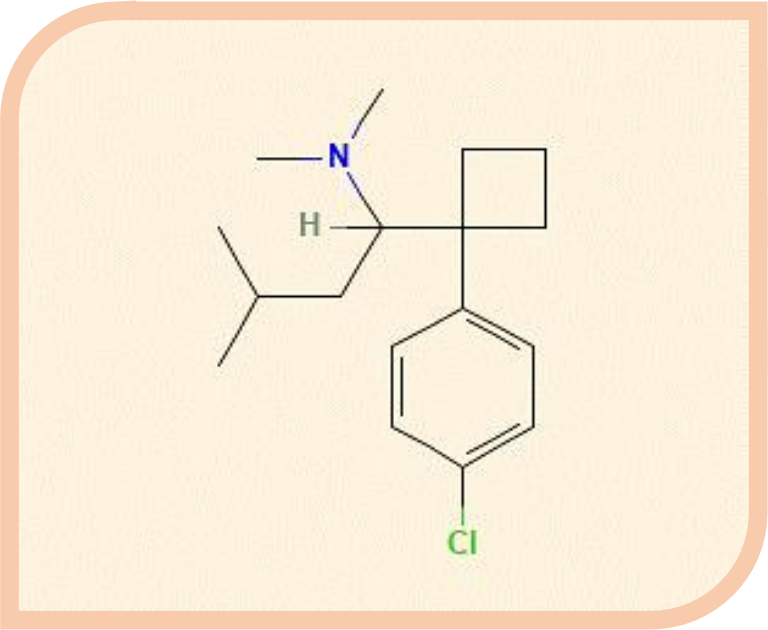


Şekil 8. Diethylpropion $C_{13}H_{19}NO$ (Pubchem CID: 7029)

Başka bir amfetamin benzeri analog olan dietilpropion, küçük sempatomimetik özelliklere sahip ve amfetaminden daha az uyarıcı etkiye sahip bir feniletilamin halkası bileşiğidir. (Şekil 8) Dietilpropion, 1959'dan bu yana obezite tedavisi için ABD FDA tarafından onaylanmış olmasına rağmen, dietilpropion, orta derecede kilo kaybı sağlamak için

endikasyon dışı kullanılmıştır ve az sayıda çalışma, dietilpropionun uzun süreli kullanımını değerlendirmiştir. Dietilpropionun yaygın yan etkileri arasında amfetaminlerin farmakolojik etkisine benzer şekilde uykusuzluk, ağız kuruluğu, baş dönmesi, baş ağrısı, kan basıncında hafif artışlar, çarpıntı ve döküntü yer almaktadır. Dietilpropion ve fentermin, ABD Uyuşturucuyla Mücadele Dairesi tarafından IV. program ilaçları olarak sınıflandırılmaktadır; bu, uyuşturucu kullanımı açısından çok düşük bir potansiyele sahip oldukları anlamına gelir (Kang ve Park, 2012).

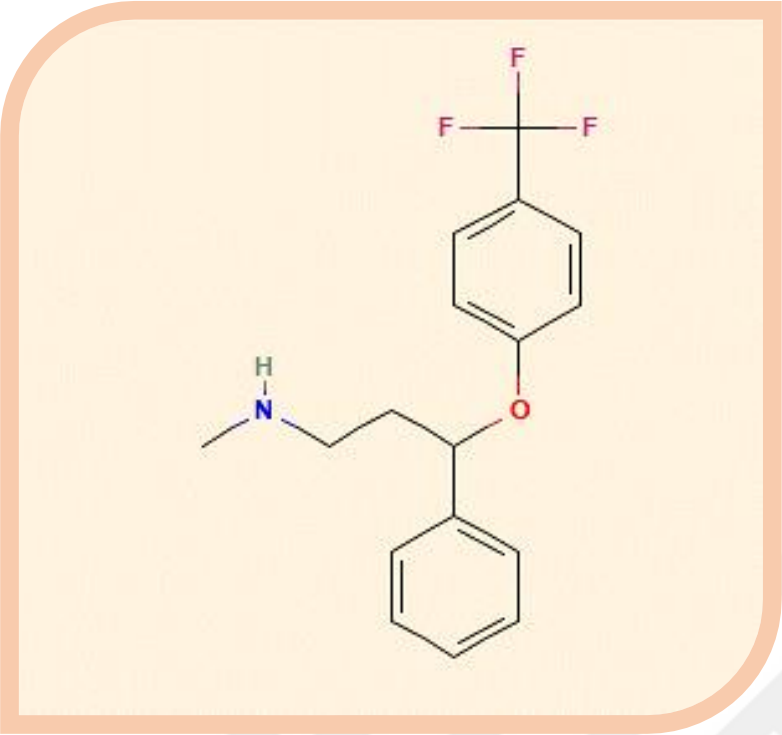
4.6.1.4 Sibutramin



Şekil 9. Sibutramine $C_{17}H_{26}CIN$ (PubChem CID: 5210)

Sibutramin, 1997 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (USFDA) tarafından onaylandıktan sonra geniş bir kullanım bulmuştur. (Şekil 9) Bu, serotonin ve norepinefrinin geri alımını engelleyen serotonerjik ve adrenerjik bir ilaçtır. Sibutramin, kendi yapısal formuyla karşılaştırıldığında daha stabil olan ve farmakolojik olarak daha uzun bir yarı ömre sahip olan iki aktif metabolite, N-desmetil ve N-bisdesmetil sibutramin olarak dönüşen bir yapıya sahiptir. Sibutramin, iştahı bastırma, doygunluk hissi uyandırma ve özellikle iki aktif metaboliti aracılığıyla termojenezi artırma özellikleri gösterir. En az 12 ay süresince sibutramin ile tedavi edilen obez bireyleri içeren meta-analizlerde, plaseboya kıyasla ortalama kilo kaybının 4,2 ila 4,45 kg arasında olduğu gözlemlenmiştir. Sibutraminin en sık karşılaşılan yan etkileri baş ağrısı, ağız kuruluğu, uykusuzluk ve kabızlıktır (Li ve Cheung, 2011; Kang ve Park, 2012).

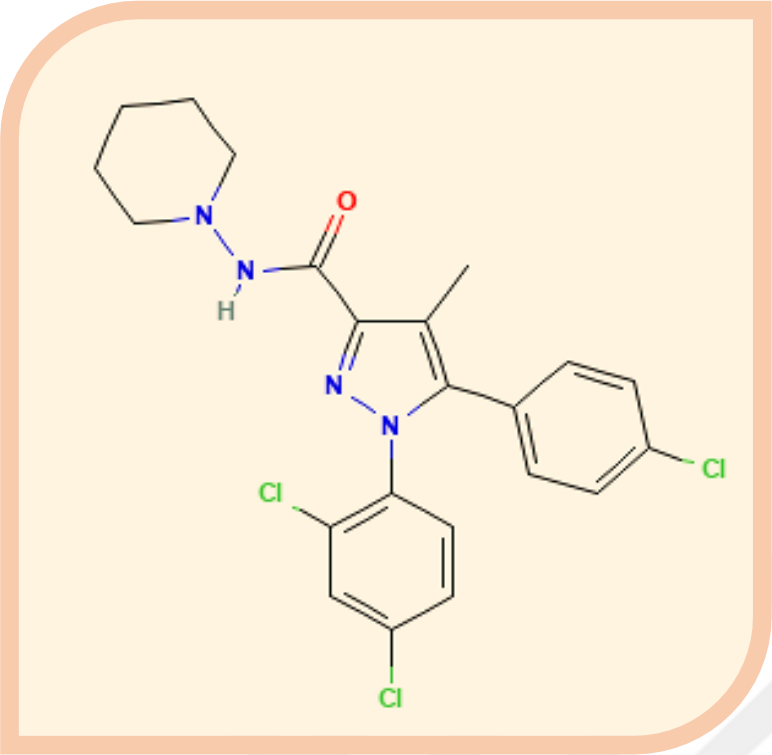
4.6.1.5 Fluoksetin



Şekil 10. Fluoxetine $C_{17}H_{18}F_3NO$ (PubChem CID: 3386)

Fluoksetin, selektif bir serotonin geri alım inhibitörü olarak bilinen ve depresyon tedavisinde onaylanmış bir ilaçtır. (Şekil 10) Pulmoner hipertansiyon veya kalp kapak hasarı ile ilişkili olmayan durumlarda, özellikle depresyonun tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Fluoksetin tedavisine dair gerçekleştirilen çeşitli kısa vadeli klinik araştırmalar, bu ilacın doza bağlı olarak vücut ağırlığında bir azalmaya sebep olduğunu belirtmektedir. Bu araştırmalar, fluoksetin kullanımına bağlı olarak 6 ayda 4,74 kg ve 12 ayda 3,15 kg'lik bir toplam kilo kaybı gözlemlenmiştir. Ancak, fluoksetinin obezite tedavisi için resmi bir onay almadığı belirtilmelidir. Bu bağlamda, fluoksetin ile ilgili obezite tedavisine yönelik daha fazla araştırma ve değerlendirme yapılması gerekmektedir (Nisoli ve Carruba, 2000).

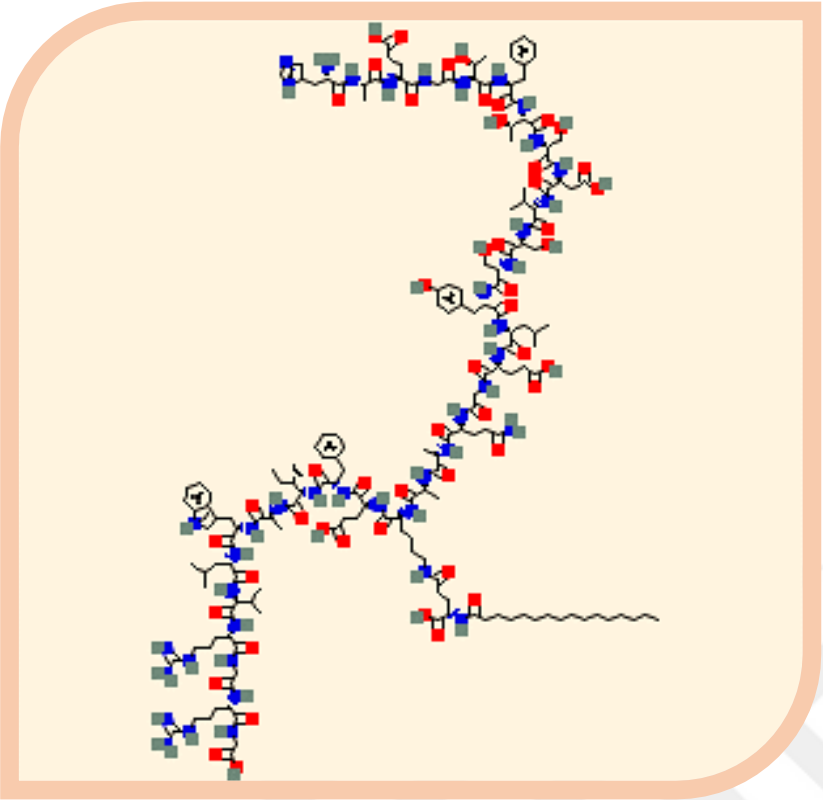
4.6.1.6 Rimonabant



Şekil 11. Rimonabant $C_{22}H_{21}Cl_3N_4O$ (PubChem CID: 104850)

Endokannabinoid sistemin, gıda alımının, enerji dengesinin yanı sıra lipid ve glukoz metabolizmasının kontrolünde önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir. Endokannabinoidler, kanabinoid tip 1 (CB1) reseptörü ve kanabinoid tip 2 (CB2) reseptörü olmak üzere iki tip G proteinine bağlı kannabinoid reseptörünü aktive edebilen endojen ligandlar olarak görev yapar. (Şekil 11) CB1 reseptörü merkezi sinir sisteminde ve yağ dokusu, gastrointestinal sistem, karaciğer ve kas gibi periferik dokularda eksprese edilir ve bunların tümü lipit ve glukoz metabolizmasında rol oynar. CB2 reseptörü bağışıklık ve hematopoietik hücrelerde bulunur. Önceki çalışmalar, endokannabinoid sisteminin obezitede aşırı aktif olduğunu göstermiş olup, yüksek endokannabinoid tonu eğer baskılanırsa kilo kaybının indüklenebileceğini ve metabolik profillerin iyileşebileceğini öne sürmektedir. Beyindeki ve periferdeki CB1 reseptörünü seçici olarak antagonize eden ilk ilaç olan Rimonabant, obezite ve ilişkili risk faktörleriyle mücadele etmeyi amaçlamaktaydı. Rimonabant kullanımının anksiyete, depresyon ve intihar düşüncesi gibi psikiyatrik yan etkilerle ilişkili olduğu tespit edildikten sonra, Ekim 2008'de, kapsamlı klinik araştırma verilerine rağmen, Avrupa İlaç Ajansı (EMEA) tarafından rimonabant'ın kullanımının durdurulması önerilmiştir. Ancak, bu öneriye rağmen, Rimonabant kullanımına izin verme kararı Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (USFDA) tarafından reddedilmiştir (Li ve Cheung, 2011).

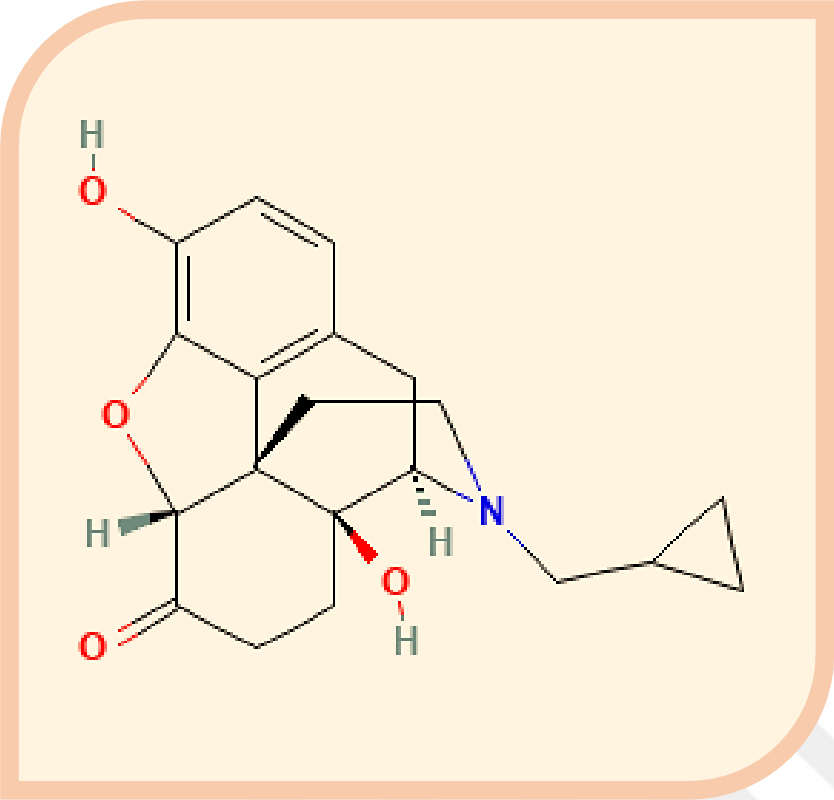
4.6.1.7 Liraglutid



Şekil 12. Liraglutide $C_{172}H_{265}N_{43}O_{51}$ (PubChem CID: 16134956)

Liraglutid, tip 2 diyabet tedavisinde başarıyla kullanılan bir glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistidir. (Şekil 12) Kilo kaybının, liraglutid tedavisinin ek bir faydası olarak belirgin bir şekilde tanımlanmış olması, üreticiyi özellikle obezite tedavisi için daha yüksek dozlu bir formülasyon geliştirmeye yöneltmiştir. Aralık 2014'te ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanan Liraglutide 3 mg/gün, bu endikasyon için kullanılmaktadır. Liraglutid, endojen insan GLP-1'e %97 yapısal homolojiye sahip bir glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistidir. Doğal GLP-1, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) tarafından hızla parçalanır, bu nedenle kısa bir eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. Liraglutid, DPP-4 tarafından metabolik parçalanmaya karşı stabildir ve yarı ömrü 1-2 dakikadır. Subkutan uygulamadan 13 saat sonra, günde bir kez dozlamaya izin verilir. Liraglutid, pankreasta glikozla uyarılan insülin sekresyonunu arttırır ve uygunsuz şekilde yüksek glukagon seviyelerini azaltarak işlev görür. Ayrıca, hipotalamus üzerindeki merkezi etkileriyle mide boşalmasını geciktirir ve tokluğu artırır. GLP-1 reseptör agonistleri, insülin salınımını uyardığı ve glukoza bağımlı bir şekilde glukagon salgısını inhibe ettiği için hipoglisemi riski düşüktür. Bu, obezite tedavisine yönelik yeni bir endikasyonla ilgili önemli bir hususdur. Liraglutid ayrıca doza bağlı kilo kaybıyla da ilişkilidir. Liraglutidin kilo kaybı mekanizması muhtemelen beyin ve gastrointestinal sistem üzerindeki etkilerin bir kombinasyonudur. Merkezi olarak GLP-1 reseptörü, hipotalamus da dahil olmak üzere beynin iştahı düzenleyen birçok farklı bölgesinde bulunur. Periferik olarak, bağırsak içindeki L hücrelerinden salınan GLP-1, beyne sinyal gönderen vagal duyusal afferent sinirler yoluyla ve ayrıca mide üzerindeki doğrudan etkilerle tokluğa neden olan mide boşalmasını geciktirerek gıda alımını azaltabilir (Nuffer ve Trıjillo, 2015).

4.6.1.8 Naltrekson/ Bupropion



Şekil 13. Naltrexone $C_{20}H_{23}NO_4$ (PubChem CID: 5360515)

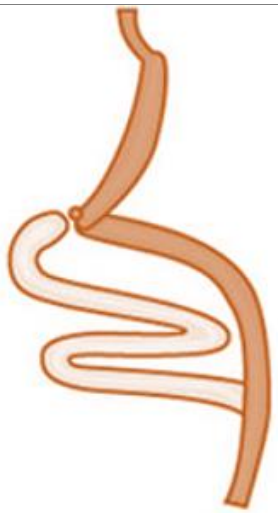
Naltrekson/ bupropion kombinasyonunun, sistolik kan basıncını (SBP) ve kalp atış hızını (HR) artırdığı bilinmektedir. Ancak, Naltrekson/ bupropion'un kardiyovasküler sonuçları değerlendiren çalışmaların (CVOT) güvenliği hala belirsizdir. (Şekil 13) Zira CVOT 'ları inceleyen LIGHT çalışmasının körlemesi, sponsorlar tarafından zamanından önce sona erdirilmiştir. Tip 2 diyabetli ve yüksek kardiyovasküler (KV) riski olan hastaları içeren LEADER çalışmasında, liraglutid 1,8 mg, kardiyovasküler sonuçlarda KV ölümlerinde anlamlı bir azalma da dahil olmak üzere anlamlı bir azalma göstermiştir (Singh ve Singh, 2020).

4.6.2 Bariatrik Cerrahi

Bariatrik cerrahi, obezite tedavisinde kullanılan diğer bir yöntemdir. Bu invaziv yöntem, obeziteye bağlı komorbiditelerin tedavisinde etkili olabilir (Mingrone ve ark, 2015). Cerrahi müdahaleler, mide hacminin azaltılması veya bağırsak anatomisinin değiştirilmesi yoluyla kilo kaybını teşvik etmektedir. Ancak, bu yöntemlerin riskleri ve avantajları dikkate alınmalı ve her bir hastanın uygunluğu değerlendirilmelidir.

Mingrone ve arkadaşları (2015) tarafından yapılan bir araştırma, bariatrik cerrahinin obezite ve tip 2 diyabetin yönetiminde ilaç tedavisine kıyasla daha etkili bir seçenek olduğunu göstermiştir. Bu çalışma, tip 2 diyabetli bireylerde obezite tedavisinde cerrahi müdahalenin önemini vurgulamaktadır.

Tablo 8. Bariatrik Cerrahi Yöntemleri

			
Ayarlanabilir Mide Bandı (AGB)	**Roux-en-Y Gastrik Bypass (RYGB)**	**Dikey Tüp Mide Ameliyatı (VSG)**	**Duodenal Switch ile Biliopankreatik Diversiyon (BPD-DS)**
Mideye ayarlanabilir bir bant yerleştirilir ve mide boşalma hızı balon aracılığıyla ayarlanabilir.	Mide kesilerek küçük bir mide poşu oluşturulur. Yutulan besinler mide gövdesinden, duodenumdan ve proksimal jejunumdan uzaklaştırılır. Enerji içeren besinlerin malabsorbsiyonu minimum düzeydedir. Kalsiyum, demir, B12 vitamini ve diğer mikro besinlerin malabsorbsiyonu meydana gelebilir.	Mide gövdesinin yaklaşık %80'i rezeke edilir ve boru şeklinde bir mide oluşturulur. Gastrointestinal-ince bağırsak anastomozuna gerek yoktur. Besin alımında kısıtlama oluşur, ancak mide boşalması hızlanır.	Tüp mide ameliyatı yapılır ve daha sonra proksimal duodenum ile bypass edilmiş bağırsak arasında anastomoz gerçekleştirilir. Besinlerin bir dereceye kadar malabsorbsiyonu sağlanır. Nadiren uygulanır çünkü kısa ve uzun vadeli komplikasyonlar sık görülür.

**Tablolaştırılmış ve türkçeleştirilmiştir. (Wolfe ve ark, 2016)*

Bu prosedürlerin her biri, kilo kaybını sağlama ve obezite ile ilişkili komorbiditeleri azaltma amacını taşımaktadır. Ancak, her birinin avantajları, dezavantajları ve riskleri vardır. (Tablo 8) Hastaların durumlarına, sağlık geçmişlerine ve yaşam tarzlarına bağlı olarak, uygun tedavi seçenekleri belirlenir (Wolfe ve ark, 2016).

4.6.3 Yaşam Tarzı Müdahaleleri

Yaşam tarzı müdahaleleri, obezite tedavisinin temel bir bileşenidir. Jensen ve arkadaşları (2014) tarafından yapılan araştırmalar, beslenme danışmanlığı, fiziksel aktivite programları ve davranış değişikliği stratejilerinin, obezite yönetiminde etkili olabilecek yaklaşımlar olduğunu göstermektedir. Sağlıklı beslenme alışkanlıklarının benimsenmesi ve düzenli fiziksel aktivitenin yapılması, kilo verme ve kilo yönetimi açısından temel bir öneme sahiptir. Ayrıca, psikososyal destek ve motivasyonun da obezite tedavisinin başarılı bir şekilde ilerlemesi için önemli bir rol oynadığı bilinmektedir.

Obezite, dünya genelinde alarm verici bir halk sağlığı sorunu olarak kendini göstermektedir. 1975 yılından bu yana obezite oranları neredeyse üç katına çıkarak, 2016 yılında 18 yaş ve üzerindeki 1,9 milyardan fazla yetişkinin aşırı kilolu olduğu, bunlardan 650 milyondan fazlasının ise obez olduğu kaydedilmiştir. 2016 verilerine göre, 18 yaş ve üzeri yetişkinlerin %39'u fazla kilolu, %13'ü ise obezdi. Bu durum, dünya nüfusunun büyük bir kısmının obeziteyle mücadele ettiği ülkelerde yaşadığını ortaya koymaktadır. Obezite ve aşırı kilonun tanımı, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından enerji dengesizliği olarak belirlenmiştir. Tüketilen kalori ile harcanan kalori arasındaki dengesizlik, yağ ve şeker içeriği yüksek, enerji yoğun gıdaların artan tüketimi ve fiziksel aktivitenin azalması gibi faktörlerle ilişkilendirilmektedir. 2016 itibariyle 5 yaşın altındaki 39 milyon çocuğun fazla kilolu veya obez olduğu belirtilirken, 5-19 yaş arası çocuk ve ergenlerde 340 milyondan fazla kişinin aşırı kilolu veya obez olduğu kaydedilmiştir. Obezite, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kas-iskelet sistemi bozuklukları ve birçok kanser türü gibi bulaşıcı olmayan hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Çocuklukta obezitenin yetişkinlikte obezite, erken ölüm ve sakatlık riskini artırmasıyla birlikte, çocuklarda nefes alma zorlukları, artan kırık riski, hipertansiyon ve psikolojik etkiler gibi sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Bu küresel sağlık sorununu ele almak adına bireysel ve toplumsal düzeyde önlemler alınmalıdır. Dünya genelinde obezite ve aşırı kilo oranlarını azaltmak için sağlıklı beslenmeyi teşvik eden ve fiziksel aktiviteyi artıran politikalar hayata geçirilmelidir. Toplumlar, işlenmiş gıdalardaki yağ, şeker ve tuz içeriğini azaltmak, sağlıklı gıdalara erişimi kolaylaştırmak ve fiziksel aktiviteyi teşvik etmek adına birlikte çalışmalıdır. Son olarak, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2030 Sürdürülebilir Kalkınma Gündemi, bulaşıcı olmayan hastalıkları azaltmayı ve obeziteyle mücadeleyi hedeflemektedir. Bu bağlamda, toplumların obezite ile mücadelede daha etkin politikalar uygulaması ve bireylerin sağlıklı yaşam tarzlarına daha kolay erişebilmeleri adına desteklenmeleri kritik öneme sahiptir (WHO, 2016).

Beslenme uzmanları, sağlığımıza olan etkilerini açıklamak için sıklıkla kullanılan bir atasözüne başvurarak ifade etmektedirler: "Bugün ne yersen; yarının hayatını belirler." Beslenme alışkanlıkları, sadece obezite üzerinde değil, genel sağlık durumu üzerinde de önemli bir belirleyici faktördür. Bilimsel verilere dayanarak, şekerlemeler, şekerler, alkolsüz içecekler, yağlar ve alkol gibi enerji yoğunluğu yüksek gıdaların tüketilmesinin obezite ve kronik hastalıklarla yüksek oranda ilişkilendirildiği belirtilmektedir. Farklı bilim insanları, beslenme alışkanlığı kültürünün, hamur işi yiyeceklerin tüketilmesinin, aşırı işlenmiş gıdaların (rafine karbonhidrat) tüketilmesinin, aşırı alkol tüketiminin ve monoton beslenmenin veya düşük kaliteli beslenmenin obezite oluşumunu artırdığına dair bulgulara vurgu yapmaktadır. Ayrıca, kahvaltı ve meyve tüketiminin obezite oluşumunu azalttığı, akşam atıştırmalıklarının ise obeziteyi tetiklediği belirtilmektedir. Okul gıda ortamı ve genel gıda ortamının, özellikle okul çağındaki çocukları obeziteye maruz bıraktığına dikkat çekilmektedir. Düzensiz fiziksel egzersiz veya fiziksel hareketsizlik, televizyon izleme veya uzun süre ekran başında kalma, kısa uyku süresi veya vardiya çalışma, stres, obezojenik çevre (kentleşme ve sanayileşme), sigara içme ve sık sık taksi kullanma gibi faktörlerin aşırı kilo/obezite için belirleyici olduğunu gösteren birçok literatür çalışması mevcuttur. Elektronik ekranları uzun süre izlemenin, basit gözlem sırasında beyin glikozunu kullanmaması nedeniyle obezite gelişimini artırabileceği ifade edilmektedir. Stresin obezitenin gelişimi ile ilişkisi konusunda farklı bilimsel bakış açıları bulunsada, çoğu bilim insanı hormonal varyasyonun bir etken olabileceği sonucuna varmaktadır. Özellikle stres sırasında kortizol seviyelerinin yükselmesi, iştahın artması ve karın yağının aşırı üretilmesine neden olarak obeziteyi tetikleyebilir (Endalifer ve Diress, 2020).

Davranış değişikliği, birçok kişi için etkili bir çözüm olabilirken, diğerleri için sorun, davranışsal değil biyokimyasal temellere dayanabilir. Obezitenin genetik faktörleri ve leptin ile beynin beslenme merkezlerine sinyal gönderen diğer moleküller arasındaki biyokimyasal ilişkileri incelemek, kilo verme çabalarında başarısız olan bireylere daha fazla yardım sağlama potansiyeline sahiptir. Geçmişte, kilo verme arzusu, hırslı diyet uygulayanları, kilolu kalmaktan ziyade ciddi tıbbi tehlikelere sürükleyebilmiştir. Özellikle 1970'lerde, genç kadınlar arasında kalp nedenli ölümlere yol açan yüksek protein içeren moda diyetler, büyük ölçüde hayvan kollajeninden elde edilmiş sıvılarla popülerlik kazanmış, ancak piyasadan çekilmek zorunda kalmıştır. Neyse ki, bu tür riskli yöntemlere alternatifler bulunmaktadır ve hala mevcuttur. Dengeli beslenme, çeşitli yiyecek seçenekleri, makul egzersiz ve bilinçli seçimler, sağlıklı kilo yönetimine yardımcı olabilir. Bununla birlikte, bilim dünyasında son dönemdeki heyecan verici gelişmelerden biri, kalori kısıtlamasının bazı organizmalarda yaşamın geç

dönemlerinde başlanmasına rağmen uzun ömürlülüğü teşvik edebileceğine dair laboratuvar sonuçlarıdır (Abelson ve Kennedy, 2004).

Obezite tedavisi, multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Farmakolojik tedaviler, bariatrik cerrahi ve yaşam tarzı müdahaleleri, obezite yönetiminde çeşitli seçenekler sunmaktadır. Ancak, her bireyin durumu farklı olduğundan, tedavi planı bireye özgü olarak belirlenmelidir. Bireyin ihtiyaçları ve özellikleri göz önünde bulundurularak, en uygun tedavi yöntemleri ve stratejiler belirlenmelidir. Ayrıca, obezitenin önlenmesi ve toplumda farkındalık oluşturulması da önemli adımlardır. Sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıklarının teşvik edilmesi ve bilinçlendirme çalışmalarının yapılması, obeziteyle mücadelede önemli bir rol oynamaktadır.

4.7 İlaç Keşiflerinde Tıbbi Bitkilerin Önemi

Obezite ve diyabetin tedavisi için mevcut birçok ticari ilaç olmasına rağmen, bunların çoğu geniş bir hasta kitlesi için uygun değildir ve olumsuz etkilere neden olabilir. Bu nedenle, obezite ve diyabet tedavisinde kullanılan tıbbi bitkiler ve bunların fitokimyasalları, sadece kan şekerini geçici olarak düşürmekle kalmayıp aynı zamanda yüksek tansiyonu ve kardiyovasküler hastalıkları önleyerek daha güvenli alternatifler geliştirmek amacıyla önemlidir. Bu bitkilerin kullanımı, antioksidan sistemi, insülin etkisini ve salgısını düzenleme potansiyeli ile dikkat çekmektedir. Bu nedenle, vücutta yağ birikimini ve kan şekeri düzeylerini düzenleyebilecek diyet bileşenlerinin belirlenmesi oldukça kritiktir. Flavonoidler veya biyoflavonoidler, sarı anlamına gelen Latince "flavus" kelimesinden türemiş olup, bitkilerde yaygın olarak bulunan en baskın polifenolik bileşiklerdir. Bu bileşikler, bitki ve mantarların sekonder metabolitleridir ve iki fenil halkası ile bir heterosiklik halka içeren 15 karbonlu bir iskelete sahiptirler. Doğal olarak oluşan 5000'den fazla flavonoid türü, çeşitli bitkilerde rapor edilmiştir; bu flavonoidler, kimyasal özelliklerinden kaynaklanan bir dizi faydalı etki gösterir. Yapılan çeşitli çalışmalar, doğal flavonoidlerin obezitede mücadelede potansiyel sağlık yararlarına işaret etmiştir (Kawser ve ark, 2016).

Bu alanda yapılan araştırmalar ve literatür taraması sonucunda, obezite tedavisinde enzim inhibisyonunun önemli bir strateji olduğunu gösteren bir dizi çalışma bulunmaktadır. Örneğin, Chanoine ve ark (2005) tarafından yapılan bir randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, alfa amilaz inhibitörü olan liraglutidin obezite tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada, liraglutidin kilo kaybını destekleyici bir etkisi olduğu ve obezite ile ilişkili komplikasyonları iyileştirebileceği sonucuna varılmıştır.

Benzer şekilde, Jensen ve arkadaşları (2014) tarafından yapılan bir çalışmada, alfa glukozidaz inhibitörü olan orlistatın obezite tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Araştırmada, orlistat kullanımının kilo kaybı ve vücut kompozisyonu üzerinde olumlu etkileri olduğu belirlenmiştir.

Literatürde, obezite tedavisinde farmakolojik yaklaşımların yanı sıra bitkisel kaynakların kullanımı da üzerinde çalışılan bir konudur. Özellikle bitki ekstratlarının, obeziteyle ilişkili enzimler üzerinde inhibe edici etkiler gösterebileceği önerilmektedir. Bu noktada, belirli bitki türlerinin aktif bileşenlerinin obezite tedavisinde potansiyel terapötik etkilere sahip olabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda, *Urtica dioica L. türü* bitkisinin obezite tedavisindeki potansiyelini araştırmayı hedeflemekteyiz. Bu çalışma, doğal kaynaklardan elde edilen bitki ekstratlarının obezite tedavisindeki kullanımının önemini vurgulamakta ve potansiyel terapötik ajanlar olarak değerlendirilmelerini sağlamaktadır. Ayrıca, bu tür bitki ekstratlarının obezite tedavisindeki etkilerinin moleküler düzeyde anlaşılması için in siliko yöntemler de kullanılmaktadır. Böylece bu çalışma, bitki bileşenlerinin obezite üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak ve gelecekteki tedavi stratejileri için temel oluşturmak amacıyla önemli bir adımdır.

4.8 Potansiyel Anti-Obezite Etkileri olan Flavonoid Türleri

Fenolik bileşikler insan beslenmesinde en çok bulunan antioksidanlardır. Aromatik halkalardaki hidroksil grupları ile karakterize edilen önemli bir yapısal çeşitliliğe sahiptirler. Fenol halkalarının sayısına ve halkaları birbirine bağlayan yapısal elementlere göre bu bileşikler basit fenoller, fenolik asitler, flavonoidler, ksantonlar, stilbenler ve lignanlar olarak gruplandırılır ve sınıflandırılır. Her grup, bileşiklere antioksidan özellikler kazandıran yapısal spesifiklikle ilişkili farklı etki mekanizmalarına sahiptir. Esas olarak oksijen, nitrojen ve klorun reaktif türlerini temizlemede görev alırlar veya ayrıca metal iyonlarını şelatlayarak oksidatif sürecin hem başlangıç aşamasında hem de ilerlemesinde rol oynarlar. Fenolik bileşiklerin antioksidan aktivitesini değerlendirmek için kullanılan en yaygın in vitro yöntemler, tek elektron transfer reaksiyonuna veya tek hidrojen atomu transfer reaksiyonuna dayanan in vitro yöntemlerdir (Vuolo ve ark, 2019).

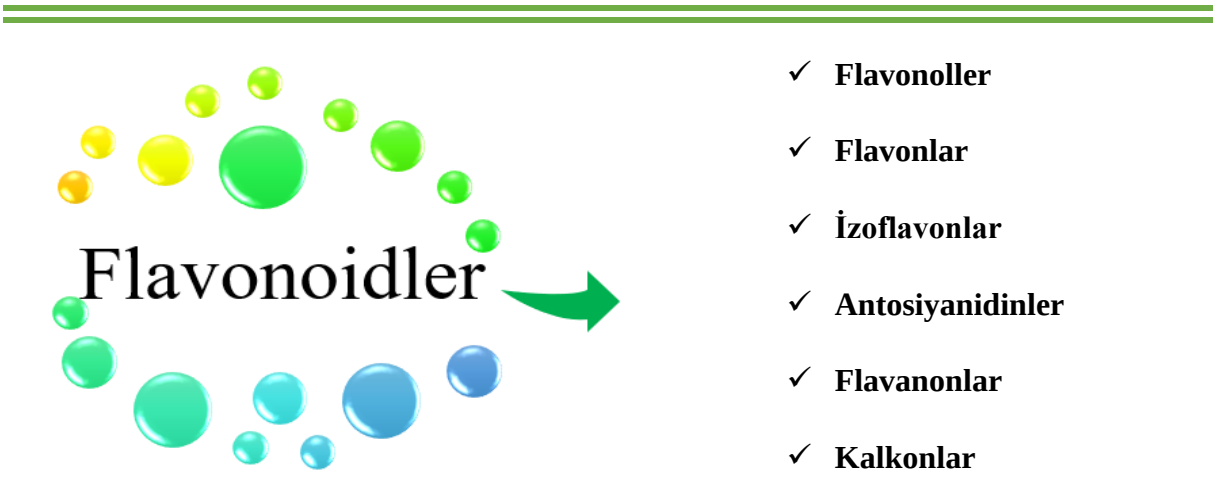
Flavonoidler sebzelerde, meyvelerde, tahıllarda ve çayda bol miktarda bulunan bir grup doğal polifenol maddesidir. Bitki sekonder metabolitleri olan flavonoidler, bitkilerdeki birçok biyolojik süreçte ve çevresel faktörlere verilen tepkilerde önemli rol oynar. Flavonoidler insan diyetlerinde yaygındır ve antioksidan etkilerinin yanı sıra hastalık riskini azaltan diğer biyoaktivitelere (örn. antimikrobiyal ve antiinflamatuar özellikler) sahiptirler. Flavonoid

biyoaktivitesi, C6-C3-C6 halkalarındaki yapısal ikame modellerine bağlıdır (Shen ve ark, 2022).

Doğal flavonoidler, hidrat sindirimi oranlarını ve lipitleri ve karbonhidratları etkileyen çeşitli hücresel sinyal yollarının insülin veya glukoz alımını düzenleyebildiklerinden, obezitenin yanı sıra metabolik bozuklukların tedavisinde de kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır; bu da antioksidan savunmayı arttırır ve inflamasyonu azaltır (Liu ve ark, 2023).

Flavonoidler, bitkilerde yaygın olarak bulunan ve birçok sağlık yararı ile ilişkilendirilen doğal bileşenlerdir. Bu bileşiklerin temel biyolojik aktivitesi, antioksidan özellikleridir. Antioksidan aktivite, hücrelerin reaktif oksijen türleri (ROS) tarafından neden olan hasarı önleme kapasitesini içerir. Flavonoidlerin antioksidan aktivitesi bir dizi mekanizma üzerinden gerçekleşir. Flavonoidler, ROS olarak bilinen reaktif oksijen türlerini temizleyerek antioksidan savunma sistemini güçlendirir. Bu, hücrelerin oksidatif stresten kaynaklanan zararları azaltmalarına yardımcı olur. Aynı zamanda flavonoidler, antioksidan enzimlerin aktivasyonunu destekleyerek hücrelerin kendi savunma mekanizmalarını güçlendirebilir. Örneğin, ksantin oksidaz (XO), siklooksijenaz (COX), lipoksijenaz ve fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) gibi enzimlerin inhibisyonu yoluyla serbest radikal üretimini kontrol altına alabilir. Flavonoidler ayrıca a-tokoferil radikallerini indirgeyerek antioksidan aktivitelerini sürdürebilirler. Bu, hücrelerdeki oksidatif stresin neden olduğu zararların önlenmesine yardımcı olur. Ayrıca, flavonoidlerin antioksidan özellikleri, ürik asit seviyelerini düzenleyebilir ve metal şelasyon aktivitesini artırabilir. Bu da hücrelerin oksidatif stresle mücadele etmelerine yardımcı olur (Williamson ve ark, 2022).

Flavonoid bileşikleri, bitkilerde genellikle çiçeklerde, yapraklarda ve tohumlarda bulunan ikincil metabolitlerdir. Bu bileşikler, bitkilerin biyolojik ve biyolojik olmayan çevresel faktörlere tepki vermesinde önemli bir rol oynarlar. Flavonoidler, bitkilerin çeşitli stres etkenlerine karşı adaptasyonunu destekleyerek bitki yaşamında çeşitli fonksiyonlara sahiptir. Flavonoidlerin en bilinen fonksiyonlarından biri, bitkilerin biyotik stres etkenlerine karşı korunmasıdır. Örneğin, çiçeklerin ve meyvelerin renklendirilmesinde rol oynayarak, bitkilerin böcekleri, bakterileri ve mantarları çekmesine yardımcı olurlar. Aynı zamanda bitkileri otçulların zararlı etkilerinden korumak için de kullanılırlar (Shen ve ark, 2022).



Şekil 14. Flavonoidlerin Sınıflandırılması

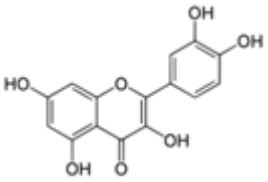
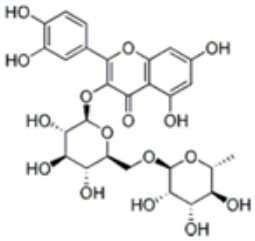
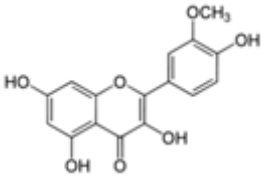
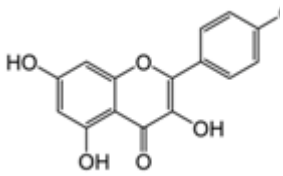
**Yazar tarafından oluşturulmuştur.*

Flavonoidler, yapısal farklılıklarına göre genellikle yedi ana sınıfa ayrılırlar: flavonoller, flavonlar, izoflavonlar, antosiyanidinler, flavanonlar ve kalkonlar (Şekil 14). Bu sınıflandırma, genellikle merkezi heterosiklanın oksidasyon derecesine dayanmaktadır. Yapıdaki merkezi halkanın oksidasyon durumu, flavonoidlerin temel sınıflarını belirlemede kilit bir faktördür. Ayrıca, bu bileşiklerin diğer iki halkadaki metil ve hidroksil gruplarının konumları, çeşitli flavonoid glikozit modifikasyonlarına, örneğin glikosilasyon ve asilasyon gibi, yol açabilir. Bu yapısal özellikler, flavonoidlerin biyolojik aktivitelerini ve işlevlerini belirleyerek, bitkilerde çeşitli biyolojik yanıtları düzenleme potansiyellerini etkileyebilir. Bu sınıflandırma sistemi, bitkilerde bulunan bu bileşiklerin çeşitliliğini ve işlevselliğini anlamak için temel bir çerçeve sunar (Shen ve ark, 2022).

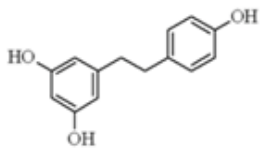
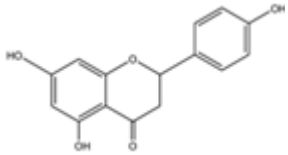
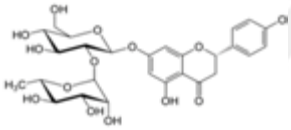
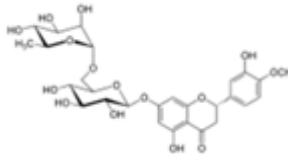
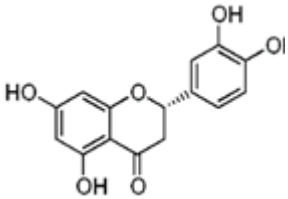
4.9 Potansiyel Anti-Obezite Etkileri olan Gıdalardan ya da Ekstraktlarından Elde Edilen Flavonoid Özleri

Flavonoid içeriği bakımından zengin olan belirli doğal gıdaların veya ekstraktların, çeşitli in vivo ve in vitro modellerde obezite ile doğrudan ilişkilendirildiğini gösteren bilimsel kanıtlar mevcuttur. Tablo 9'da Anti-Obezite ve Anti-Diyabetik Etkileri Gösteren Temsili Flavonoidler verilmiştir (Kawser ve ark, 2016).

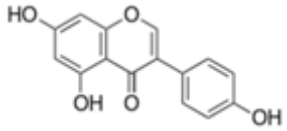
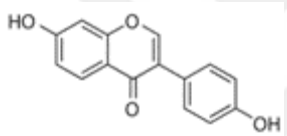
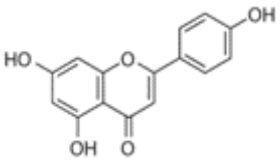
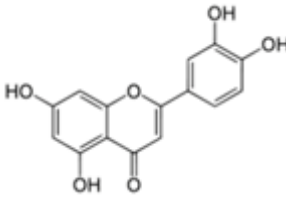
Tablo 9. Anti-Obezite ve Anti-Diyabetik Etkileri Gösteren Temsili Flavonoidler

Flavonoidlerin Adı	Yapılar	Bitki Kaynakları	*İn Vitro – İn Vivo* Modelinde Obezite ve Anti Diyabetik Etki	Obezite ve Diyabette Moleküler Mekanizma
Kuersetin		Elmalar, meyveler, kırmızı soğan, kiraz, brokoli, kişniş *vb*.	↑ 3T3-L1 preadipositlerde apoptoz	↓ PARP, ↑ AMPK, ↑ Kaspaz 3 ve 9
			↑ Sıçan adipositinde, C2C12 kas hücrelerinde glikoz alımı	↑ GLUT4
			↑ Glikoz alımı, ↓ 3T3-L1 preadipositlerde yağ birikimi	↓ PPARγ1
			↓ Hiperglisemi, ↑ STZ ile indüklenen diyabetik sıçanlarda insülin, *db* / *db* farelerde	↓ NF-κB, ↓ Kaspaz 3, ↓ MDA seviyeleri, ↑ SOD ve CAT
Rutin		Karabuğday, portakal, üzüm, limon, limon, şeftali ve meyveler	↓ Kan lipitleri, ↓ DIO fareleri ve sıçanlarında yağlı karaciğer	↓ PPAR ve ↓ C/EBP, ↓ TNF-α, ↓ IL-6
			↑ Sıçan soleus kasında glikoz alımı	↑ PI3K, ↑ MAPK
İzorhamnetin		Ginkgo biloba L., *Hippophae rhamnoides* L. ve *Oenanthe javanica* (Blume)	↓ STZ ile indüklenen diyabetik sıçanda hiperglisemi ve oksidatif stres, 3 T3-L1 hücresinde adipogenezin inhibisyonu	↓ PPARγ, ↓ C/EBPα
			↑ HFD'nin neden olduğu C57BL/6 farelerinde insülin salgılanması	↑ GLUT2, ↑ PPARγ
Kaempferol		Greyfurt, çay, turpgillerden sebzeler	↓ Hiperglisemi, ↑ Sıçan soleus kasında glukoz alımı	↓ Kaspaz 3
			↑ INS-1E hücrelerinde β hücresinin hayatta kalması	↑ GLUT4, ↑ AMPK
			↑ Diyabetik sıçanlarda ve HFD-obez farelerde antioksidan savunma ve vücut ağırlığı artışı	↓ PPARγ, ↓ SREBP-1c, ↓ TNF-α, ↓ IL-6

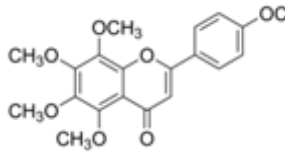
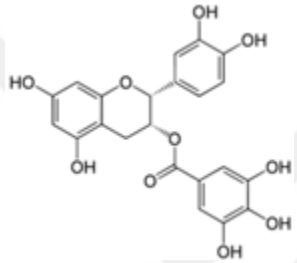
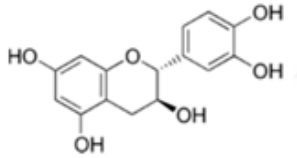
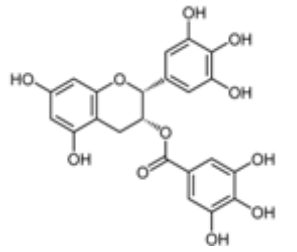
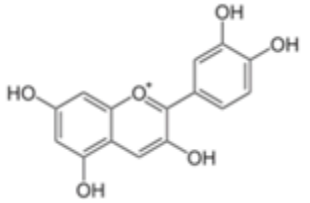
Tablo 9. (Devamı) Anti-Obezite ve Anti-Diyabetik Etkileri Gösteren Temsili Flavonoidler

Flavonoidlerin Adı	Yapılar	Bitki Kaynakları	*İn Vitro – İn Vivo* Modelinde Obezite ve Anti Diyabetik Etki	Obezite ve Diyabette Moleküler Mekanizma
Resveratrol		Kırmızı üzüm, kırmızı şarap, yer fıstığı ve yer fıstığı	↑ Glikoz alımı	↑ GLUT4
			↓ Lipid birikimi 3T3-L1	↓ PPARγ
			↑ Adipositlerdeki lipolitik aktivite	↑ cAMP
Naringenin		Spreng, Greyfurt, portakal ve domates	↓ Kan lipitleri, ↓ Hiperkolesterolemik sıçanlarda yağlı karaciğer	↓ HMG-CoA, ↓ ACAT
			↓ 3T3-L1 adipositlerinde glikoz alımı	↓ PI3K, ↓ AKT
			↓ STZ ile indüklenen sıçanda hiperglisemi	↑ Antioksidan enzim (SOD)
Naringin		Narenciye ve Greyfurt	↓ Hiperglisemi, ↑ Plazma insülini, ↑ STZ kaynaklı diyabetik farelerde ve *db* / *db* farelerde Leptin	↑ GLUT4, ↑ PPARγ
			↓ Kan lipitleri, ↓ *db* / *db* Farelerde yağlı karaciğer	↓ HMG-CoA, ↓ ACAT
Hesperidin		Limon ve portakal	↓ Kan şekeri seviyesi, ↓ STZ ile indüklenen tip 1 diyabetik sıçanlarda kan lipitleri	↑ Glukokinaz
			↓ Oksidatif stres, apoptoz	↑ GLUT4, ↓ HMG-CoA, ↓ ACAT
Eriodiktyol		Limon meyveleri	↓ Farklılaşmış 3 T3-L1 adipositlerde adiposit spesifik yağ asidi bağlayıcı protein	↑ PPARγ
			↑ Glukoz alımı, ↑ HepG2 hücrelerinde insülin direnci	↑ AKT
			↓ Diyabetle ilişkili lipit peroksidasyonu	↓ TNFa, ↓ ICAM-1, ↓ VEGF

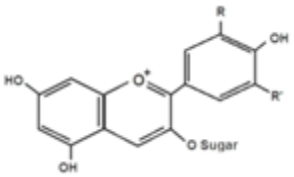
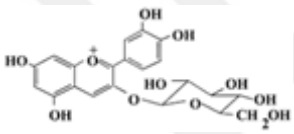
Tablo 9. (Devamı) Anti-Obezite ve Anti-Diyabetik Etkileri Gösteren Temsili Flavonoidler

Flavonoidlerin Adı	**Yapılar**	**Bitki Kaynakları**	***İn Vitro – İn Vivo* Modelinde Obezite ve Anti Diyabetik Etki**	**Obezite ve Diyabette Moleküler Mekanizma**
Genistein		Soya yiyecekleri	↓ Sprague-Dawley sıçanlarında plazma trigliseridleri	↑ GLUT4
			↑ HG'nin indüklediği diyabetik farelerde insülin pozitif β hücresi	↑ cAMP sinyali, ↑ PKA aktivasyonu
			↓ Kan şekeri, ↓ STZ ile indüklenen diyabetik farelerde Kan HbA1c, ↓ Adiposit farklılaşması	↓ TNF-α, ↓ TGFβ1, ↓ NF-κB, ↑ AMPK, ↑ ACC
Daidzein		Soya gıdaları ve fındık	↓ Kan şekeri, ↓ İdrar şekeri	↓TNF-α, ↓ TGFβ1, ↓ NF-κB
			↓ Sprague-Dawley sıçanlarında plazma trigliseridleri	↑ GLUT4, ↓ G6Paz, ↓ PEPCK
Apigenin		Tutku çiçeği ve papatya	↓ Hiperglisemi, ↓ STZ kaynaklı diyabetik sıçan ve farelerde oksidatif stres	↓ NF-κB, ↓ TNF-α, ↓ IL-1β
			↑ Glikoz alımı, ↑ Alloksanla indüklenen diyabetik farelerde ve INS-1E hücrelerinde insülin salgılanması, ↓ Lipid birikimi, ↓ HepG2 hepatositlerinde hiperglisemi	↓ G6Pase, ↑ GLUT4, ↑ AMPK, ↓ MCP-1, ↑ AMPK, ↑ ACC
Luteolin		Kereviz, maydanoz, brokoli, soğan yaprakları, havuç, biber, lahana, elma kabukları ve kasımpatı çiçekleri	↑ 3T3-L1 hepatositinde insülin salgılanması	↑ GLUT4, ↑ Leptin
			↑ Ürik asitte insülin salgılanması pankreasın β hücrelerine zarar verir	↓ MAFA, ↓ NF-κB, ↓ CREB-B

Tablo 9. (Devamı) Anti-Obezite ve Anti-Diyabetik Etkileri Gösteren Temsili Flavonoidler

Flavonoidlerin Adı	**Yapılar**	**Bitki Kaynakları**	***İn Vitro – İn Vivo* Modelinde Obezite ve Anti Diyabetik Etki**	**Obezite ve Diyabette Moleküler Mekanizma**
Mandaretin		Narenciye kabukları, mandalina	↑ İnsülin salgılanması, ↑ Glikojen, ↓ HFD kaynaklı obez farelerde toplam kolesterol	↓ TNF-α, ↓ IL-6, ↓ IL-1β
			↓ Plazma glukoz düzeyi, ↓ Diyabetik sıçanlarda Plazma HbA1c	↑ AMPK
Epikateşin Gallat		Çay, üzüm ve bazı baklagil bitkilerinin tohumları	↓ HepG2 hücrelerinde hepatik lipit birikimi	↓ Yağ asidi sentazı, ↓ ACC1
(-)-Kateşin		Çay, üzüm ve bazı baklagil bitkilerinin tohumları	↓ İnsüline bağımlı glikoz alımı, ↑ Adiponektin proteini	↓ KLF7, ↓ PPARγ, ↓ C/EBPα
(-)-Epigallo kateşin galat		Çay, üzüm ve bazı baklagil bitkilerinin tohumları	↑ İnsülin salgılanması, insülin üreten β hücrelerini korur	↑ FOXO1, ↑ PDX-1, ↑ IRS2, ↑ AKT, ↑ NeuroD, ↑ MAFA
Siyanidin		Mor mısır rengine sahip bitkiler (PCC)	↓ Beyaz ve kahverengi yağ dokusu ağırlıkları, ↓ Hiperglisemi	↓ TNF-α, ↓ SREBP-1

Tablo 9. (Devamı) Anti-Obezite ve Anti-Diyabetik Etkileri Gösteren Temsili Flavonoidler

Flavonoidlerin Adı	Yapılar	Bitki Kaynakları	*İn Vitro – İn Vivo* Modelinde Obezite ve Anti Diyabetik Etki	Obezite ve Diyabette Moleküler Mekanizma
Antosiyaninler		Siyah soya fasulyesi tohumu yaban mersini	↓ Hiperglisemi, ↑ İnsülin duyarlılığı, ↑ T2DM farelerinde GLUT4 (WAT ve kas)	↑ AMPK, ↓ PEPCK, ↓ G6Pase, ↓ ACC1, ↓ PPARα, ↑ Asil-CoA oksidaz, ↑ CPT-1A, ↓ RBP4
Siyanidin-3-glukozit		Defne meyvesi	Hepatositleri ↓ HG'nin uyardığı hasarı koruyun	↑ AKT, ↓ JNK, ↓ TNF-α, ↓ IL-6, ↓ MCP-1
			↑ Oksidatif strese bağlı pankreas β hasarında insülin sekresyonu	↑ GLUT4, ↑ LPL, ↑ FAS, ↑ AMPK

**(↓) Azalır, (↑) Artar. Tablo türkçeleştirilmiştir. (Kawser ve ark, 2016)*

4.10 Tez Çalışmasında Araştırılan Bitki ve Antiobezite Çalışmaları

4.10.1 Urtica dioica L. Türü Bitkisi

Obezite tedavisinde farmakolojik yaklaşımların yanı sıra bitkisel kaynakların kullanımı da literatürde üzerinde çalışılan bir konudur. Özellikle bitki ekstratlarının, obeziteyle ilişkili enzimler üzerinde inhibe edici etkiler gösterebileceği önerilmektedir (Jensen ve ark, 2014). Bu bağlamda, *Urtica dioica L. türü* bitkisinin obezite tedavisindeki potansiyelini araştırmayı hedefleyen bir çalışma planladık. Bu çalışma, doğal kaynaklardan elde edilen bitki ekstratlarının obezite tedavisindeki kullanımının önemini vurgulamakta ve potansiyel terapötik ajanlar olarak değerlendirilmelerini sağlamaktadır.

Urtica dioica L. Urticaceae familyasına ait olup, genellikle 'ısırgan otu' olarak bilinen çok yıllık bir bitkidir. Bu bitki birçok Güney Asya ülkesinde, Hindistan yarımadasında bulunmakta ve dünyada uzun süredir şifalı bitki olarak bilinmektedir. *Urtica dioica L. türü*, geleneksel tıp uygulayıcıları tarafından nefrit, hematüri, sarılık, menoraji, artrit ve romatizma gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Fitokimyasal çalışmalar fitosteroller, saponinler, flavanoidler, tanenler, proteinler ve amino asitler gibi birçok değerli kimyasal bileşiğin varlığını ortaya çıkarmıştır. Bitki aynı zamanda gıda, lif, boya, gübre ve kozmetik olarak da kullanılmaktadır. *Urtica dioica L. türü* bitkisinin antibakteriyel, antioksidan, analjezik, antiinflamatuar, antiviral, immünomodülatör, hepatoprotektif, antikolit ve antikanser etkileri gibi çeşitli farmakolojik aktivitelere sahip olduğu rapor edilmiştir (Joshi ve ark, 2014).

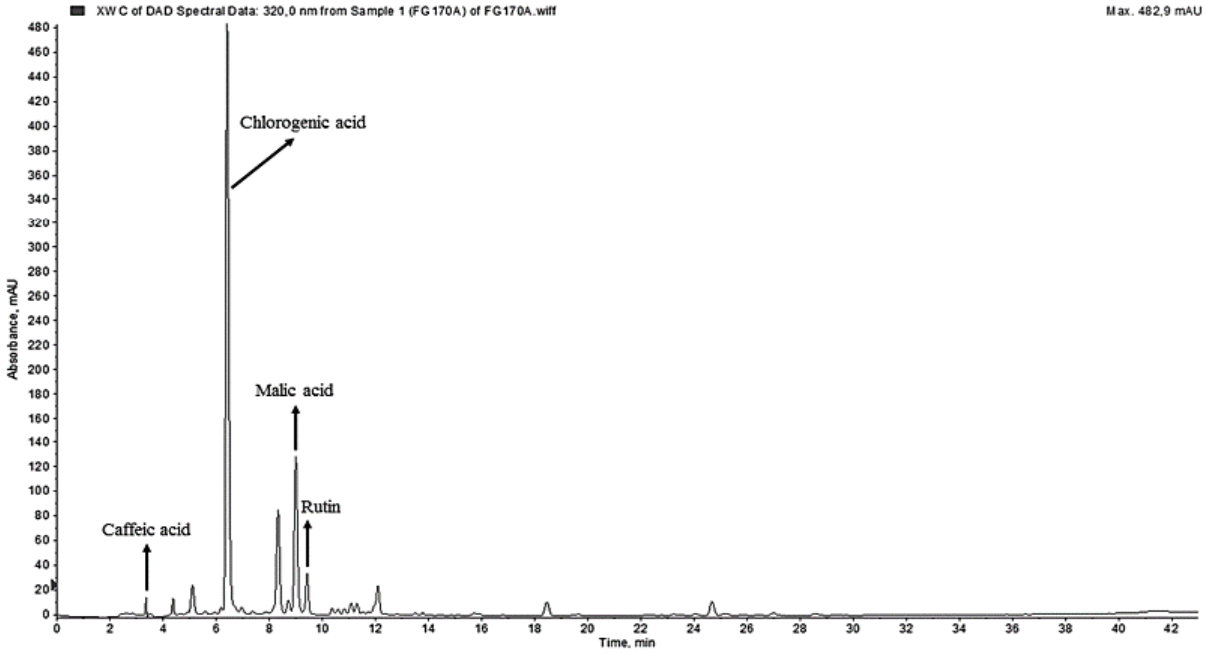
Isırgan otu veya ısırgan otu veya Keşmir dilinde "Soii" olarak bilinen *Urtica dioica L.* (Urticaceae) bitkisinin tamamı halk hekimliğinde alerjileri, böbrek taşlarını, yanıkları, anemiyi, döküntüleri, iç kanamayı, diyabeti vb. tedavi etmek için kullanılır (Dar ve ark, 2013).

Obezitenin neden olduğu insülin direnci, tip 2 diyabetin (T2DM) önemli bir patofizyolojik özelliğidir. İnsülin direnci için pazarlanan bazı geleneksel ilaçların sıkıntılı yan etkileri olduğundan, bitkilerden elde edilen doğal tamamlayıcı ve alternatif tedavilere olan ilgi giderek artmaktadır. Reçetesiz bitkisel ajanların kullanımı çok sayıda hasta tarafından yaygın olarak uygulanmaktadır. Bitkiler geleneksel olarak birçok endikasyona yönelik zengin bir tıbbi bileşik kaynağı olmuştur. Bir dizi bitki, insülin direnci ve hiperglisemi tedavisinde umut vaat ediyor. Bunlar arasında, kan şekerini düşürücü etkisi tarihsel olarak not edilen ve son hayvan çalışmaları ve in-vitro çalışmalarla desteklenen *Urtica dioica L. (UDE)* veya ısırgan otu (Urticaceae familyası) ekstresi bulunmaktadır (Obanda ve ark, 2016).

Bu alandaki araştırmalar ve literatür taraması sonucunda, obezite tedavisinde enzim inhibisyonunun önemli bir strateji olduğunu gösteren bir dizi çalışma bulunmaktadır. Chanoine ve ark (2005) tarafından gerçekleştirilen bir randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, alfa amilaz inhibitörü olan liraglutidin obezite tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışma, liraglutidin kilo kaybını destekleyici bir etkisi olduğunu ve obezite ile ilişkili komplikasyonları iyileştirebileceği sonucuna varılmıştır. Benzer şekilde, Jensen ve arkadaşları (2014) tarafından yapılan bir çalışmada, alfa glukozidaz inhibitörü olan orlistat'ın obezite tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Araştırmada, orlistat kullanımının kilo kaybı ve vücut kompozisyonu üzerinde olumlu etkileri olduğu belirlenmiştir.

Sevinç ve ekibinin (2023) yaptığı bir çalışmada, *Urtica dioica L. türü* bitkisinin etanol ekstresinde yer alan fenolik bileşiklerin LC-MS/MS karakterizasyonu yapılmıştır. Bu

karakterizasyon sonucunda, kafeik asit, klorojenik asit, malik asit ve bir flavonoid olan rutin olmak üzere üç fenolik asit tespit edilmiştir (Şekil 15). Ayrıca, ekstrakttaki ana bileşik olarak klorojenik asitin belirlendiği gözlemlenmiştir.



Şekil 15. *Urtica dioica L. türü*'nün Etanol Ekstraktının LC-MS/MS Kromatogramı

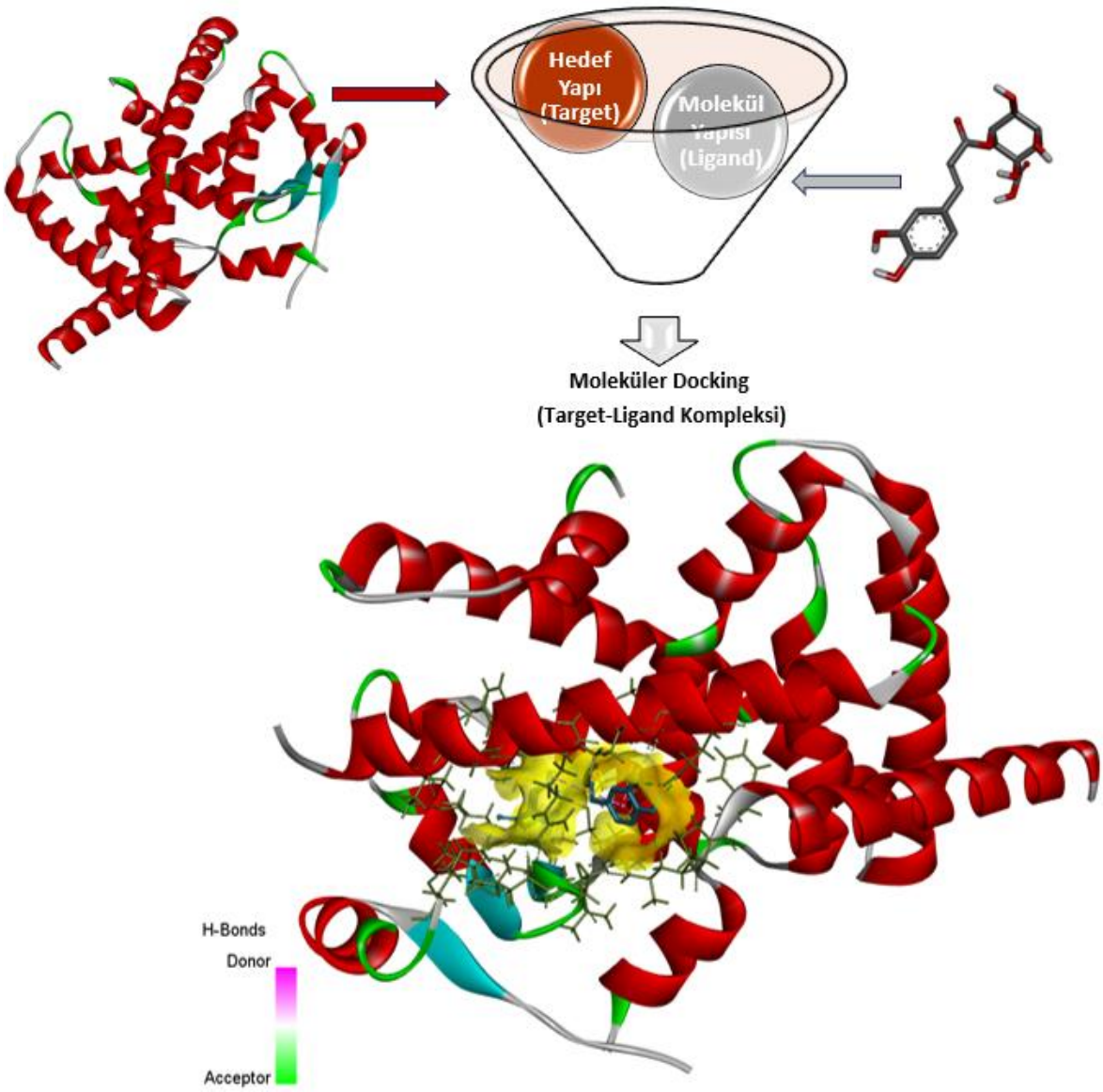
Yukarıda bahsedilen çalışmalar, bitki kaynaklı ekstratların obezite tedavisindeki potansiyelini desteklemektedir. Bu bağlamda, *Urtica dioica L. türü* bitkisinin ekstraktlarının obezite tedavisinde inhibe edici özelliklere sahip olabileceği öngörülmektedir. Bu çalışma, bitki bileşenlerinin obezite üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak ve gelecekteki tedavi stratejileri için temel oluşturmak amacıyla önemli bir adımdır.

4.11 Moleküler Docking (Kenetleme)

Moleküler docking, yapısal moleküler biyoloji ve bilgisayar destekli ilaç tasarımında önemli bir araçtır. Bu yöntem, bir ligandın bilinen üç boyutlu yapıya sahip bir proteine bağlanma modlarını tahmin etmeyi amaçlamaktadır. Başarılı yerleştirme yöntemleri, yüksek boyutlu alanları etkili bir şekilde tarar ve aday yerleştirmeleri doğru şekilde sıralayan bir puanlama işlevi kullanır. Yerleştirme, büyük bileşik kitaplıklarının sanal taraması, sonuçların sıralanması ve ligandların hedefi nasıl etkilediğine dair yapısal hipotezlerin önerilmesi için kullanılabilir, bu da ilaç tasarımında önemli bir adımdır (Morris ve Lim-Wilby, 2008).

Moleküler docking, ilaç keşfi sürecinde sıkça kullanılan bir in silico yapı tabanlı yöntemdir. Yerleştirme, moleküler düzeyde ligand-hedef etkileşimlerini tahmin ederek veya yapı-aktivite ilişkilerini (SAR) tasvir ederek terapötik açıdan ilgi çekici yeni bileşiklerin tanımlanmasını sağlar. İlk olarak büyük ve küçük moleküller arasındaki moleküler tanımayı araştırmak için geliştirilen bu yöntem, şimdi ilaç keşfi programlarının farklı görevlerinde kullanılmaktadır, örneğin isabet belirleme, optimizasyon, ilaç yeniden konumlandırma ve hedef keşfi (ters tarama). Moleküler docking, ilaç tasarımı ve keşfinde benzersiz bir in silico araç olarak kabul edilir. Ayrıca, docking artık büyük bileşik kütüphanelerinde yeni kimyasal iskelelerin tanımlanması, in silico hedef taraması, ilaç yeniden konumlandırma, polifarmakoloji, advers etki tahmini ve diğer ilaç keşfi görevlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çok yönlü bir araç olan docking, ilaç keşfinin diğer alanlarında da potansiyel uygulamaları bulunmaktadır. Son yıllarda, docking yöntemlerinin verimliliği artmış ve araştırma maliyetini azaltmıştır, bu da bilgisayar destekli ilaç tasarımında bağlanma affinitesinin tahmin edilmesi ve etkileşim modunun analiz edilmesi için önemli bir araç haline gelmesini sağlamıştır (Fan ve ark, 2019).

Moleküler yerleştirme, ilaç tasarım sürecinde bağlanma affinitesini tahmin etme ve etkileşim modlarını analiz etme konularında önemli avantajlar sunmaktadır. Bu teknik, biyolojik sistemlerdeki moleküler etkileşimleri simüle etmek ve hedef moleküllerle ilaç adayları arasındaki bağlanma affinitesini belirlemek için kullanılır. Yüksek hesaplama kapasitesine sahip bilgisayarlar ve gelişmiş algoritmalar, bu moleküler modelleme sürecini daha etkili hale getirmiştir. Bilgisayar destekli ilaç tasarımında moleküler yerleştirme, yeni ilaçların keşfi sürecini hızlandırmak, maliyetleri düşürmek ve laboratuvar deneylerine olan ihtiyacı azaltmak için kullanılır. Bu sayede, potansiyel ilaç adayları daha önce eleyici bir şekilde değerlendirilebilir ve laboratuvar çalışmalarına geçilmeden önce daha sağlam bir temel oluşturulabilir (Fan ve Zang, 2019).



Şekil 16. Moleküler Docking Analizi Target- Ligand Etkileşimleri Akış Şeması

**Yazar tarafından oluşturulmuştur.*

Son yıllarda moleküler yerleştirme teknikleri, bağlanma afinitesini tahmin etmek ve etkileşim modunu analiz etmek için bilgisayar destekli ilaç tasarımında önemli bir araç haline gelmiştir (Fan ve ark, 2019). Bu teknikler, yapı-aktivite ilişkilerinin (SAR) incelenmesi için kullanılan modern tıbbi kimya yöntemlerinin bir parçası olarak araştırmaya dayalı ilaç endüstrisinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Moleküler yerleştirme, ligand-hedef etkileşimlerini moleküler düzeyde tahmin ederek veya yapı-aktivite ilişkilerini (SAR) tasvir ederek, terapötik açıdan ilgi çekici yeni bileşiklerin tanımlanmasını sağlamaktadır. Ayrıca, ligand-reseptör komplekslerinin bağlanma afinitesine dayalı olarak kenetlenmiş bileşiklerin sıralamasını yaparak, bağlanma enerjilerinin kantitatif tahminlerini gerçekleştirmektedir.

Moleküler yerleştirme, ilaç keşfinde önemli bir araç olarak kullanılmaktadır ve ilaç keşfi programlarının farklı görevlerine yardımcı olmaktadır. Başlangıçta büyük ve küçük moleküller arasındaki moleküler tanımayı araştırmak için geliştirilmiş olmasına rağmen, moleküler yerleştirme şu anda isabet belirleme, optimizasyon, ilaç yeniden konumlandırma, sonradan hedef belirleme (ters tarama) gibi farklı ilaç keşif görevlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Pinzi ve Rastelli, 2019). Moleküler yerleştirme, büyük bileşik kitaplıkları üzerinde sanal tarama yapma, sonuçları sıralama ve ligandların hedefi nasıl engellediğine dair yapısal hipotezler önerme gibi önemli işlevlere sahiptir. Bu nedenle, moleküler yerleştirme, ilaç tasarımı ve keşfinde benzersiz bir in silico araç olarak kabul edilmektedir.

Moleküler yerleştirmenin ilaç tasarımındaki bir uygulaması, sanal taramadır. Sanal tarama, büyük bir bileşik kitaplığını hedef moleküle uyumlu olup olmadığı açısından tarayarak, potansiyel aday bileşiklerin belirlenmesini sağlar. Bu, geleneksel laboratuvar deneylerinin maliyetli ve zaman alıcı olabileceği durumlarda büyük bir avantaj sağlar. Sanal tarama, moleküler yerleştirmenin veri odaklı ilaç keşfi sürecindeki önemli bir aşamasıdır.

Moleküler dinamik simülasyonlar, moleküler yerleştirme yöntemlerinin bir diğer önemli uygulamasıdır. (Şekil 16) Moleküler dinamik simülasyonlar, bir molekülün atomik düzeydeki hareketlerini ve etkileşimlerini simüle etmek için kullanılan hesaplamalı bir tekniktir. Bu simülasyonlar, ligand-reseptör etkileşimlerini ve moleküler tanımayı daha iyi anlamak için kullanılır. Ayrıca, moleküler dinamik simülasyonlar, ilaç tasarımında yapının değiştirilmesi veya optimize edilmesi gereken bileşiklerin belirlenmesinde yardımcı olur.

Bununla birlikte, moleküler yerleştirme yöntemlerinin bazı sınırlamaları da vardır. Örneğin, moleküler yerleştirme, hedef molekülün yapısal bilgilerine dayanır ve bu bilgiler eksik veya hatalıysa sonuçlar etkilenir. Ayrıca, moleküler yerleştirme yöntemleri, moleküler etkileşimlerin tüm ayrıntılarını ele almaz ve bazen yanlış sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle, deneysel doğrulama ve diğer ilaç tasarım yöntemleriyle birlikte kullanılması önemlidir.

Sonuç olarak, moleküler yerleştirme, ilaç tasarımında güçlü bir araçtır ve ilaç keşfinde kullanılan bir dizi görevi yerine getirir. Gelişen hesaplama teknolojileri ve veri analitiği yöntemleriyle birlikte, moleküler yerleştirme yöntemleri daha da geliştirilmekte ve ilaç tasarımı süreçlerinde etkili bir şekilde kullanılmaktadır.

4.11.1 Moleküler Docking için İncelenecek Proteinler

Protein reseptörlerinin moleküler substratları ve inhibitörleri tanıması, etkileşime girmesi ve bunlarla ilişki kurmasını sağlayan temel prensipleri anlamak, ilaç keşif çabalarında büyük önem taşımaktadır. Protein-ligand yerleştirme, belirli bir ligand ile bilinen 3 boyutlu yapıya sahip bir hedef protein arasındaki ilişkiden kaynaklanan yapıyı/yapıları tahmin etmeyi ve sıralamayı amaçlar. Moleküler yerleştirme, iki veya daha fazla bileşen molekül arasında oluşan moleküller arası kompleksin yapısını tahmin etmeye çalışır. 1980'lerin başında öncülüğü yapılan bu alan, ilaç keşif çabalarında yararlı bir araç ve birçok ilaç keşif programının birincil bileşeni haline gelmiş, yoğun bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir. Özellikle protein-ligand kenetlenmesi, tıptaki uygulamaları nedeniyle genel kenetlenme alanı içinde çok özel bir yere sahiptir. Hem proteinin hem de ligandın sert cisimler olarak kenetlenmesini içeren ilk çabalardan, protein-ligand kenetlenmesi, ligand üzerinde tam veya en azından kısmi esnekliğin yaygın olarak kullanıldığı bir seviyeye gelişmiştir. Son yıllarda bu noktanın ötesinde birçok önemli adım atıldı. Protein reseptörünün esnekliğinin verimli bir şekilde ele alınması, şu anda yerleştirme alanındaki en büyük zorluklardan biri olarak kabul edilmektedir. Proteinlerin benzer enerjilere sahip farklı konformasyonel durumlar arasında sürekli hareket halinde olduğu gerçeği, protein esnekliğinin belirli bir ilaç ile hedefi arasında artan afinitenin elde edilmesine olanak sağladığı bilinmesine rağmen yerleştirme çalışmalarında hala sıklıkla göz ardı edilmektedir. Ayrıca bağlanma bölgesinin konumu ve bağlanma oryantasyonu, protein esnekliğinden büyük ölçüde etkilenebilir. Aslında, protein-ligand komplekslerinin X-ışını yapı belirlemesi sıklıkla %70-100 aralığında gömülü yüzey alanına sahip ligandları ortaya çıkarır ve bu yalnızca protein esnekliğinin bir sonucu olarak elde edilebilir. Tarihsel kilit-anahtar ve uyarılmış uyum teorileri yerini alıcı esnekliği konusuna daha fazla ağırlık veren daha modern teorilere bırakmıştır. Mevcut paradigma, bir proteini, açıkça baskın, daha kararlı bir konformasyondan ziyade, dengede farklı şekilde doldurulmuş konformasyonel durumların bir topluluğu olarak tanımlamaktadır, ancak bu daha katı sistemlerin bazılarında meydana gelebilir. Akılda tutulması gereken önemli bir fikir, bağlanmamış durumdaki reseptörün en yüksek nüfuslu konformasyonlarının, protein-ligand kompleksinde en fazla nüfuslu olanlar olması gerekmediğidir. Aslında durum nadiren böyledir. Kenetlenme açısından bu yönler, tek bir reseptör yapısı üzerinde belirli bir ligandın tek bir pozunu hedeflemek yerine, ideal olarak birkaç farklı bağlanma konformasyonu içeren bir çözümler topluluğundan en kalabalık alternatiflerin aranması gerektiği anlamına gelir. Şu anda Protein Veri Bankası'ndan (PDB) elde edilebilen proteinlerin veya nükleik asitlerin 35.000'den fazla kristalografik veya NMR yapısı mevcuttur ve 3 boyutlu makromoleküler yapı belirleme oranı, özellikle yüksek teknoloji gibi

yeni tekniklerin geliştirilmesiyle her yıl artmaya devam etmektedir. Protein-ligand kenetlenmesinde normal olarak kullanılan puanlama fonksiyonları genellikle 7-10 kJ/ mol14 dahilinde bağlanma serbest enerjilerini tahmin edebilir (Sousa ve ark, 2006).

Moleküler yerleştirmede, en iyi ligand pozlarını bulmak amacıyla serbest enerji ortamını keşfetmek için arama algoritmaları kullanılır. Sistemin termodinamiği, yani entalpik ve entropik etkiler, enerji fonksiyonu tarafından doğru şekilde modellenirse, enerji manzarasının küresel minimumu deneysel reseptör-ligand konformasyonuna, yani doğal bağlanma moduna karşılık gelecektir. Yerleştirme metodolojisinin temel araçları, ligand pozlarını oluşturmak ve değerlendirmek için bir arama algoritması ve bir enerji puanlama fonksiyonunu içerir. Yerleştirme yöntemleri protein ve ligand esnekliğine ilişkin üç ana strateji kullanır: 1- proteinin katı olduğu kabul edilir ve ligandın yalnızca translasyon ve rotasyonel serbestlik dereceleri araştırılır (yani ligand, hiçbir özelliği olmayan sert bir cisim olarak kabul edilir). 2- protein katı olarak kabul edilir ve ligandın tüm serbestlik dereceleri araştırılır (yani translasyonel, rotasyonel ve konformasyonel) ve 3- protein tamamen veya kısmen esnek olarak kabul edilir ve ligandın tüm serbestlik dereceleri araştırılır. Ligandın serbestliği de araştırılmaktadır. Çoğu algoritma, proteini katı bir varlık olarak değerlendirirken ligandın esnek olduğu kabul edilir; yani sp3 bağları dönebilir ancak bağ uzunlukları ve bağ açıları sabit tutulur (Guedes ve ark, 2014).

Bu sebeple *Urtica dioica L.* bitkisinin obezite tedavisinde kullanımı için uygun bağlanmaların belirlenmesinde daha daha düşük maliyet ve daha yüksek veri ile yazılım üzerinden çalışılacağından moleculer docking çalışmalarının tezde yer alması planlanmıştır.

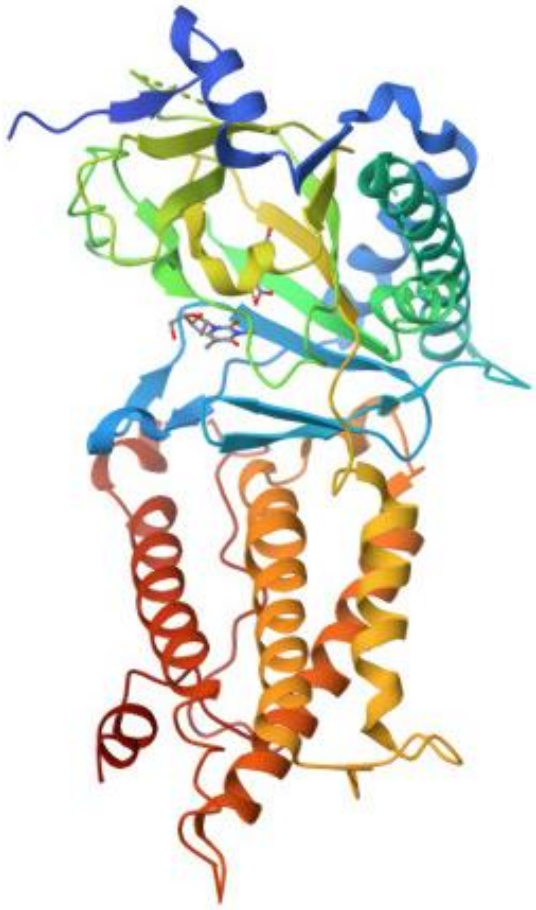
Elde edilen veriler, obezite tedavisinde bitki kaynaklı ekstratların potansiyelini vurgulamaktadır. Bu kaynaklar, obezite tedavisinde bitki ekstratlarının potansiyelini destekleyen önemli bulgular sunmaktadır. *Urtica dioica L.* bitkisinin ekstratlarının alfa amilaz, alfa glukozidaz ve pankreatik lipaz enzimlerini inhibe etme potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, *Urtica dioica L.* bitkisinin obezite tedavisinde kullanımı üzerine yapılan çalışmalar, gelecekteki tedavi stratejileri için önemli bir temel oluşturacaktır.

Sonuç olarak, obezitenin yönetimi ve tedavisi için bitki kaynaklı doğal bileşiklerin potansiyelini araştıran çalışmalar giderek artmakta ve obezite tedavisinde bitkisel kaynaklı ekstratların enzim inhibisyonu üzerindeki etkileri literatürde önemli bir araştırma alanıdır. Bu çalışmalar, bitki ekstratlarının obezite tedavisinde potansiyel terapötik ajanlar olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. *Urtica dioica L.* bitkisinin ekstratlarının da bu alanda potansiyel taşıdığı düşünülmektedir. Ancak, daha fazla araştırma ve klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Bu çalışmaların sonuçları, obezite tedavisinde *Urtica dioica L.* bitkisinden elde edilen doğal bileşiklerin kullanılabilirliğini destekleyebilecektir.

- Moleküler Docking çalışması için planlanan proteinler aşağıda verilmiştir;

4.11.1.1 FTO Proteini (PDB: 3LFM)

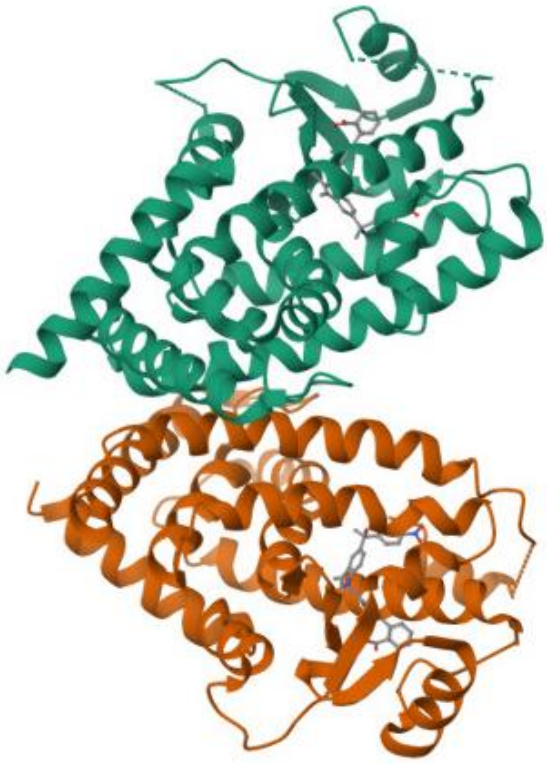


Şekil 17. FTO Proteini (PDB: 3LFM)

Son çalışmalar, yağ kütlesi ve obeziteyle ilişkili (FTO) geni obezite riskiyle kesin olarak ilişkilendirmiştir. İn vitro FTO proteini, tek sarmallı DNA'da 3-metiltimidin (3-meT) veya tek sarmallı RNA'da 3-metilurasil (3-meU) için güçlü bir tercihe sahip AlkB benzeri bir DNA/RNA demetilazdır. Burada FTO'nun kristal yapısını mononükleotid 3-meT ile kompleks halinde rapor ediyoruz. FTO, bir amino terminal AlkB benzeri alan ve yeni bir kata sahip bir karboksi terminal alanı içerir. Biyokimyasal analizler, bu iki alanın FTO katalitik aktivitesi için gerekli olan birbirleriyle etkileşime girdiğini göstermektedir. Diğer AlkB üyelerinin yapılarının aksine FTO, korunmuş jöle rulo motifinin bir tarafını kaplayan ekstra bir halkaya sahiptir. (Şekil 17) Yapısal karşılaştırma, bu ilmeğin FTO'ya bağlanmak için DNA dupleksinin metillenmemiş ipliği ile seçici olarak rekabet ettiğini göstermektedir; bu da çift sarmallı nükleik asitlere karşı FTO seçiminde önemli bir role sahip olduğunu düşündürmektedir. FTO'nun 3-meT veya 3-meU'yu diğer nükleotidlerden ayırt etme yeteneği, 3-meT veya 3-meU'daki iki karbonil oksijen atomu ile hidrojen bağlama etkileşimi ile sağlanır. Birlikte ele alındığında bu sonuçlar, FTO substrat spesifikliğini anlamak için yapısal bir temel sağlar ve FTO inhibitörlerinin rasyonel tasarımı için bir temel görevi görür.
(https://www.rcsb.org/structure/3LFM)

Yağ kütlesi ve obezite ile ilişkili protein (FTO), N6-metiladenosin (m6A) demetilasyonunu Fe (II) ve a-ketoglutarat bağımlı bir şekilde katalize eden ilk tanımlanan RNA demetilazdır. M6A'nın FTO tarafından demetilasyonu, adipogenezi kolaylaştıran ve obeziteye neden olan m6A seviyelerini azaltır. Preadipositlerin adipogenezini önleyen FTO eksikliği durumunda m6A seviyelerinde bir artış vardır. FTO'nun ilk intronundaki tek nükleotid polimorfizmi (SNP), yağlanma ile önemli ölçüde ilişkilidir. Çeşitli genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) çalışmaları, vücut kitle indeksi ile insan FTO genindeki eşanlamlı olmayan mutasyonlar arasında güçlü bir korelasyon tespit etmiştir. FTO'nun hipotalamik ifadesi, tüm vücudun gıda alımını ve metabolizmasını kontrol etmede olası bir role işaret etmektedir. FTO'nun ilk intronundaki çeşitli varyantlar, daha fazla enerji tüketimi, daha fazla diyetsel yağ veya protein alımı, daha fazla iştah ve daha az refah hissi ile ilişkili homozigot (AA) veya heterozigot (AT/TA) risk alelini (A) içerir. Kötü beslenme alışkanlıkları ve gıda üzerinde kontrol eksikliği obeziteye yol açıyor. Bu hipotezle tutarlı olarak çeşitli çalışmalar, obeziteye yatkın risk altındaki alellere sahip bireylerin enerji tüketim seviyelerinin arttığını göstermiştir. FTO'nun fonksiyon veya ekspresyon eksikliği zayıf fenotiple ilişkiliyken, ekspresyonun fazlalığı obezite ile ilişkiliydi. FTO'nun Intronic varyantı rs9939609 obezite ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. FTO, T2D ile ilişkilidir ve obeziteye yatkınlık odağı olarak kabul edilir. Çalışma, bazı FTO geninin ilk intron varyantlarının T2DM ile önemli bir bağlantıya sahip olduğunu belirtti. T2DM'deki birçok GWAS, (FTO) geninin obezite ve BMI üzerindeki etkileri yoluyla insülin direnci ve T2DM gelişiminde de önemli bir rol oynadığını ortaya çıkardı. RS9939609 FTO varyantı aynı zamanda pediatrik başlangıçlı T2DM ile de bağlantılıdır (Kumar ve ark, 2021).

4.11.1.2 PPARγ Proteini (PDB: 4R2U)

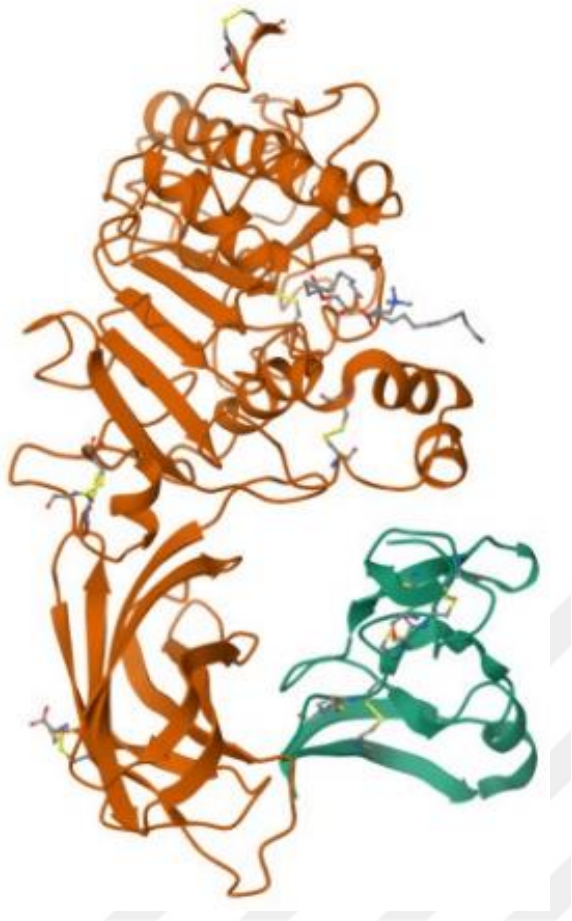


Şekil 18. PPARγ Proteini (PDB: 4R2U)

Nükleer reseptör peroksizom proliferatörüyle aktifleştirilen reseptör gama (PPARγ), adipogenezin ana düzenleyicisidir ve insülin duyarlılaştırıcıların tiazolidindion (TZD) sınıfının farmakolojik hedefidir. PPARy'nin TZD'ler tarafından aktivasyonu, osteoblast oluşumu pahasına adipogenezi teşvik eder ve bunların kemik üzerindeki olumsuz etkilerine katkıda bulunur. Yakın zamanda, klasik agonizm yokluğunda serin 273'ün (S273) obezitenin neden olduğu fosforilasyonunu bloke etmek ve iyileştirilmiş terapötik indeksle insülin duyarlılaştırıcı etkinlik elde etmek üzere tasarlanan PPARy antagonisti SR1664'ün geliştirildiğini bildirdik. Burada SR1664'ün aktif olarak PPARy'yi antagonize ettiği yapısal mekanizmayı belirliyoruz ve bu bulguları ters agonist SR2595'i geliştirmek için genişletiyoruz. İzole kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin SR2595 ile tedavisi, osteojenik farklılaşmanın indüklenmesini destekler. Bu sonuçlar hep birlikte ligand aracılı PPARy baskısının yapısal belirleyicilerini tanımlar ve kemik oluşumunu teşvik edecek terapötik bir yaklaşım önerir. (https://www.rcsb.org/structure/4R2U) (Şekil 18)

Obezite, gelişmiş ülkelerde önemli bir metabolik bozukluktur ve dünya çapında giderek artan sayıda insan etkilenmektedir. PPARγ öncelikle Adipoz dokuda eksprese edilirken diğer dokularda daha az oranda eksprese edilir. PPARγ, aşağıdakiler gibi çeşitli metabolik süreçlerde önemli bir aracıdır: insülin duyarlılığı ve adipogenez. Bu süreçlerdeki kritik rolü nedeniyle PPARγ, terapötik uygulamalar için kritik bir hedef olarak kabul edilir. Obezite tedavisine müdahale. 2.320 biyoaktif bileşikten oluşan bir kütüphane, güçlü bir şekilde etkili olan bileşikleri tanımlamak için insilico olarak tarandı. PPARγ proteini ile etkileşime girdiği tespit edilmiştir (Ahmad ve Alghamdi, 2023).

4.11.1.3 PANKREATİK LİPAZ (PDB: 1LPA)

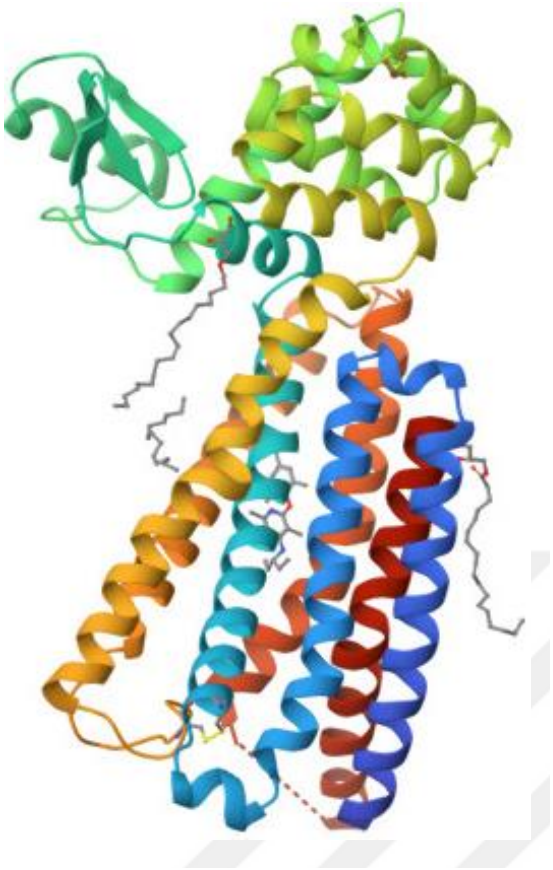


Fosfatidilkolin ve safra tuzundan oluşan karışık miseller ile birlikte kristalize edilen lipaz-prokolipaz kompleksinin üç boyutlu yapısı, X-ışını kristalografisi ile 3 A çözünürlükte belirlendi. Lipazın katalitik üçlüsünü kaplayan bir yüzey sarmalı olan kapak, fosfolipidin enzimin aktif bölgesine bağlanmasına izin veren tamamen farklı bir yapıya sahiptir. Açık kapak aktif bölgenin önemli bir bileşenidir ve prokolipaz ile etkileşime girer. Birlikte lipit-su arayüzü bağlanma bölgesini oluştururlar. Kapak yapısının bu yeniden düzenlenmesi, aktif bölge döngüsünde ikinci bir ciddi konformasyonel değişikliği tetikler ve bu da oksianyon deliğini (uyarılmış uyum) yaratır. (Şekil 19)

Şekil 19. Pankreatik Lipaz (PDB: 1LPA) (https://www.rcsb.org/structure/1LPA)

Pankreatik lipaz, diyetteki yağların %50-70'inin sindiriminden sorumlu olan, pankreas tarafından sentezlenen ve salgılanan başlıca lipolitik enzimdir. Pankreas lipazının inhibisyonu yoluyla yağ sindiriminin azaltılması ve dolayısıyla diyetteki lipitlerin gastrointestinal kanaldan emilmesi, obezite tedavisinde önemli bir yaklaşımdır. Orlistat (lipstatinin yarı sentetik hidrojene türevi), diyetteki yağların %30'unun emilimini engellediğinden güçlü bir lipaz enzimi inhibitörü olarak kabul edilir. İnsan obezitesinin etkili bir tedavisi olarak Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanmıştır. Ancak orlistat steatore, dışkı tutamama, şişkinlik, vitamin eksikliği riski ve karaciğer hastalıkları gibi bazı ciddi yan etkiler gösterdi. Gebelikte, malabsorbsiyon bozukluğu olanlarda ve safra kesesi fonksiyonu azalmış hastalarda kontrendikedir. Sonuç olarak obeziteyle mücadelede daha güvenli alternatif ve tamamlayıcı tedavilerin araştırılmasına ihtiyaç vardır (Abdallah ve ark, 2023).

4.11.1.4 GLP-1 (PDB: 4K5Y)



Şekil 20. GLP-1 (PDB: 4K5Y)

Peptit hormonlarına yanıt veren hücre yüzeyi proteinleri olan B sınıfı G-protein-bağlı reseptörlerin (GPCR'ler) yapısal analizi, amino terminal hücre dışı alanıyla sınırlandırılmıştır, dolayısıyla membranı kapsayan sinyal iletim alanının çok az anlaşılmasını sağlar. Kortikotropin salgılayan faktör reseptörü tip 1, strese yanıta aracılık eden ve depresyon ve anksiyete için bir ilaç hedefi olarak kabul edilen bir B sınıfı reseptördür. Burada, küçük moleküllü antagonist CP-376395 ile kompleks halinde insan kortikotropin salgılayan faktör reseptörü tip 1'in transmembran alanının kristal yapısını rapor edilmiştir. (https://www.rcsb.org/structure/4K5Y) Yapı, B sınıfı reseptörlerin mimarisine ilişkin ayrıntılı bilgi sağlar. Reseptör ile reseptörün derinlerine bağlanan peptit olmayan ligand arasındaki etkileşimler açıklanmaktadır. Bu yapı, tüm B sınıfı GPCR'ler için bir model sağlar ve beyin ve metabolizma hastalıklarına yönelik yeni küçük moleküllü ilaçların tasarımına yardımcı olabilir. Glukagon benzeri peptit 1 reseptörü (GLP-1R), G-protein-bağlı reseptörlerin (GPCR'ler) farmasötik açıdan önemli B sınıfı ailesine aittir ve bunun inkretin peptit ligandı GLP-1 analogları, tip 2 diyabetin tedavisi için benimsenen ilaçlardır. (Şekil 20) Dikkate değer antidiyabetik etkilerine rağmen, GLP-1 peptid bazlı ilaçlar enjeksiyon ihtiyacı nedeniyle sınırlıdır. Öte yandan, GLP-1R'yi hedef alan peptidik olmayan küçük moleküllü ilaçların geliştirilmesi hala zor. GPCR'lerin allosterik doğası göz önüne alındığında, küçük moleküllü terapötik müdahale için GPCR'ler üzerindeki allosterik bölgelerin hedeflenmesi, ilaç keşfi için alternatif ve umut verici bir yaklaşımı temsil etmektedir. Bir bileşiğin ayrıca in vitro analiz yoluyla insülin salgılanmasını uyardığı da gösterilmiştir. Ek olarak bu bileşik, insan GLP-1R'sini aktive etmek için GLP-1 ile sinerji oluşturdu. Bu sonuçlar, allosterik düzenlemenin potansiyel olarak GLP-1R'de mevcut olduğunu ve küçük moleküllü agonistlerin geliştirilmesi için kullanılabileceğini gösterdi. Bu çalışmanın başarısı, allosterik düzenlemeler yoluyla diğer B sınıfı GPCR'leri hedef alan küçük moleküllü ilaç keşfinin yolunu açmaya yardımcı olacaktır (Redij ve ark, 2019).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız, Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarlarında yapılmıştır. Bu çalışmada, obezite tedavisine kullanılması planlanan *"Urtica dioica L. türü"* bitkisinin antioksidan aktivitesinin in-vitro metot ile analizi ve obezitenin oluşumunda görev alan proteinlerin ve "*Urtica dioica L. türü"* bitkisinin uçucu yağında baskın olarak bulunan ligandlar ile etkileşimlerinin in-silico modelleme yöntemleriyle araştırılmasına dayanmaktadır.

5.1 Bitki Materyali

"Urtica dioica L. türü" bitkisinin çiçeklenme döneminde yaprak kısımları Sakarya ili Korucuk bölgesinden toplanmıştır. Bitkinin teşhisi Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr.Üyesi Ahmet Doğan tarafından yapılmış olup, kurutulmuş bitkiye ait birkaç örnek Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu'nda kayıt altına alınmıştır (MARE No: 22297) (Şekil 21).

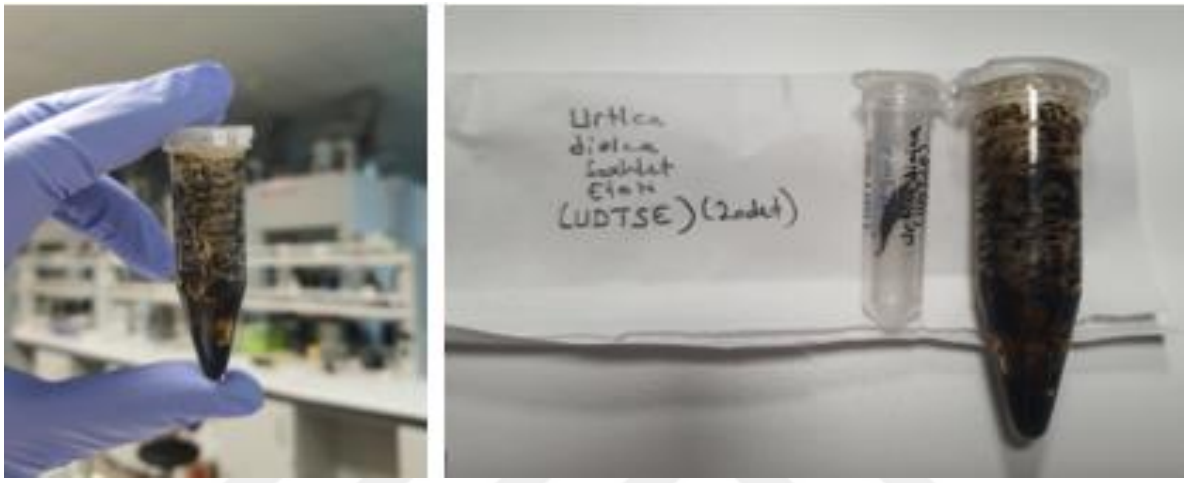


Şekil 21. *Urtica dioica L. Türü* Bitkisi

**Saxifraga-Rudmer Zwerver tarafından fotoğraflanmıştır. (https://eunis.eea.europa.eu/species/185149)*

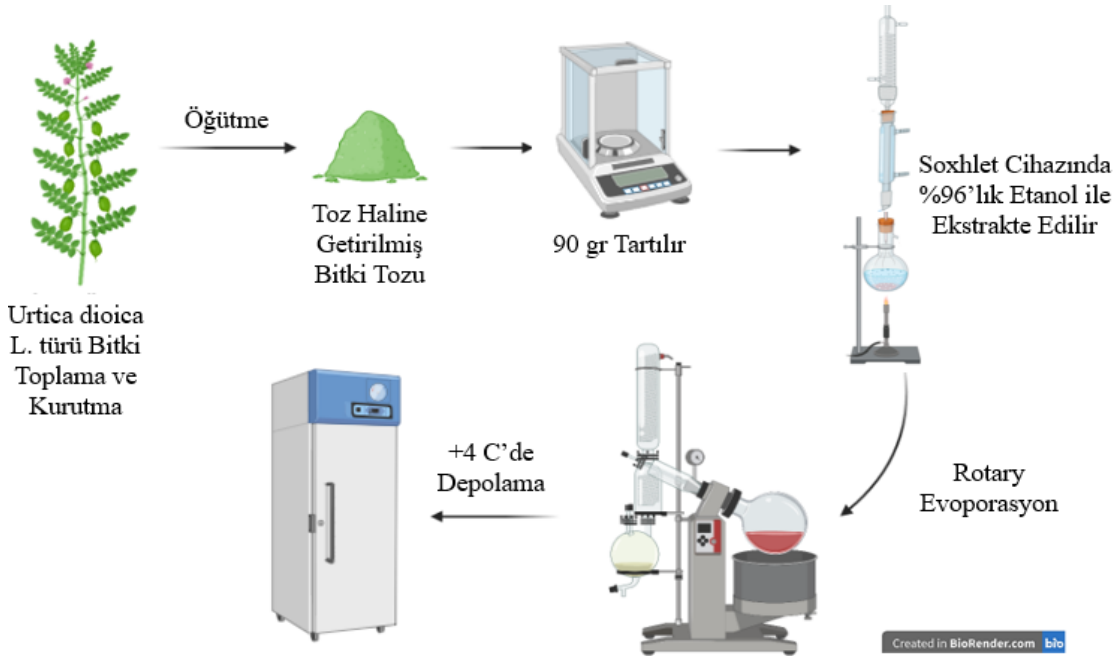
5.1.1 Urtica dioica L. türü Bitkisinin Etanol Ekstresinin Hazırlanması

"Urtica dioica L. türü" bitkisinin güneş görmeyen, havalandırması yapılan bir ortamda kurutulan yaprakları toz haline getirildikten sonra 90 g tartılmış kartuşa konularak Soxhlet cihazında %96'lık etanol ile ekstraksiyona başlanmıştır. Çözücü renksizleşinceye kadar tüketmeye devam edilmiş ve elde edilen ekstrenin çözücüsü rotary evaporatörde (Rotapvapor® R-300) kuruluğa kadar uçurularak %14,33 (g/g) verimle etanol ekstresi elde edilmiştir. Elde edilen ekstre analiz süresinde +4°C' de saklanmıştır (Şekil 22).



Şekil 22. Urtica Dioica L. Türü Ekstresi

Urtica dioica L. türü bitkisinin uçucu yağının elde edilmesinde izlenen proses Şekil 23'te BioRender programında tasarlanarak verilmiştir.



Şekil 23. Urtica dioica L. türü Ekstraksiyon Şematik Gösterim

**Yazar tarafından oluşturulmuştur.*

5.2 İn- Vitro Yöntem

5.2.1 Antioksidan Aktivite Analiz Yöntemi

5.2.1.1 DPPH Radikalini Süpürücü Aktivite Tayini

"Urtica dioica L. türü" bitkisinin ekstrelerindeki antioksidan aktivite analizi, Zou ve arkadaşlarının (2011) yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, "*Urtica dioica L. türü*" bitkisinin ekstreleri 5 mg/mL konsantrasyonda dimetil sülfoksit (DMSO) içinde çözülerek bir stok çözelti hazırlanmıştır. Bu stok çözelti, farklı konsantrasyonlarda seyreltilerek çeşitli çözeltiler elde edilmiştir. Her bir konsantrasyondan 10 µl'lik örnekler mikroplaka kuyucuklarına aktarılmıştır. Her kuyucuğa 190 µl 0,1 mM DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) çözeltisi eklenmiştir. Hazırlanan karışımlar, 30 dakika boyunca karanlık bir ortamda inkübe edilmiştir. Ardından, absorbans değerleri 517 nm dalga boyunda, DMSO'ya karşı kontrol olarak ölçülmüştür.

Standart çözeltisi olarak askorbik asit (0,25-0,016 µg/mL) çözeltisi kullanılmıştır. Ekstrenin serbest radikal süpürme yüzdesi aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır:

$$\boldsymbol{DPPH\ Radikali\ S}\text{üp}\boldsymbol{\text{ü}rme\ Y}\text{üz}\boldsymbol{desi}(\%) = \frac{(\boldsymbol{A\ Kontrol} - \boldsymbol{A}\ \text{Ö}\boldsymbol{rnek})}{\boldsymbol{A\ Kontrol}}\boldsymbol{x100}$$

A Kontrol: *DPPH Çözeltisi ve Metanol*
A Örnek: *DPPH Çözeltisi ve Örnek Solüsyonları*

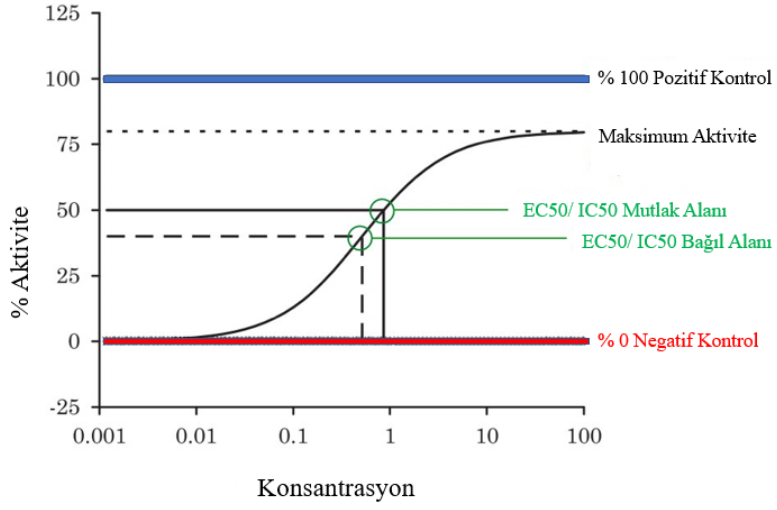
DPPH radikalinin %50'sini ortadan kaldıran ekstrenin inhibisyon konsantrasyonları (IC50), GraphPad Prism 5 yazılımı kullanılarak hesaplanmıştır. Bu hesaplama, ekstrelerin konsantrasyonlarına bağlı inhibisyon grafikleri çizilerek gerçekleştirilmiştir. Ölçümler, her bir konsantrasyon için üç paralel deney ile tekrarlanmıştır.

5.2.1.2 $ABTS^{\bullet+}$ Radikal Katyonunu Süpürücü Aktivite Tayini

"Urtica dioica L. türü" bitkisinin ekstrelerinin toplam antioksidan kapasite tayini, Zou ve arkadaşlarının (2011) metoduna göre gerçekleştirilmiştir. Total antioksidan kapasitenin belirlenmesinde kullanılan ABTS•+ radikal katyonunun üretimi için, 7 mM ABTS (2,2-azinobis (3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit) diamonyum tuzu) ile 2,45 mM potasyum persülfat karıştırılmış ve bu karışım, oda sıcaklığında (23 °C) 16 saat boyunca karanlıkta bekletilmiştir. ABTS•+ çözeltisi, %96'lık analitik saflıkta etanol ile 734 nm'de 0,700 ± 0,050 absorbans değerine seyreltilmiştir.

Ekstrelerin stok çözeltisi, 5 mg/mL konsantrasyonda dimetil sülfoksit (DMSO) içinde hazırlanmış ve çeşitli konsantrasyonlarda seyreltilmiştir. Hazırlanan her bir konsantrasyondaki çözeltiden 10 µL, mikroplaka kuyucuklarına aktarılmış ve üzerine 190 µL ABTS•+ çözeltisi eklenmiştir. Karışımlar, 30 dakika boyunca oda sıcaklığında bekletildikten sonra absorbans değerleri 734 nm'de ölçülmüştür.

Standart olarak troloks kullanılmış ve sonuçlar, IC50 (maksimum etkinin %50'sini sağlayan konsantrasyon) değeri olarak ifade edilmiştir. IC50 değerleri, GraphPad Prism 5 yazılımı kullanılarak, ekstrelerin konsantrasyonlarına bağlı inhibisyon grafikleri çizilerek hesaplanmıştır. Bu ölçümler, her bir konsantrasyon için üç paralel deney ile gerçekleştirilmiştir. IC50 değerleri, ilaçların uygunluğunu ve performansını değerlendirmek için keşif sürecinin başlarında önemli bir kriter olarak kullanılmaktadır (Şekil 24). Test edilen bileşiklerin moleküler yapılarının istenen özelliklere sahip olup olmadığını belirlemek amacıyla analiz protokolleri geliştirilmiştir. Bu süreçte, istenen niteliklere sahip olma olasılığı en yüksek olan bileşiklerin belirlenmesi hedeflenmiştir (Sebaugh, 2011).



Şekil 24. Mutlak ve Bağıl IC50 /EC50'nin Grafiksel Gösterimi

5.2.2 Total Bileşik Miktar Tayini Yöntemleri

5.2.2.1 Toplam Fenolik Bileşik Miktar Tayini (TFB)

"Urtica dioica L. türü" bitkisinin ekstrelerindeki toplam fenol içeriği, Folin-Ciocalteau çözeltisi kullanılarak Gao ve arkadaşlarının (2000) metoduna göre mikroplaka formatında belirlenmiştir. İlk olarak, 5 mg/mL konsantrasyonunda dimetil sülfoksit (DMSO) içinde hazırlanan stok çözelti, çeşitli konsantrasyonlarda seyreltilmiştir. Bu çeşitli konsantrasyonlardaki çözeltilerden 10 µL, mikroplakalara pipetlenmiştir. Ardından, her bir kuyucuğa sırasıyla 20 µL Folin-Ciocalteau çözeltisi, 200 µL ultra saf su ve 100 µL %15'lik Na_2SO_4 çözeltisi eklenmiştir. Karışımların absorbansları, 765 nm dalga boyunda ölçülerek, DMSO ile hazırlanmış kontrol çözeltilerine karşı standardize edilmiştir.

Standart eğri grafiği oluşturmak için, gallik asit kullanılmış ve her bir konsantrasyona (250-31,25 µg/mL) karşılık gelen absorbans değerleri ölçülmüştür. Bu eğri kullanılarak, ekstrelerin toplam fenolik içerikleri hesaplanmış ve sonuçlar mg GAE (Gallik Asit Eşdeğeri) / g bitki ekstresi olarak ifade edilmiştir. Ekstrelerin ölçümleri üç kez, standart eğri ölçümleri ise beş kez tekrarlanmıştır (Yıldırım ve ark., 2019).

5.2.2.2 Toplam Flavonoid Madde Miktar Tayini (TFLM)

"Urtica dioica L. türü" bitkisinin ekstrelerinin toplam flavonoid içeriği, Zhang ve arkadaşlarının (2013) metoduna göre mikroplaka formatında belirlenmiştir. İlk olarak, çeşitli konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltilerden her birinden 25 µL mikroplakalara pipetlenmiştir. Ardından, bu kuyucuklara sırasıyla 125 µL ultra saf su ve 7,5 µL %5 $NaNO_2$ eklenmiştir. Bu karışımın üzerine, 6 dakika bekledikten sonra 15 µL %10 $AlCl_3.6H_2O$ eklenmiş ve 5 dakika sonra 50 µL 1M NaOH ilave edilmiştir. Karışım, distile su ile 250 µL'ye tamamlanmıştır.

Hazırlanan çözeltilerin absorbans değerleri, 510 nm dalga boyunda, diğer bileşenler sabit tutulmak şartıyla, yalnızca ekstrenin yerine aynı miktarda DMSO eklenmiş kontrole karşı ölçülmüştür. Standart eğri grafiği oluşturmak için, kersetin kullanılarak (500-31,25 µg/mL) her bir konsantrasyona karşılık gelen absorbans değerleri kaydedilmiştir. Ekstrelerin toplam flavonoid içerikleri, bu standart eğriden hesaplanmış ve sonuçlar mg KE (Kersetin Eşdeğeri) / g bitki ekstresi olarak ifade edilmiştir. Ekstrelerin ölçümleri üç kez, standart eğri ölçümleri ise beş kez tekrarlanmıştır (Yıldırım ve ark., 2019).

5.3 İn- Siliko Yöntem

5.3.1 İlaç Tasarımlarında Moleculer Docking Çalışmaları

Literatür araştırması kapsamında Tablo 10'da verildiği gibi, obezite için hedef olarak FTO, PPAR Ɣ, Pankreatik Lipaz ve GLP-1 seçilmiştir. Proteinlerin kristal yapısı Protein Data Bankasından indirilmiştir. (https://www.rcsb.org/). USCF Chimera yazılımı ile proteinlerin kristal yapılarına bağlı ligandların bölgeleri incelenmiştir. Böylece aktif bölgenin koordinatları belirlenmiştir. *"Urtica dioica L. türü"* bitkisinin majör bileşeninin 3 boyutlu kimyasal yapıları ise Pubchem veritabanından indirilmiştir. (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/). Protein ve ligandların moleküler kenetlenme için ön hazırlıkları USCF Chimera 1.16 yazılımı ile yapılmıştır. Daha sonra moleküler kenetlenme hesaplamaları için Autodock Vina 1.1.2 yazılımından faydalanılmıştır. (Şekerler, 2020)

Protein-ligand etkileşimlerinin detaylı incelenmesi ve görselleştirilmesi için BIOVIA Discovery Studio Visualizer yazılımı kullanılmıştır. Moleküler kenetlenme işlemlerimizin validasyonunda RMSD değerlerinin hesaplanması için Zhanggroup web sunucusundan faydalanılmıştır (Bell ve Zhang, 2019). (https://zhanggroup.org//DockRMSD/) Protein ligand arasındaki etkileşimlerin bağ uzunluklarının hesaplanmasında ise PLIP web sunucusu kullanılmıştır. (https://plip-tool.biotec.tu-dresden.de/plip-web/plip/index) Protein ligand arasındaki etkileşimlerin bağ uzunluklarının hesaplanmasında ise PLIP web sunucusu kullanılmıştır. (https://plip-tool.biotec.tu-dresden.de/plip-web/plip/index) (Adasme ve ark, 2021). Moleküler Docking için uygulancak analizlerin in-siliko modellemesinin uygulama akış şeması Tablo 10' daki gibi belirlenerek anlatılmıştır.

Tablo 10. İlaç Tasarımında Moleküler Docking Uygulaması Akış Şeması

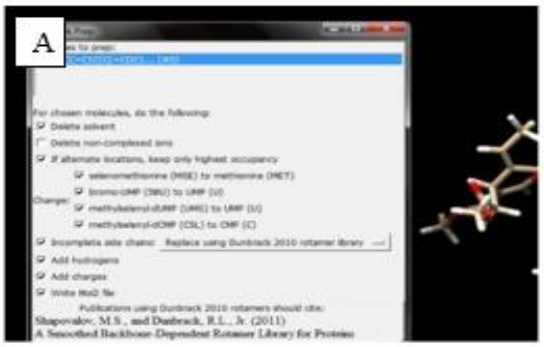
1	• Lipaz, PPAR Ɣ,FTO,GLP-1 proteinleri protein data banktan indirildi.
2	• Proteinlerin aktif bölge koordinatları hesaplandı. (Chimera 1.3 yazılımı ile)
3	• Ligandlar Pubchem sitesinden indirildi ve en düşük enerjili konfirmasyonları hesaplandı.
4	• Autodock Vina yazılımı kullanılarak docking işlemi yapıldı.
5	• Sonuçlar Discovery Studio ile incelendi. Protein-ligand etkileşimleri hesaplandı.

5.3.1.1 Ligand Yapılarının Hazırlanması

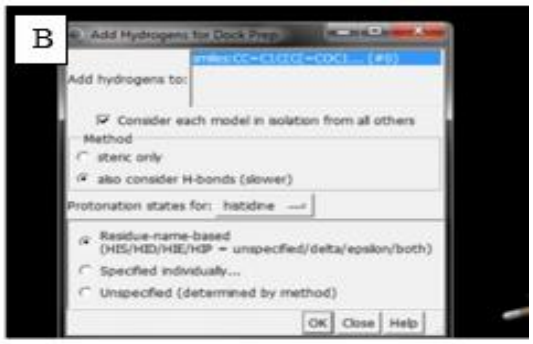
Ligand yapılarının hazırlanmasında, belirlenen ligandların moleküler kenetleme çalışmasında kullanılabilmesi için mol2 formatında kaydedilmesi gerekmektedir. Bu amaçla, öncelikle her bir biyoaktif molekül için canonical SMILES dizileri PubChem veri bankasından indirilmiştir. Ardından, UCSF Chimera programında "Build Structure> SMILES String" yolu izlenerek moleküllerin üç boyutlu yapıları oluşturulmuştur. Üç boyutlu yapıların hazırlanmasının ardından, "Dock Prep" yolu kullanılarak gerekli seçimler yapılmış ve moleküller mol2 formatında kaydedilmiştir.

Ligand olarak, *"Urtica dioica L. türü"* bitkisinin LS-MS analizlerinden elde edilen etken maddeler olan Caffeic acid, Chlorogenic acid ve Malic acid seçilmiştir. Ligand hazırlama sürecinde izlenilen adımlar Tablo 11'de detaylı olarak gösterilmiştir.

Tablo 11. UCSF Chimera Programında Ligand Yapılarının Hazırlanmasına Genel Bakış



(A) "Dock Prep" süreci, moleküler kenetleme hesaplaması için ligand molekülünün uygun formata getirilmesi amacıyla çeşitli değişikliklerin yapılmasını içerir. Bu süreçte yapılan işlemler arasında çözücü molekül yapısının silinmesi, hidrojen atomlarının eklenmesi ve moleküler yüklerin atanması yer alır



(B) Ligand üzerinde gerçekleştirilecek değişiklikler için açılan alt başlıklardan biri, moleküle hidrojen atomlarının eklenmesini gösteren seçici arayüz görüntüsü



(C) Ligand üzerindeki moleküler yüklerin eklenmesini gösteren arayüz ekranı



(D) Moleküler düzeydeki parsiyel yüklerin hesaplanabilmesi için gerekli seçeneklerin belirlenmesini sağlayan seçici arayüz

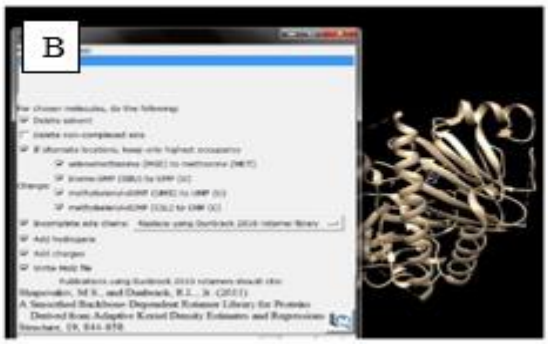
5.3.1.2 Hedef Protein Yapısının Hazırlanması

Protein reseptör yapısının moleküler docking için hazırlanması sürecinde, öncelikle RCSB PDB veri bankasından indirilen proteinin X-ray kristal yapısı ".pdb" dosya formatında elde edilmiştir. Bu dosya UCSF Chimera programı kullanılarak iyonlar, ligandlar ve solvent molekülleri gibi yapı elemanlarından arındırılmıştır. Daha sonra AutoDock Tools programıyla açılan dosyaya "Edit> Hydrogen> Add" seçeneğiyle hidrojen atomları eklenmiş ve ardından "Edit> Hydrogen> Merge Non-Polar" seçeneğiyle non-polar hidrojenler birleştirilmiştir. Elektrostatik etkileşimler için atomların elektronegativiteleri, "Edit> Charges> Compute Gasteiger" seçeneğiyle hesaplanmıştır. Son olarak, hazırlanan yapı "pdbqt" formatında kaydedilerek moleküler docking işlemi için kullanıma hazır hale getirilmiştir (Tablo 12).

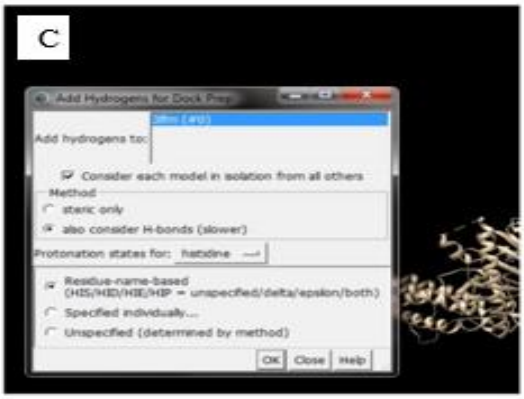
Tablo 12. UCSF Chimera Programında Protein Yapısının Hazırlanmasına Genel Bakış



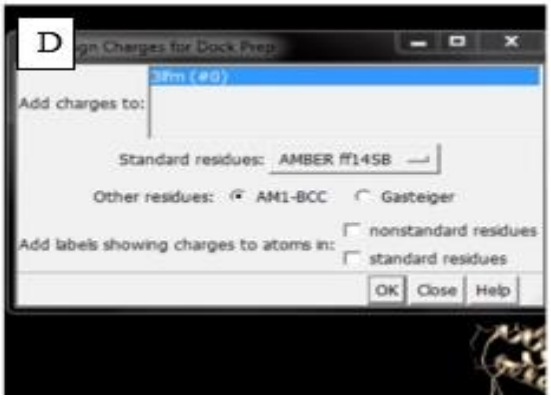
(A) Hedef proteinin üç boyutlu yapısının PDB ID ile sisteme yüklenmesini sağlayan arayüz görseli



(B) "Dock Prep" sekmesinde seçilen hedef molekül üzerinde çözücü molekül yapısının silinmesi, hidrojen eklenmesi ve moleküler yüklerin hesaplanması gibi ligandın moleküler kenetleme hesaplaması için uygun formata getirilmesi için gereken değişikliklerin yapıldığını gösteren seçici arayüz



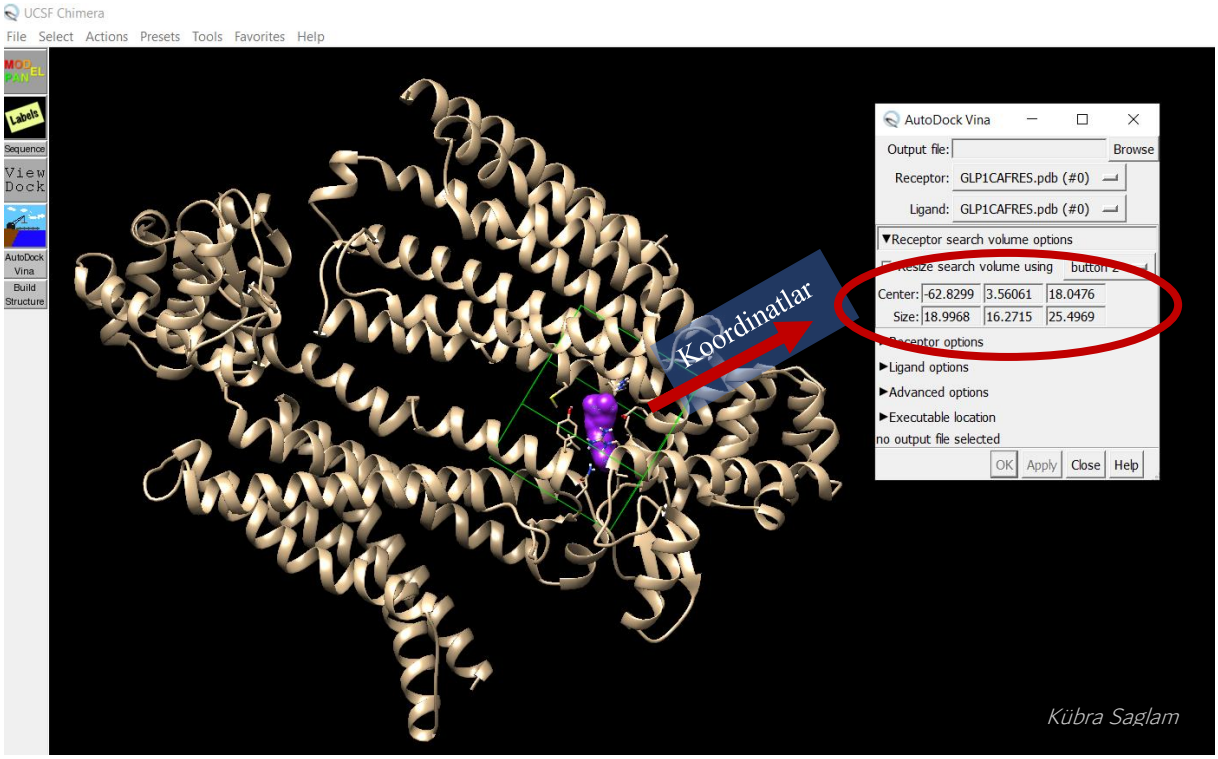
(C) Hedef protein üzerinde moleküle hidrojen eklenmesini gösteren seçici arayüz



(D) Molekül üzerindeki kısmi net yüklerin hesaplanabilmesi için gereken seçimlerin yapıldığı arayüz

5.3.1.3 Protein Aktif Bölge Koordinatlarının Hesaplanması

Moleküler docking çalışmaları için seçilen tüm proteinler, RCSB PDB veri tabanından .pdb formatında indirilmiş ve ardından UCSF Chimera görselleştirme yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Her bir proteinin yapısı detaylı olarak incelenmiş ve ligand bağlanma bölgeleri belirlenmiştir. UCSF Chimera yazılımındaki Grid Box belirleme aracı ile ligandların çevresindeki bölgeler mouse ile seçilmiş ve uygun şekilde çerçevelenmiştir (Şekil 25). Bu çerçeveleme işlemi sırasında belirlenen koordinatlar kaydedilmiştir. Tüm hedef proteinler için bu yöntemler tekrarlanarak, optimal koordinatlar belirlenmiştir.

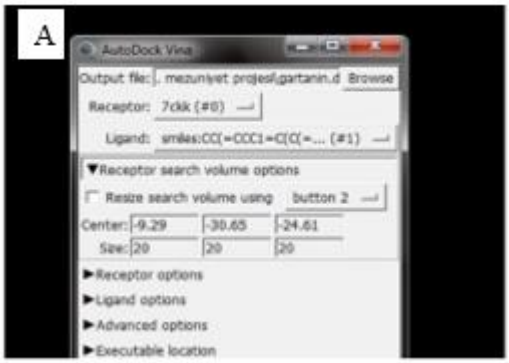


Şekil 25. GLP1-CAF Aktif Bölge Koordinatlarını Gösteren Görüntü

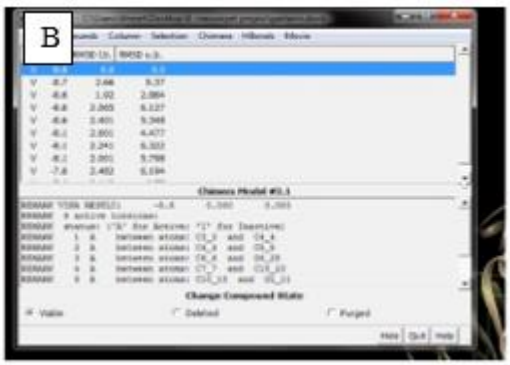
5.3.1.4 Autodock Vina ile Moleküler Docking Hesaplamaları

UCSF Chimera programı üzerinden önceden .pdbqt formatında hazırlanan hedef protein ve mol2 formatında kaydedilen ligand sistem içinde görselleştirildi. Daha sonra AutoDock Vina paketi açılarak "Output File> Browse…" sekmesi kullanılarak işlem sonuçlarının kaydedileceği dosya belirlendi. Ardından, reseptör ve ligand molekülleri seçilerek proteinin aktif bölge koordinatları girildi ve bir grid kutusu oluşturularak moleküler docking çalışması başlatıldı. Docking işlemi sonuçları elde edildikten sonra, "Model panel> Copy/combine molecular model…" sekmesi izlenerek protein ile en yüksek skora sahip moleküler yapı seçildi ve docking çalışmasının grafiksel gösterimi Tablo 13'te yapılmıştır.

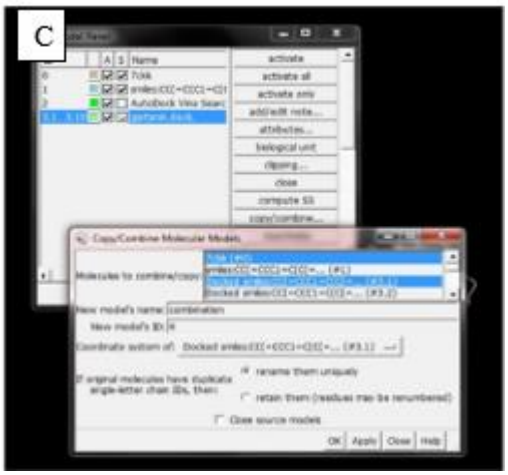
Tablo 13. Autodock Vina ile Moleküler Kenetleme Hesaplamalarına Genel Bakış



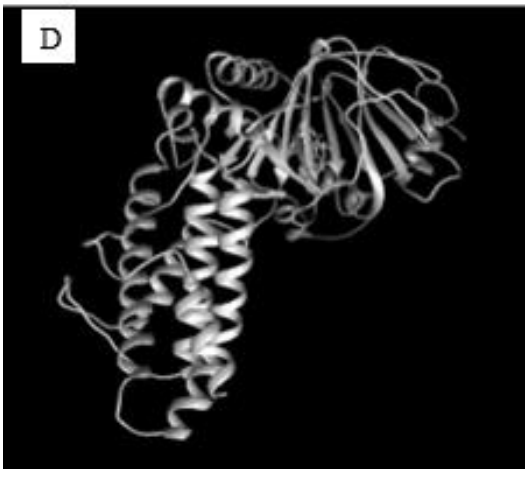
(A) 7CKK yapısını kullanılarak yapılan moleküler docking çalışması için hazırlanan konfigürasyon dosyası, Grid kutusu oluşturulurken kullanılan "center" ve "size" parametrelerini içermektedir



(B) "Moleküler docking çalışması sonucunda elde edilen aynı liganda farklı konumlara ait skorları gösteren dosya görüntüsü



(C) En uygun ligand pozisyonunun seçilmesi sürecini gösteren ekran görüntüsü

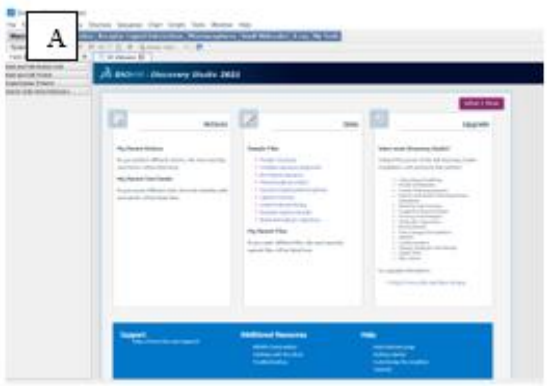


(D) Protein-ligand moleküler kenetlenme çalışmasının grafiksel temsili

5.3.1.5 Moleküler Docking Sonuçlarının Görselleştirilmesi

Autodock Vina ile hazırlanan ve .pdb formatında kaydedilen moleküler kenetleme sonuçları, BIOVIA Discovery Studio Visualizer programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Görsel analiz için, "Show receptor-ligand interaction on a 2D diagram> Show 2D diagram" sekmesi kullanılarak ligand ile protein arasındaki etkileşimler iki boyutlu olarak gösterilmiştir. Daha sonra, "Change the visibility of the receptor and ligand" sekmesi ile protein-ligand etkileşimlerinin, bağ uzunluklarının ve hangi aminoasitlerin bu etkileşimlere katıldığının belirlendiği iki boyutlu görsel üzerinde detaylı analiz yapılmıştır (Tablo 14). BIOVIA Discovery Studio Visualizer yazılımının bu modülü, ligand-protein etkileşimlerinin görsel olarak incelenmesinde kullanılmış ve analizlerde önemli bir araç olarak işlev görmüştür.

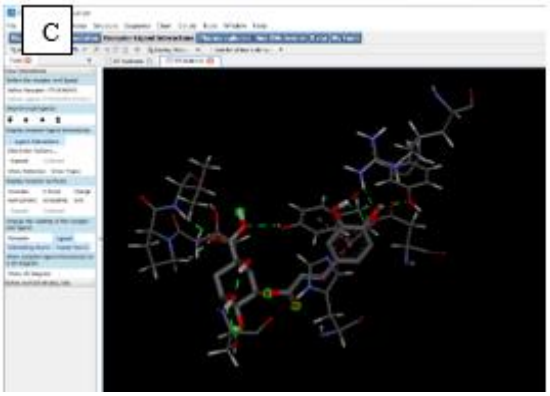
Tablo 14. BIOVIA Discovery Studio Visualizer ile Moleküler Kenetleme Sonuçlarının Görselleştirilmesine Ait Genel Bakış



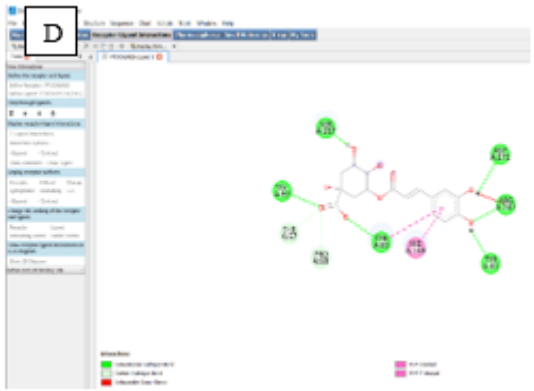
(A) BIOVIA Discovery Studio Visualizer yazılımının ana ekranının bir resmi



(B) BIOVIA Discovery Studio Visualizer yazılımı kullanılarak görselleştirilen protein-ligand kompleksinin üç boyutlu yapısı



(C) Protein ve ligand arasındaki bağlarda hangi amino asitlerin yer aldığını gösteren görsel analiz



(D) BIOVIA Discovery Studio Visualizer yazılımı kullanılarak görselleştirilen protein-ligand kompleksinin ikinci boyutlu yapısı

Yapılan tüm moleküler docking işlemleri yukarıdaki yazılımlar kullanılarak elde edilmiştir. Bu yazılımların indirildiği web sunucularındaki (https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/ ve https://www.3ds.com/products/biovia/discovery-studio) Tutorial ve Help sekmelerinde kullanımları anlatılmaktadır. Yukarıda tüm işlemlerin kısa bir özeti verilmiştir. Örnek olarak ise hedef proteinler arasında yer alan FTO proteini verilmiştir. Tüm işlemler her bir hedef protein için ayrı ayrı uygulanmıştır.

5.4 İstatistiksel Analiz

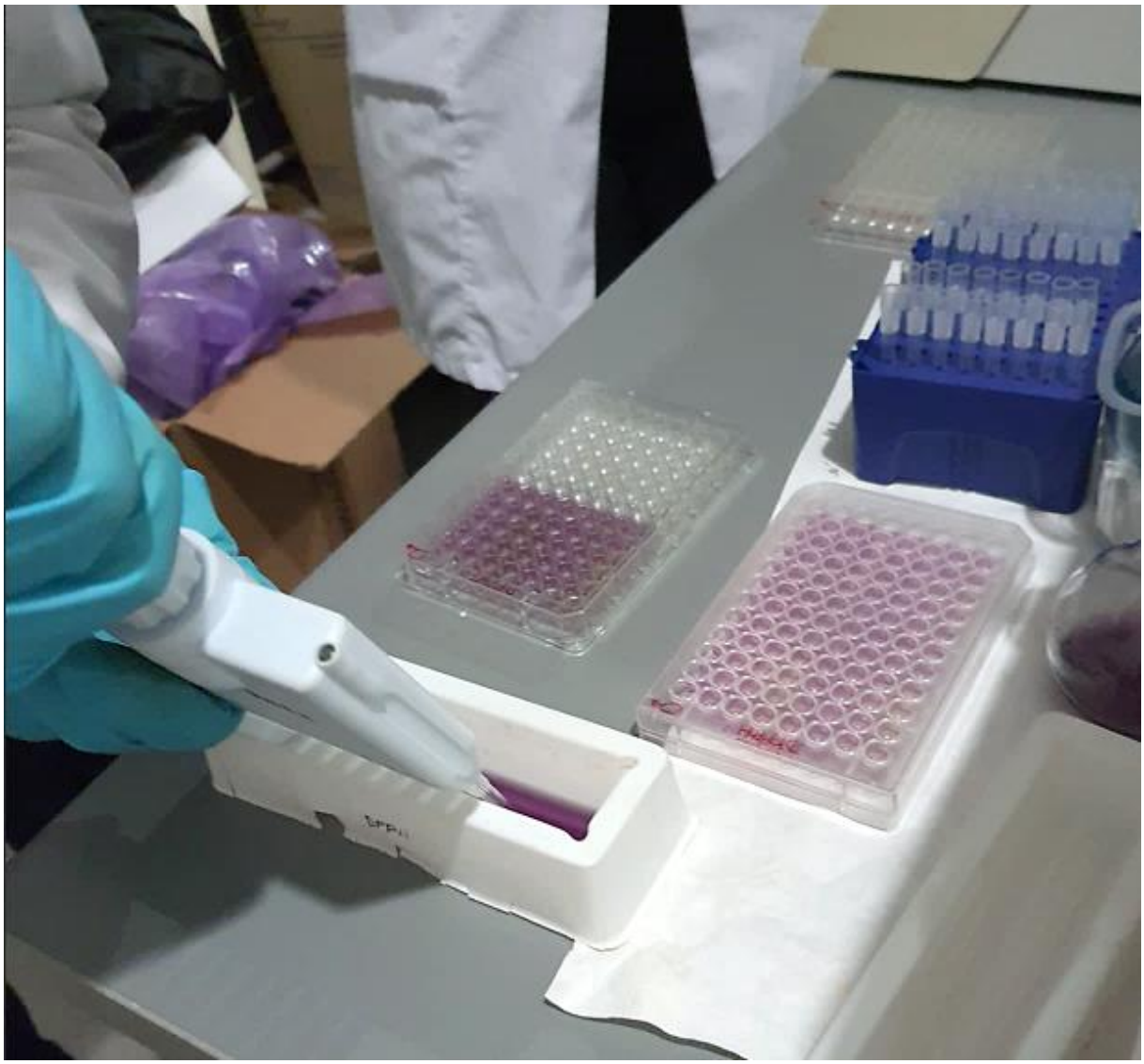
İn-Silico Modelleme analizleri için, hedef proteinlerin kristal yapısı Protein Data Bank'ten indirilmiş, ardından USCF Chimera yazılımı kullanılarak proteinlerin kristal yapılarına bağlı ligandların lokalizasyonu incelenmiştir. Daha sonra, moleküler docking hesaplamaları için Autodock Vina 1.1.2 yazılımından yararlanılmıştır. Protein-ligand etkileşimlerinin detaylı olarak araştırılması ve görselleştirilmesi amacıyla ise BIOVIA Discovery Studio Visualizer yazılımı kullanılmıştır (Şekerler, 2020).

6. BULGULAR

6.1 *In-Vitro* Antioksidan Aktivite Analiz Bulguları

6.1.1 DPPH Radikalini Süpürücü Aktivite Tayini

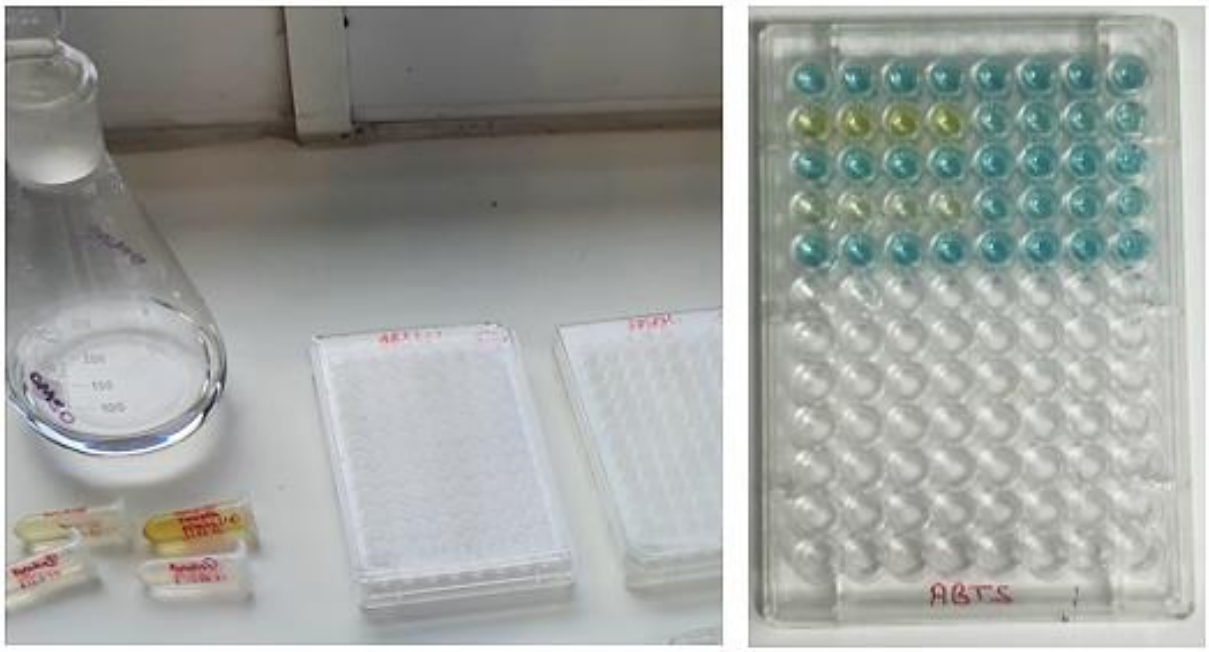
UDE'nin (*Urtica dioica L. türü* yaprak etanol ekstresi) 500,20 µg/mL'lik IC_{50} değeriyle orta derecede bir DPPH radikal süpürücü etkiye sahip olduğu olduğu, standartla (Askorbik asit IC_{50}: 40,23 µg/mL) karşılaştırıldığında ise düşük antioksidan aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Tablo 15) (Şekil 26)



Şekil 26. DPPH Deneyi Mikroplaka Görüntüsü

6.1.2 $ABTS^{\bullet+}$ Radikal Katyonunu Süpürücü Aktivite Tayini

UDE'nin (*Urtica dioica L. türü* yaprak etanol ekstresi), 101,50 µg/mL'lik IC_{50} değeriyle iyi derecede bir ABTS radikal katyonunu süpürücü etkiye sahip olduğu olduğu, standartla (Troloks IC_{50}: 4,54 µg/mL) karşılaştırıldığında ise düşük antioksidan aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Tablo 15) (Şekil 27)



Şekil 27. ABTS+ Deneyi Mikroplaka Görüntüsü

6.2 Total Bileşik Miktar Tayini Bulguları

6.2.1 Toplam Fenolik Bileşik Miktarı

UDE'nin (*Urtica dioica L. türü* yaprak etanol ekstresi) gallik asite eş değer olarak total fenolik bileşik miktarı standart gallik asit grafiğinden elde edilen denklem üzerinden hesaplanmıştır (y=0,088x+0,07287 [R2: 0.9821])

Bu denkleme göre UDE'nin, g ekstrede 27,36 mg gallik asite eşdeğer miktarda toplam fenolik bileşik miktarına sahip olduğu gözlenmiştir (Tablo 15) (Şekil 28)

6.2.2 Toplam Flavonoid Bileşik Miktarı

UDE'nin (*Urtica dioica L. türü* yaprak etanol ekstresi) kersetine eş değer olarak total flavonoid bileşik miktarı standart kersetin grafiğinden elde edilen denklem üzerinden hesaplanmıştır (y=0,006x-0,01488 [R2:0.9816]). Bu denkleme göre UDE'nin, g ekstrede 140,00 mg kersetine eşdeğer miktarda toplam flavonoid bileşik miktarına sahip olduğu gözlenmiştir (Tablo 15).



Şekil 28. The Perkin Elmer 2300 EnSpire Multilabel Plate Okuyucu

Tablo 15. Urtica dioica L. Türü Bitkisi Yaprak Etanol Ekstresinin Antioksidan Aktiviteleri ve Toplam Madde Miktarları

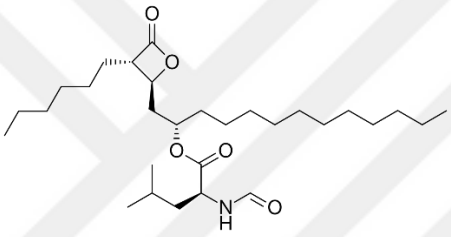
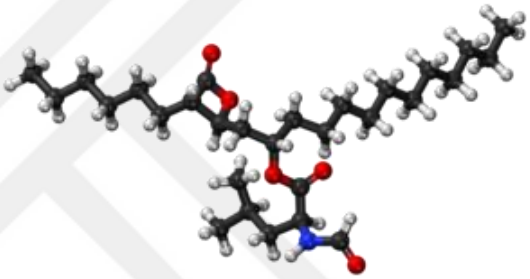
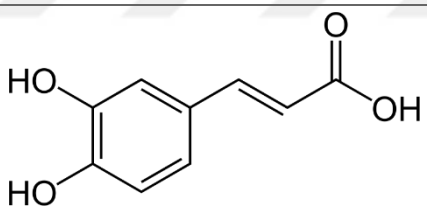
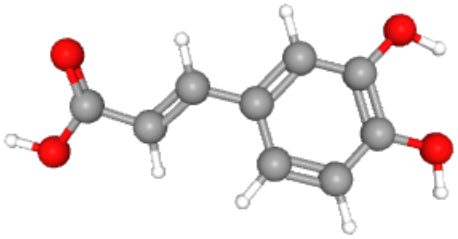
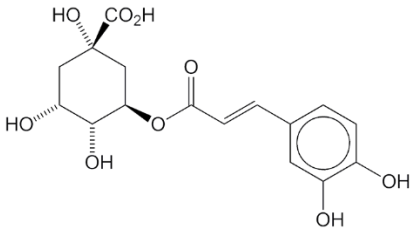
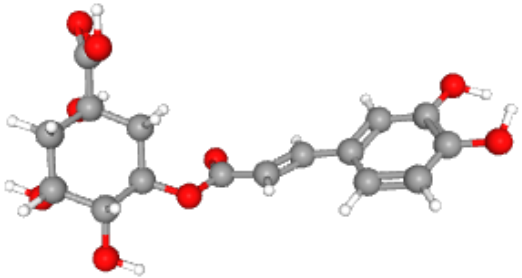
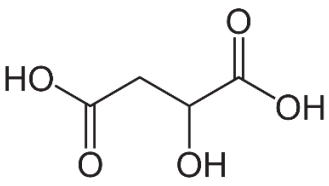
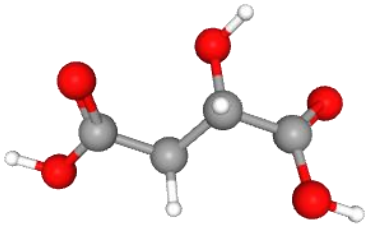
Deneyler	**Ekstre**	**Standartlar**
	UDE	
DPPH Radikalini Süpürücü Aktivite (IC_{50}, µg/mL)	500,20 ± 8,27	Askorbik asit 40,23 ± 2,08
ABTS Radikal Katyonunu Süpürücü Aktivite (IC_{50}, µg/mL)	101,50 ± 0,57	Troloks 4,54 ± 0,08
Toplam Fenolik Bileşik Miktarı (mg GAE / g ekstre)	27,36 ± 0,74	
Toplam Flavonoid Bileşik Miktarı (mg KE / g ekstre)	140,00 ± 2,36	

UDE: *Urtica dioica L.* yaprak etanol ekstresi
IC_{50}: Radikalin veya enzimin % 50'sini inhibe eden konsantrasyon
GAE: Gallik asit eşdeğeri
KE: Kersetin eşdeğeri

6.2. İn- Siliko Bulgular

İn siliko ortamda çalıştığımız *Urtica dioica L.* türünün, LS-MS Analizi sonuçlarına göre ligand olarak kontrol grubu Orlistat ile bitki yaprağında bulunan majör molekülleri (Malic acid, Chlorogenic acid, Caffeic acid) ile obezite patogenezinde yer alan başlıca proteinler reseptör seçilerek (FTO, Lipaz, GLP-1, PPARγ) moleküler docking çalışmaları yapılmıştır. Pozitif kontrol olarak orlistatın bu proteinler üzerindeki bağlanma değerlerini kullanılmıştır. Protein Data Bankasından indirilen ligandların 2D ve 3D görüntüleri Tablo 16' da verilmiştir.

Tablo 16. Urtica dioca L. Türü Bitkisi için Seçilen Ligandların 2D Yapıları ve 3D Konformasyon Görüntüleri

Ligand	2D Structure	3D Conformer
Orlistat (Kontrol)		
Caffeic acid		
Chlorogenic acid		
Malic acid		

6.3 *İn- Siliko* Moleküler Modelleme Bulguları

Protein Data Bankasından indirilen kristalografik yapıların aktif bölgelerinin koordinatları ve grid büyüklükleri tablodaki gibi hesaplanarak belirlenmiştir (Tablo 17). Proteinlere bağlı ligandlar ve su molekülleri temizlendikten sonra hidrojenler ve yükleri eklenerek moleküler kenetlenmeye hazır hale getirilmiştir. *Urtica dioica L. türü* bitkisinin ekstresinin içerdiği majör bileşikler Pubchem veritabanından indirildikten sonra, USCF Chimera 1.16. yazılımı ile yükleri ve en düşük enerjili konformasyonları belirlenerek mol2. Formatında kaydedilmiştir.

Moleküler kenetlenme enerji hesapları Autodock Vina 1.1.2 yazılımının standart protokülüne göre yapılmıştır. Bu işlemler sonucunda, *Urtica dioica L. türü* bitkisine ait majör bileşiklerden en etkili çıkan moleküller üzerine daha detaylı protein-ligand etkileşimleri için BIOVIA Discovery Studio Visualizer yazılımı ve PLIP web sunucusu kullanılmıştır.

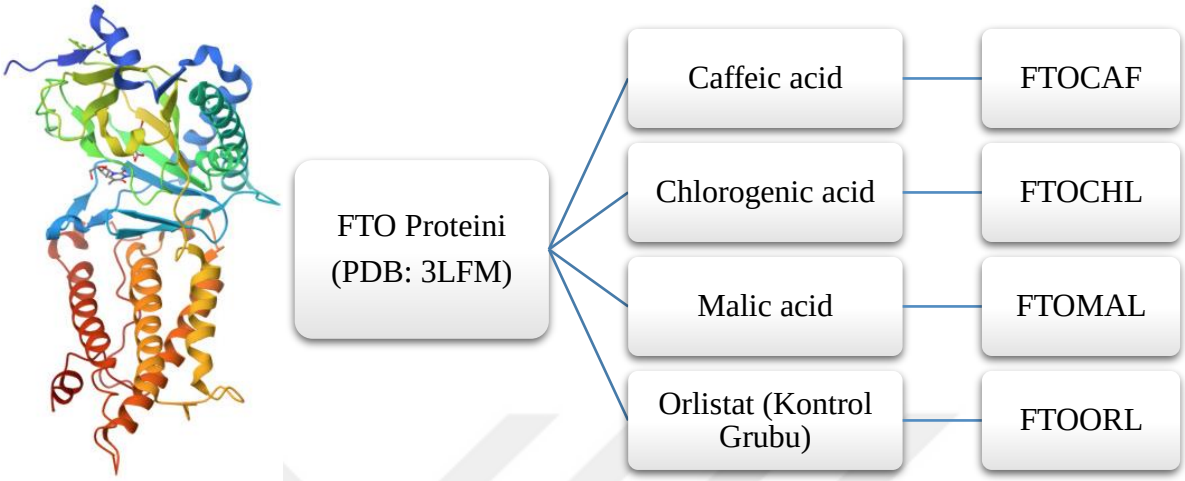
Tablo 17. Proteinlerin Kristalografik Yapıların Aktif Bölgelerinin Koordinatları ve Grid Kutusu Büyüklükleri

Protein İsmi	**Protein Data Bank ID**	**Aktif Bölge Koordinatları**			**Grid Kutusu Büyüklüğü**
		X	Y	Z	
FTO	3LFM (a zinciri)	29.57	-4.78	-26.29	20*20*20
PPAR Ɣ	4R2U (a zinciri)	13.10	13.59	41.37	25* 25*25
PANKREATİK LİPAZ	1LPA (a zinciri)	15.16	22.97	46.68	40*40*40
GLP-1	4K5Y (a zinciri)	-31.05	-15.17	40.71	75*75*75

….

6.3.1 FTO Proteinine ait Konformasyon Bulguları

FTO Proteini (PDB: 3LFM)- *Urtica dioica L. türü* Ligand Etkileşimleri Şekil 29'da verilen şekilde kodlanmıştır.

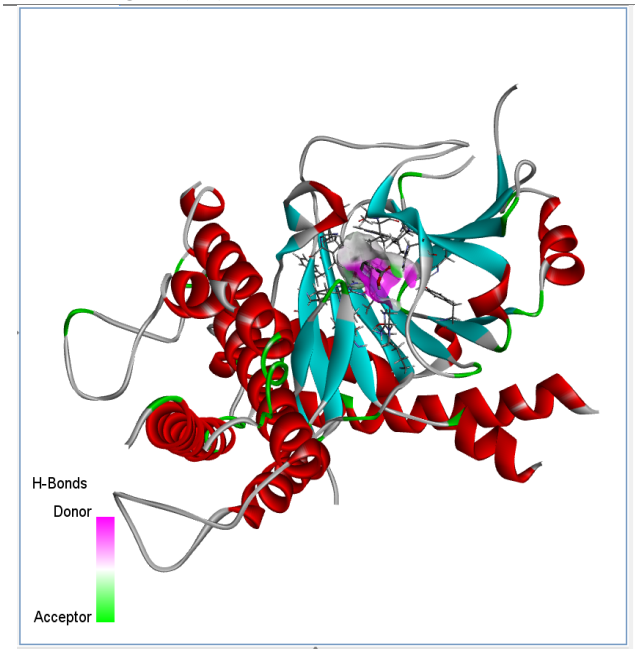
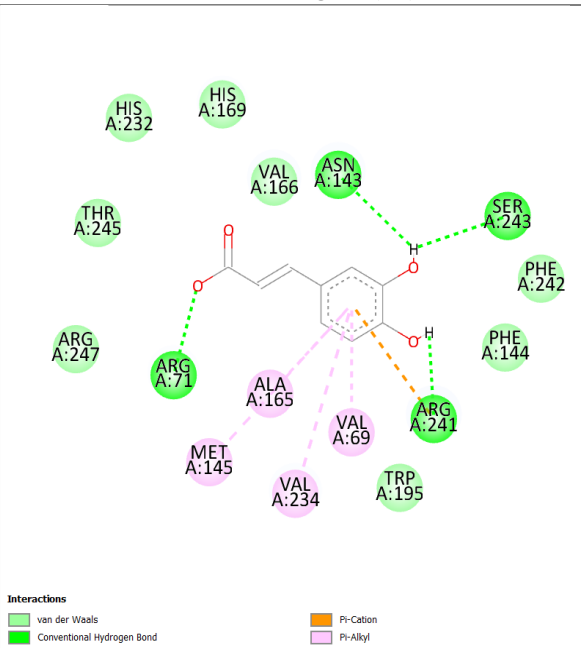


Şekil 29. FTO Proteini (PDB: 3LFM)- Urtica dioica L. türü Ligand Etkileşimleri

6.3.1.1 FTOCAF

FTO Proteini ile Caffeic acid (CAF) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tiplerinin sonuçları Tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18. FTO Proteini ile Caffeic acid (CAF) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri

FTO-CAF	***Molecular Docking Skor: -7,0***
Protein-Ligand (3D)	**Protein-Ligand (2D)**
	

Tablo 18. (Devamı) FTO Proteini ile Caffeic acid (CAF) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri

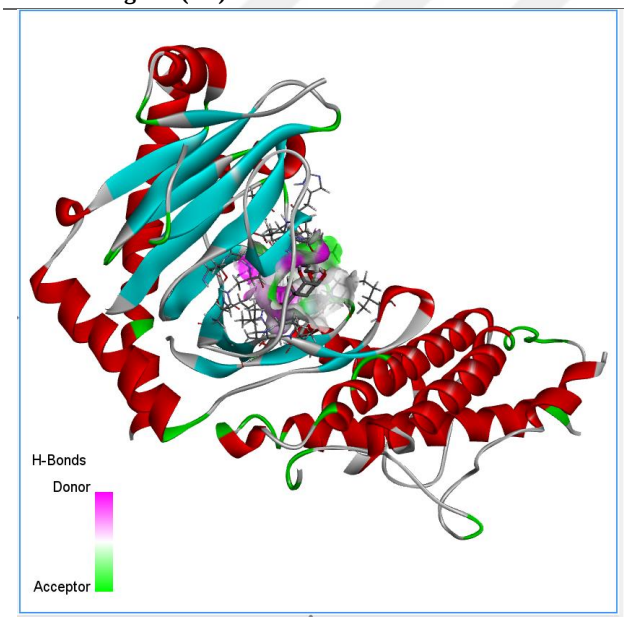
Aminoaasit İsim	Bağ Uzunluğu	Kategori	Bağ Tipi
A:ARG71:HH21- B:CAF1:O2	2,50377	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
B:CAF1:H7- A:ASN143:O	2,30071	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
B:CAF1:H7- A:SER243:OG	3,06818	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
B:CAF1:H8- A:ARG241:O	1,91848	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
A:ARG241:NH2- B:CAF1	3,63577	Hydrogen Bond; Electrostatic	Pi-Cation; Pi-Donor Hydrogen Bond
B:CAF1- A:VAL69	4,26078	Hydrophobic	Pi-Alkyl
B:CAF1- A:MET145	5,49136	Hydrophobic	Pi-Alkyl
B:CAF1-A:ALA165	4,75612	Hydrophobic	Pi-Alkyl
B:CAF1- A:VAL234	5,12967	Hydrophobic	Pi-Alkyl

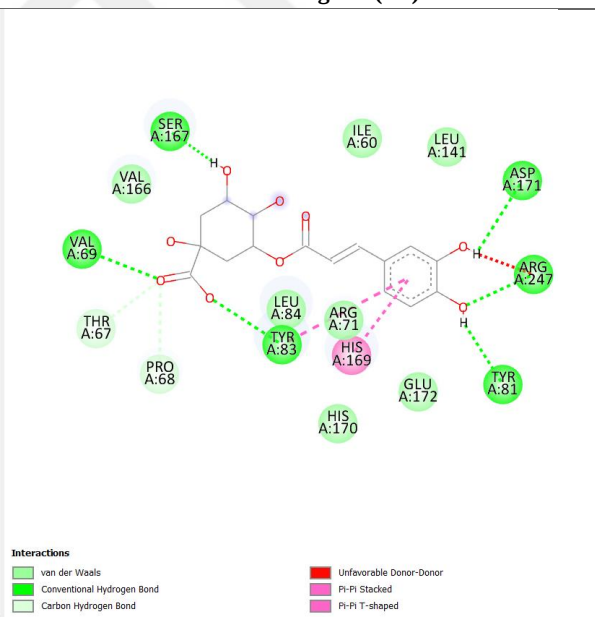
6.3.1.2 FTOCHL

FTO Proteini ile Chlorogenic acid (CHL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tiplerinin sonuçları Tablo 19'da verilmiştir.

Tablo 19. FTO Proteini ile Chlorogenic acid (CHL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri

FTO-CHL	***Molecular Docking Skor: -8,1***
Protein-Ligand (3D)	**Protein-Ligand (2D)**





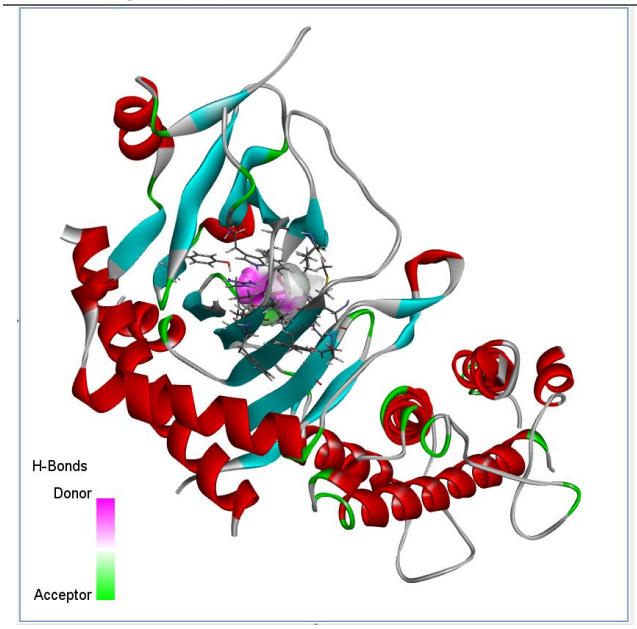
Aminoaasit İsim	Bağ Uzunluğu	Kategori	Bağ Tipi
A:VAL69:HN- B:CHL1:O1	2,21004	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
A:TYR83:HH- B:CHL1:O2	2,33099	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
A:ARG247:HH22 - B:CHL1:O6	2,09783	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
B:CHL1:H15- A:TYR81:OH	2,02101	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
B:CHL1:H16- A:ASP171:OD1	2,7026	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
B:CHL1:H18- A:SER167:OG	2,25678	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
B:CHL1:H9- B:CHL1:O9	1,76058	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
A:THR67:HB- B:CHL1:O1	2,21947	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
A:PRO68:HD2- B:CHL1:O1	2,37002	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
A:HIS169- B:CHL1	4,49113	Hydrophobic	Pi-Pi Stacked
A:TYR83- B:CHL1	4,69578	Hydrophobic	Pi-Pi T-shaped

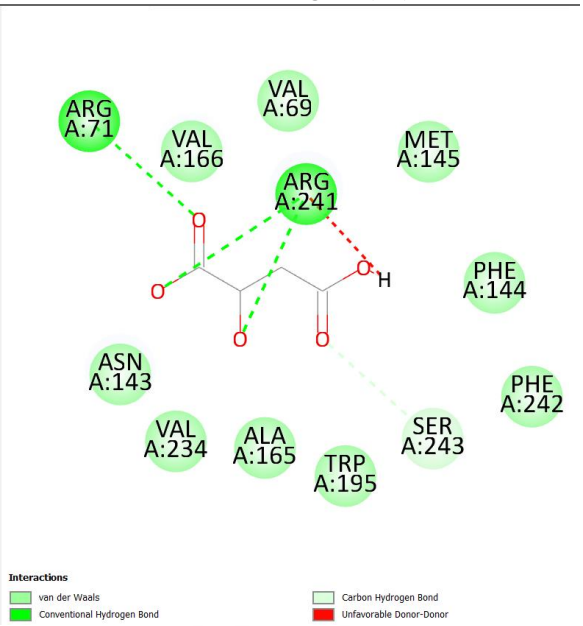
6.3.1.3 FTOMAL

FTO Proteini ile Malic acid (MAL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tiplerinin sonuçları Tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 20. FTO Proteini ile Malic acid (MAL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri

FTO-MAL	***Molecular Docking Skor: -5,3***
Protein-Ligand (3D)	**Protein-Ligand (2D)**



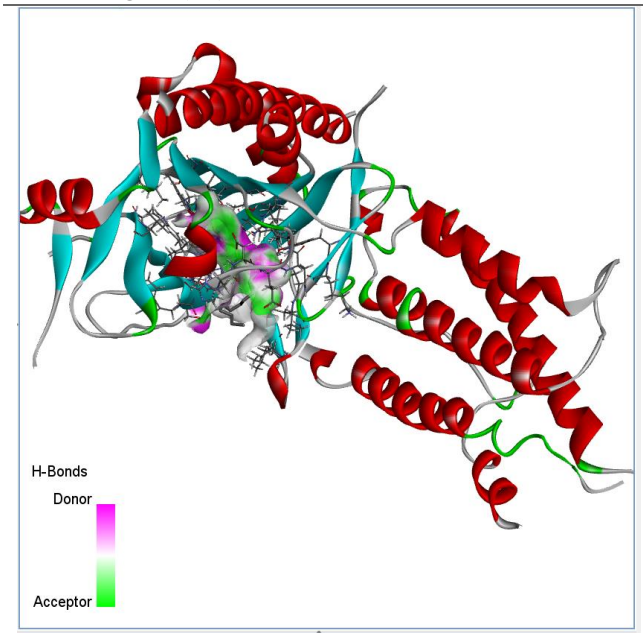
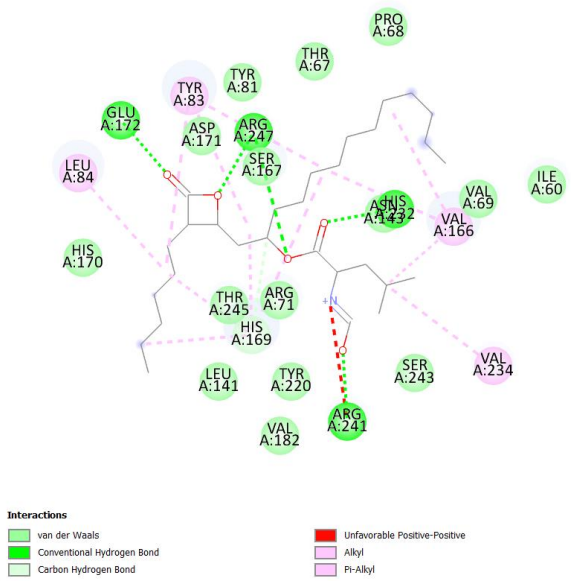


Aminoaasit İsim	**Bağ Uzunluğu**	**Kategori**	**Bağ Tipi**
A:ARG71:HH22 - B:MAL1:O1	2,91514	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
A:ARG241:HH22 - B:MAL1:O2	2,44784	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
A:ARG241:HH22 - B:MAL1:O3	1,99963	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
A:SER243:HB2- B:MAL1:O4	3,06664	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond

6.3.1.4 FTOORL

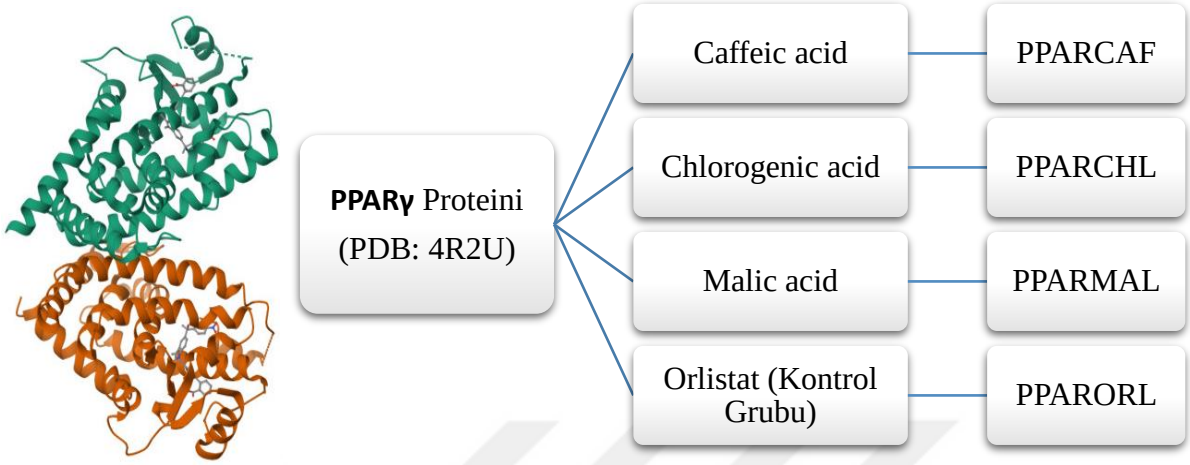
FTO Proteini ile Orlistat (ORL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tiplerinin sonuçları Tablo 21'de verilmiştir.

Tablo 21. FTO Proteini ile Orlistat (ORL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri

FTO-ORL		***Molecular Docking Skor: -6,7***	
Protein-Ligand (3D)		**Protein-Ligand (2D)**	
			
Aminoaasit İsim	**Bağ Uzunluğu**	**Kategori**	**Bağ Tipi**
A:GLU172:HN- B:ORL1:O1	1,89312	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
A:HIS232:HE2- B:ORL1:O4	2,20849	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
A:ARG241:HH11- B:ORL1:O5	3,00715	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
A:ARG241:HH21- B:ORL1:O5	2,0051	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
A:ARG247:HE- B:ORL1:O2	3,0982	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
A:ARG247:HH21- B:ORL1:O3	2,99337	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
A:ARG247:HH22- B:ORL1:O2	2,20883	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
B:ORL1:C12- A:HIS169:NE2	3,17522	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
A:VAL166- B:ORL1	3,84493	Hydrophobic	Alkyl
A:VAL166- B:ORL1	4,35672	Hydrophobic	Alkyl
B:ORL1- A:LEU84	4,58096	Hydrophobic	Alkyl
B:ORL1:C26- A:VAL166	4,20824	Hydrophobic	Alkyl
B:ORL1:C26- A:VAL234	4,60086	Hydrophobic	Alkyl
A:TYR83- B:ORL1	5,18847	Hydrophobic	Pi-Alkyl
A:TYR83- B:ORL1	5,41751	Hydrophobic	Pi-Alkyl
A:TYR83- B:ORL1	5,28217	Hydrophobic	Pi-Alkyl
A:HIS169- B:ORL1	4,20914	Hydrophobic	Pi-Alkyl
A:HIS169- B:ORL1	5,39156	Hydrophobic	Pi-Alkyl
A:HIS169- B:ORL1	4,3505	Hydrophobic	Pi-Alkyl
A:HIS169- B:ORL1:C21	4,87205	Hydrophobic	Pi-Alkyl

6.3.2 PPARγ Proteinine ait Konformasyon Bulguları

PPARγ Proteini (PDB: 4R2U)- Urtica dioica L. türü Ligand Etkileşimleri Şekil 30'da verilen şekilde kodlanmıştır.

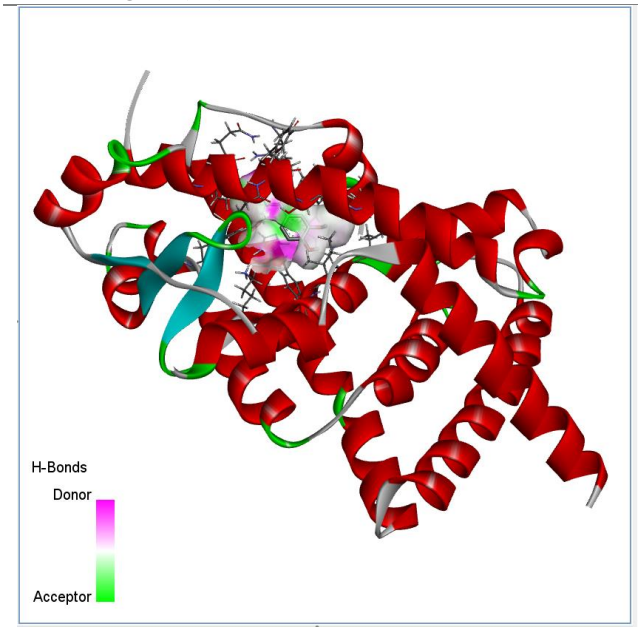
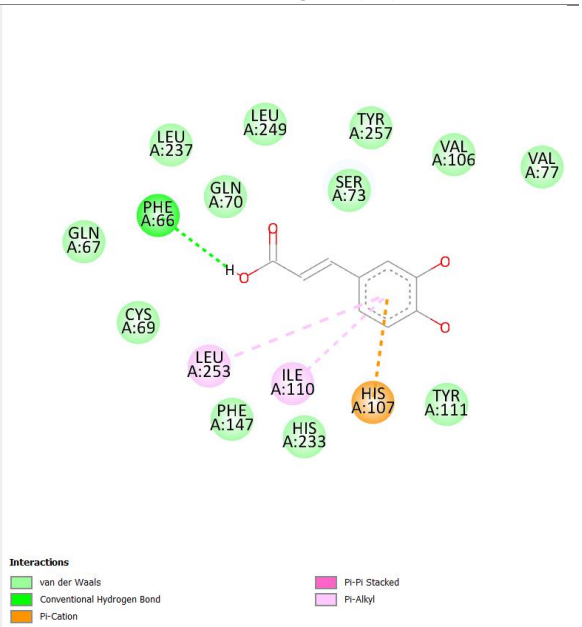


Şekil 30. PPARγ Proteini (PDB: 4R2U)- Urtica dioica L. türü Ligand Etkileşimleri

6.3.2.1 PPARCAF

PPARγ Proteini ile Caffeic acid (CAF) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tiplerinin sonuçları Tablo 22'de verilmiştir.

Tablo 22. PPARγ Proteini ile Caffeic acid (CAF) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri

PPARγ-CAF	***Molecular Docking Skor: -6,3***
Protein-Ligand (3D)	**Protein-Ligand (2D)**
	

Tablo 22. (Devamı) PPARγ Proteini ile Caffeic acid (CAF) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri

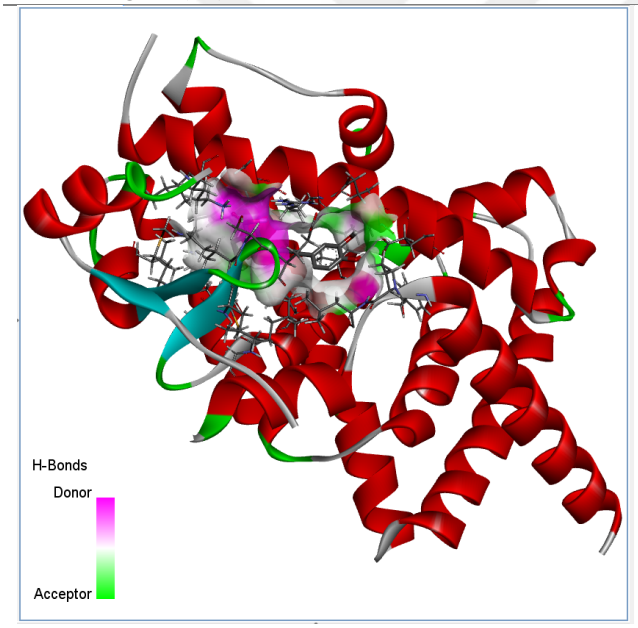
Aminoaasit İsim	Bağ Uzunluğu	Kategori	Bağ Tipi
B:CAF1:H6 - A:PHE66:O	2,32642	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
A:HIS107:NE2 - B:CAF1	4,06875	Electrostatic	Pi-Cation
A:HIS107 - B:CAF1	4,71129	Hydrophobic	Pi-Pi Stacked
B:CAF1 - A:ILE110	5,1801	Hydrophobic	Pi-Alkyl
B:CAF1 - A:LEU253	5,45323	Hydrophobic	Pi-Alkyl

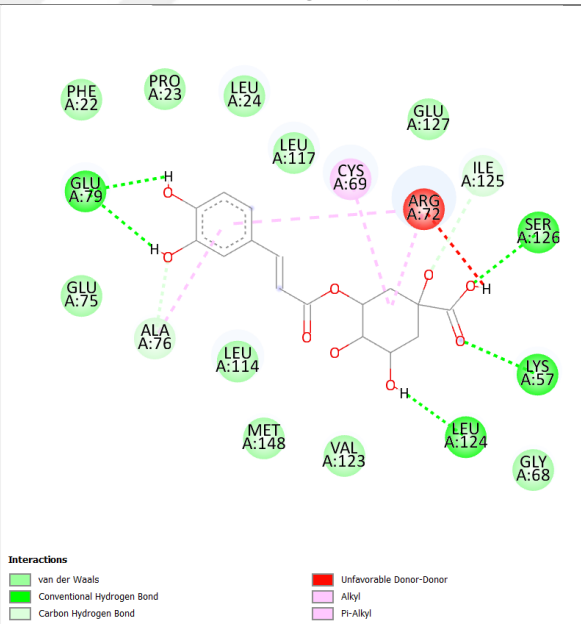
6.3.2.2 PPARCHL

PPARγ Proteini ile Chlorogenic acid (CHL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri sonuçları Tablo 23'te verilmiştir.

Tablo 23. PPARγ Proteini ile Chlorogenic acid (CHL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri

PPARγ-CHL	***Molecular Docking Skor: -8,1***
Protein-Ligand (3D)	**Protein-Ligand (2D)**



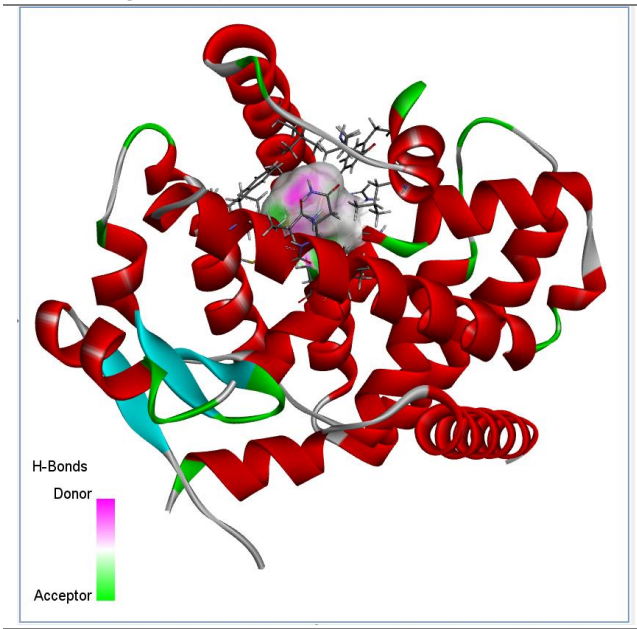
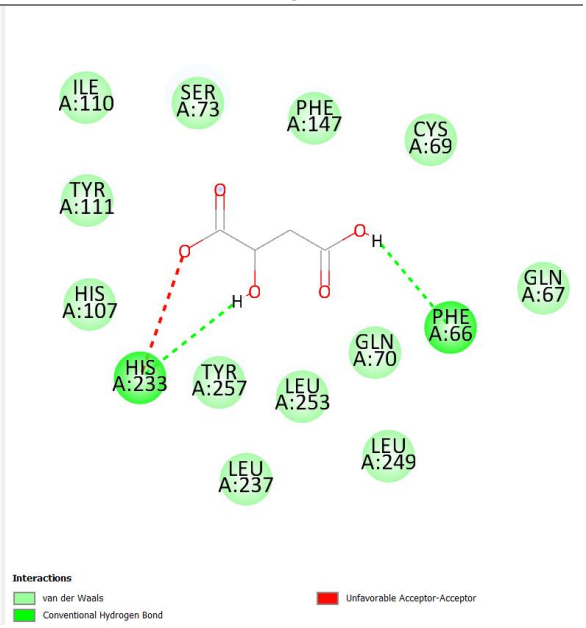


Aminoaasit İsim	Bağ Uzunluğu	Kategori	Bağ Tipi
A:LYS57:HZ1 - B:CHL1:O1	2,22418	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
A:SER126:HN - B:CHL1:O2	2,05071	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
B:CHL1:H15 - A:GLU79:OE1	2,08678	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
B:CHL1:H16 - A:GLU79:OE2	2,35333	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
B:CHL1:H17 - B:CHL1:O5	2,73284	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
B:CHL1:H18 - A:LEU124:O	1,90519	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
B:CHL1:H9 - B:CHL1:O4	1,75037	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
A:ALA76:HA - B:CHL1:O7	2,92786	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
A:ILE125:HA - B:CHL1:O3	2,64258	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
A:CYS69 - B:CHL1	4,29252	Hydrophobic	Alkyl
A:ARG72 - B:CHL1	4,5216	Hydrophobic	Alkyl
B:CHL1 - A:ARG72	5,0949	Hydrophobic	Pi-Alkyl
B:CHL1 - A:ALA76	5,45568	Hydrophobic	Pi-Alkyl

6.3.2.3 PPARMAL

PPARγ Proteini ile Malic acid (MAL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri sonuçları Tablo 24'te verilmiştir.

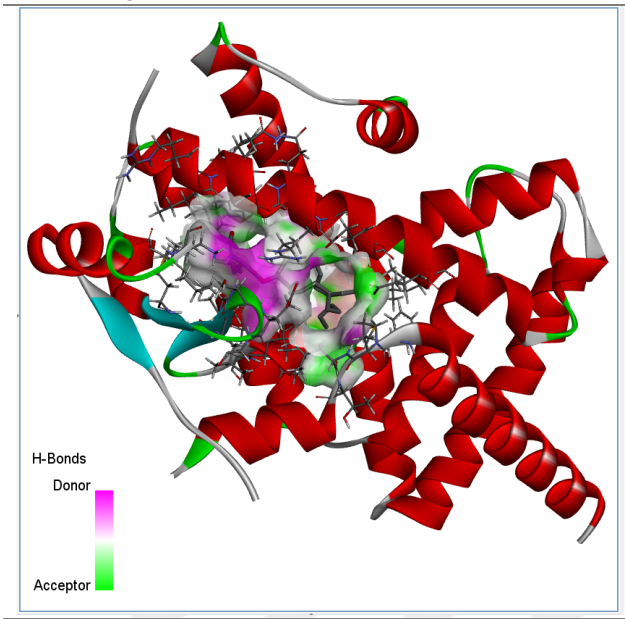
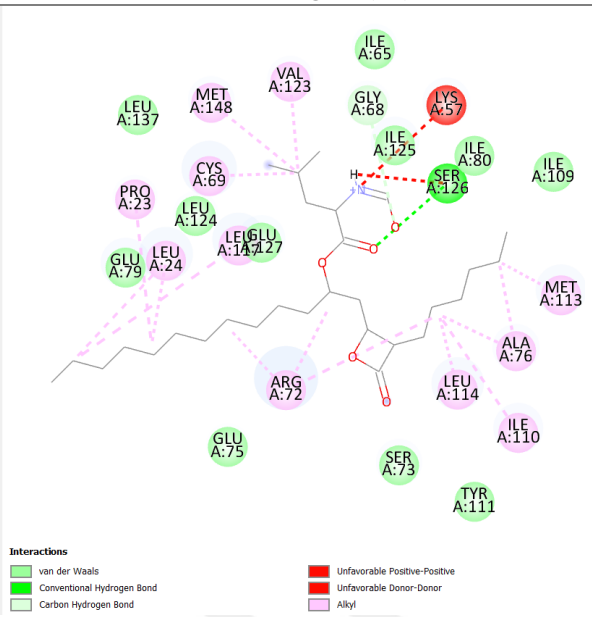
Tablo 24. PPARγ Proteini ile Malic acid (MAL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri

PPARγ -MAL			***Molecular Docking Skor: -5,0***
Protein-Ligand (3D)		**Protein-Ligand (2D)**	
			
Aminoaasit İsim	**Bağ Uzunluğu**	**Kategori**	**Bağ Tipi**
B:MAL1:H6 - A:PHE66:O	2,33428	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
B:MAL1:H5 - A:HIS233:NE2	2,92703	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond

6.3.2.4 PPARORL

PPARγ Proteini ile Orlistat (ORL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri sonuçları Tablo 25'te verilmiştir.

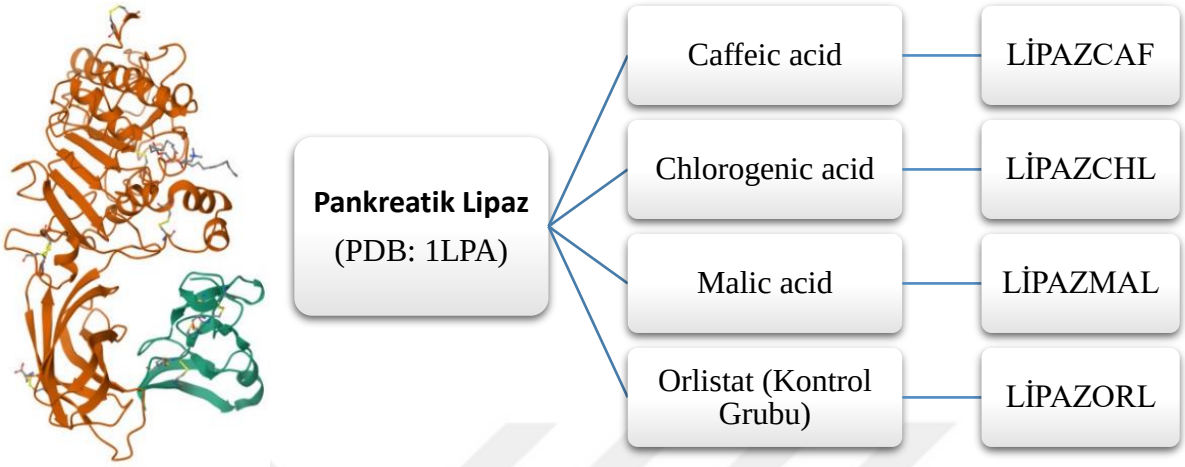
Tablo 25. PPARγ Proteini ile Orlistat (ORL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri

PPARγ -ORL	***Molecular Docking Skor: -7,3***
Protein-Ligand (3D)	**Protein-Ligand (2D)**
	

Aminoaasit İsim	**Bağ Uzunluğu**	**Kategori**	**Bağ Tipi**
A:SER126:HN - B:ORL1:O4	2,13525	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
A:GLY68:HA2 - B:ORL1:O5	2,99659	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
A:PRO23 - B:ORL1	4,32209	Hydrophobic	Alkyl
A:ARG72 - B:ORL1	3,61606	Hydrophobic	Alkyl
A:ARG72 - B:ORL1	4,47293	Hydrophobic	Alkyl
A:ARG72 - B:ORL1	5,42321	Hydrophobic	Alkyl
A:ALA76 - B:ORL1	3,97557	Hydrophobic	Alkyl
A:ALA76 - B:ORL1:C21	3,71208	Hydrophobic	Alkyl
B:ORL1 - A:LEU24	4,90337	Hydrophobic	Alkyl
B:ORL1:C2 - A:LEU24	4,26346	Hydrophobic	Alkyl
B:ORL1:C2 - A:LEU117	4,54337	Hydrophobic	Alkyl
B:ORL1:C26 - A:CYS69	4,4646	Hydrophobic	Alkyl
B:ORL1:C26 - A:VAL123	4,57178	Hydrophobic	Alkyl
B:ORL1:C26 - A:MET148	5,27353	Hydrophobic	Alkyl
B:ORL1 - A:ILE110	4,59217	Hydrophobic	Alkyl
B:ORL1 - A:LEU114	5,47617	Hydrophobic	Alkyl
B:ORL1:C21 - A:MET113	4,22845	Hydrophobic	Alkyl

6.3.3 PANKREATİK LİPAZ'a ait Konformasyon Bulguları

Pankreatik Lipaz- (PDB: 1LPA)- Urtica dioica L. türü Ligand Etkileşimleri Şekil 31'de verilen şekilde kodlanmıştır.

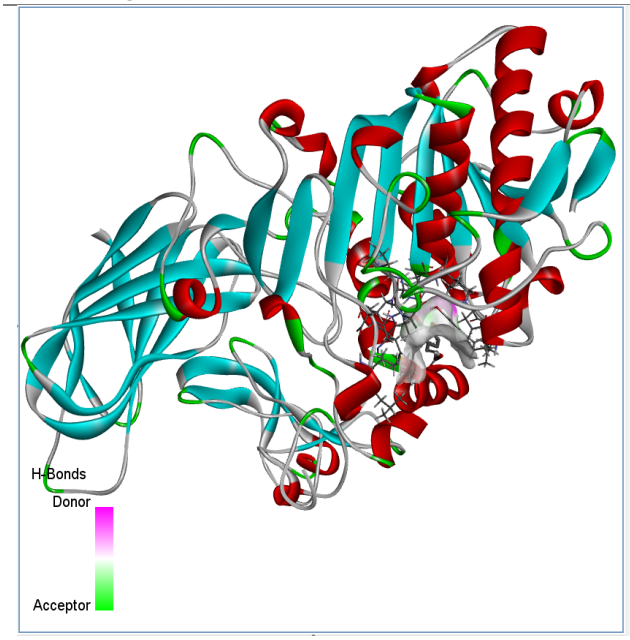
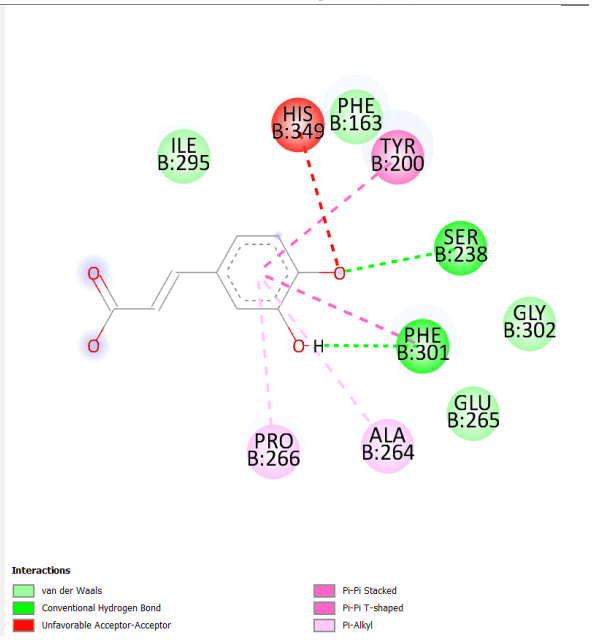


Şekil 31. Pankreatik Lipaz- (PDB: 1LPA)- Urtica dioica L. türü Ligand Etkileşimleri

6.3.3.1 LİPAZCAF

Pankreatik Lipaz ile Caffeic acid (CAF) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri sonuçları Tablo 26'da verilmiştir.

Tablo 26. Pankreatik LİPAZ ile Caffeic acid (CAF) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri

LİPAZ-CAF	***Molecular Docking Skor:-6,8***
Protein-Ligand (3D)	**Protein-Ligand (2D)**
	

Tablo 26. (Devamı) Pankreatik LİPAZ ile Caffeic acid (CAF) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri

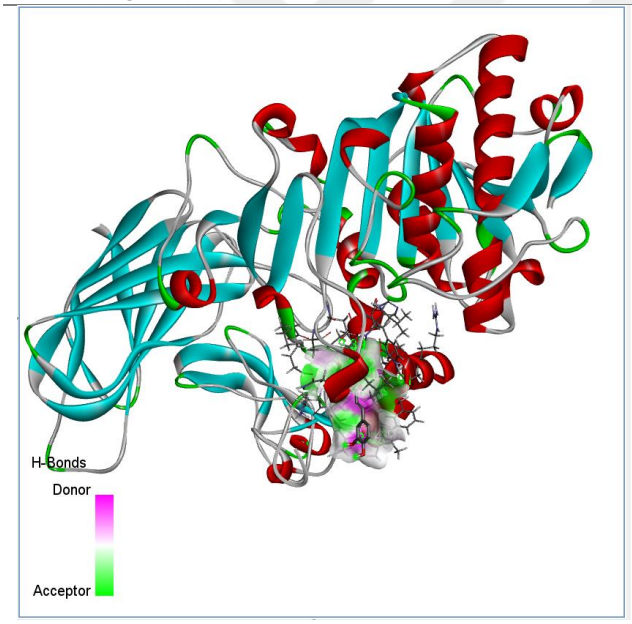
Aminoaasit İsim	Bağ Uzunluğu	Kategori	Bağ Tipi
B:SER238:HG - C:CAF1:O4	2,32718	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
C:CAF1:H7 - B:PHE301:O	2,18011	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
B:TYR200 - C:CAF1	4,6149	Hydrophobic	Pi-Pi Stacked
B:PHE301 - C:CAF1	4,55521	Hydrophobic	Pi-Pi T-shaped
C:CAF1 - B:ALA264	5,23244	Hydrophobic	Pi-Alkyl
C:CAF1 - B:PRO266	5,27503	Hydrophobic	Pi-Alkyl

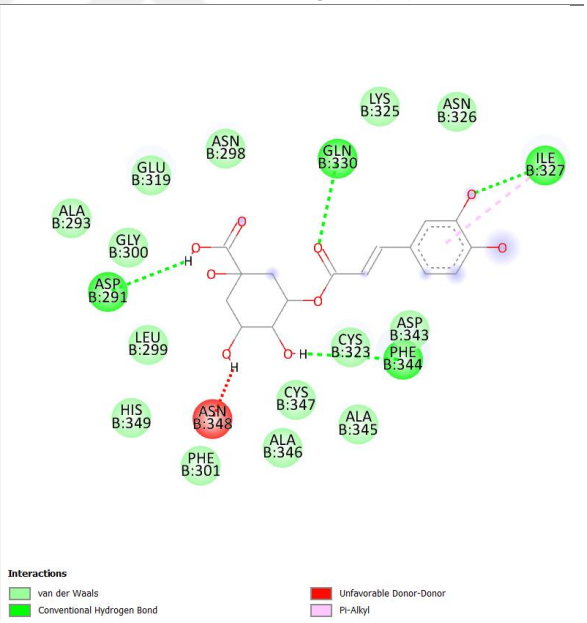
6.3.3.2 LİPAZCHL

Pankreatik Lipaz ile Chlorogenic acid (CHL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri sonuçları Tablo 27'de verilmiştir.

Tablo 27. Pankreatik Lipaz ile Chlorogenic acid (CHL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri

LİPAZ-CHL	***Molecular Docking Skor: -8,1***
Protein-Ligand (3D)	**Protein-Ligand (2D)**



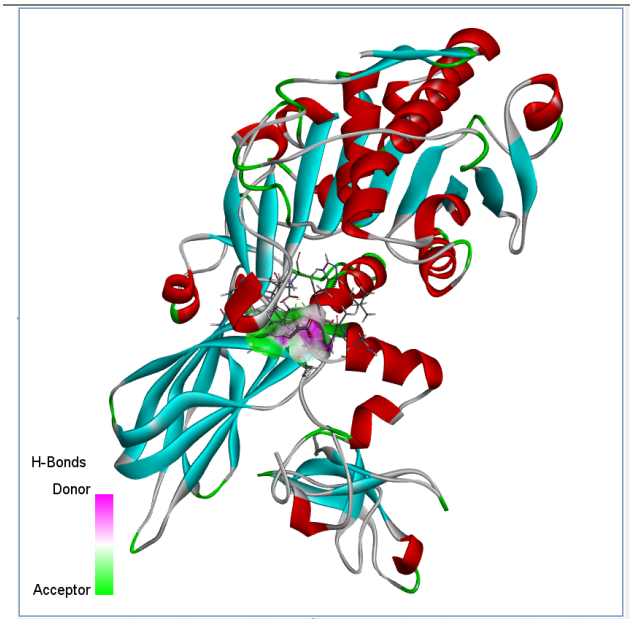
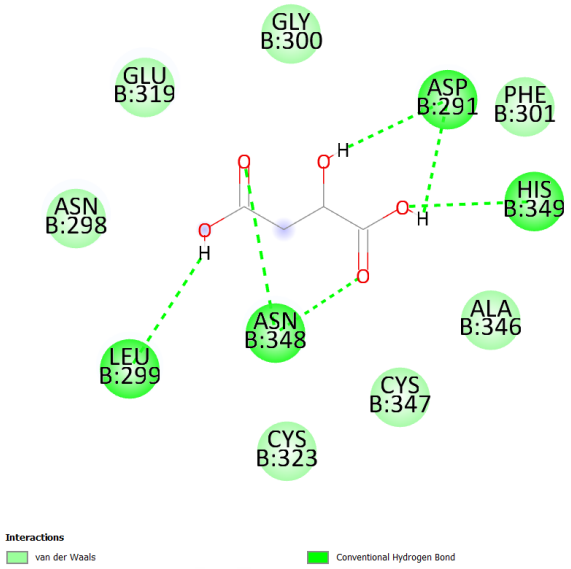


Aminoaasit İsim	Bağ Uzunluğu	Kategori	Bağ Tipi
B:ILE327:HN - C:CHL1:O7	2,02243	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
B:GLN330:HE21 - C:CHL1:O5	2,84748	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
B:GLN330:HE22 - C:CHL1:O5	2,84286	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
C:CHL1:H17 - B:PHE344:O	2,91109	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
C:CHL1:H8 - B:ASP291:OD1	2,39429	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
C:CHL1:H9 - C:CHL1:O4	1,60312	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
C:CHL1:H9 - C:CHL1:O9	2,12201	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
C:CHL1 - B:ILE327	4,97561	Hydrophobic	Pi-Alkyl

6.3.3.3 LİPAZMAL

Pankreatik Lipaz ile Malic acid (MAL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri sonuçları Tablo 28'de verilmiştir.

Tablo 28. Pankreatik Lipaz ile Malic acid (MAL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri

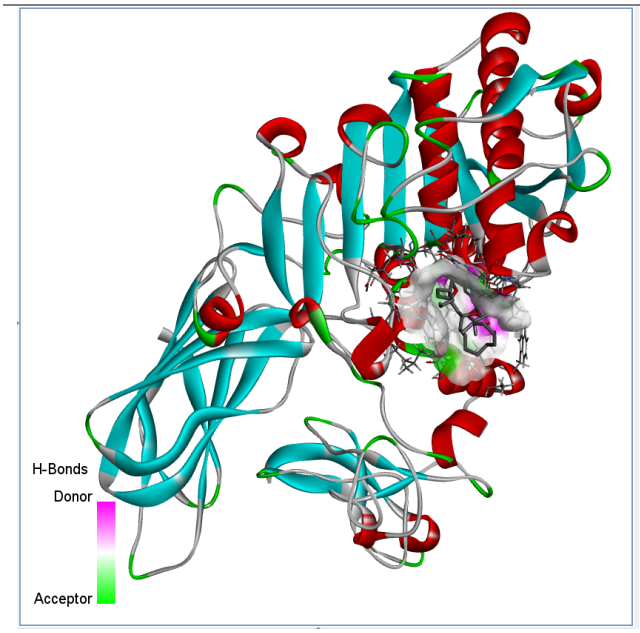
LİPAZ-MAL			***Molecular Docking Skor: -5,3***
Protein-Ligand (3D)			**Protein-Ligand (2D)**
				
Aminoaasit İsim	**Bağ Uzunluğu**	**Kategori**	**Bağ Tipi**	
B:ASN348:HN - C:MAL1:O1	2,01891	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	
B:ASN348:HD22 - C:MAL1:O4	2,37231	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	
B:HIS349:HN - C:MAL1:O2	2,20356	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	
C:MAL1:H6 - B:LEU299:O	2,73288	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	
C:MAL1:H4 - B:ASP291:OD2	2,10512	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	
C:MAL1:H5 - B:ASP291:OD2	2,08427	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond	

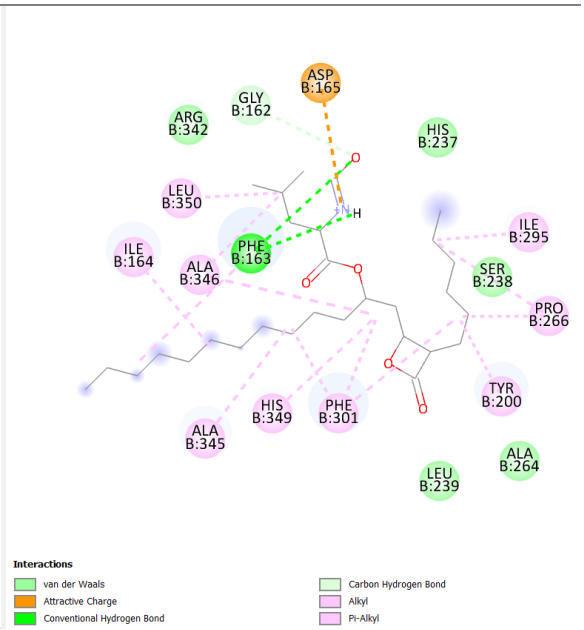
6.3.3.4 LİPAZORL

Pankreatik Lipaz ile Orlistat (ORL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri sonuçları Tablo 29'da verilmiştir.

Tablo 29. Pankreatik Lipaz ile Orlistat (ORL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri

LİPAZ-ORL	***Molecular Docking Skor: -6,8***
Protein-Ligand (3D)	**Protein-Ligand (2D)**

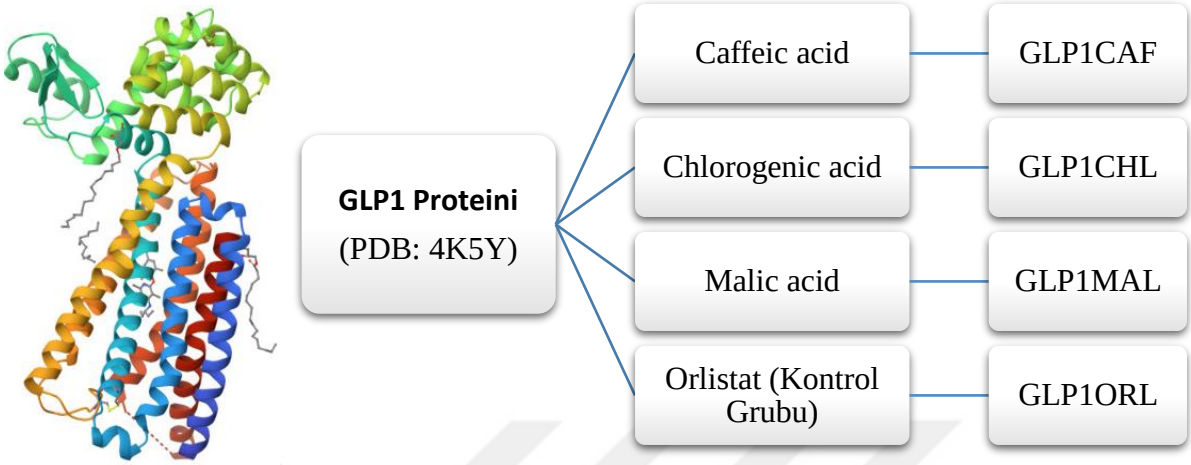




Aminoaasit İsim	**Bağ Uzunluğu**	**Kategori**	**Bağ Tipi**
C:ORL1:N1- B:ASP165:OD2	5,09252	Electrostatic	Attractive Charge
B:PHE163:HN- C:ORL1:O5	2,80294	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
C:ORL1:H52- B:PHE163:O	2,63974	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
C:ORL1:H52- C:ORL1:O2	2,52479	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
B:GLY162:HA1- C:ORL1:O5	2,81934	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
B:PRO266- C:ORL1	4,2776	Hydrophobic	Alkyl
B:ALA345- C:ORL1	4,29307	Hydrophobic	Alkyl
B:ALA346- C:ORL1	4,81256	Hydrophobic	Alkyl
B:ALA346- C:ORL1:C26	4,14384	Hydrophobic	Alkyl
C:ORL1- B:ILE164	5,34344	Hydrophobic	Alkyl
C:ORL1:C26- B:LEU350	4,07202	Hydrophobic	Alkyl
C:ORL1:C21- B:PRO266	4,15461	Hydrophobic	Alkyl
C:ORL1:C21- B:ILE295	4,42719	Hydrophobic	Alkyl
B:PHE163- C:ORL1	5,09623	Hydrophobic	Pi-Alkyl
B:TYR200- C:ORL1	4,16575	Hydrophobic	Pi-Alkyl
B:PHE301- C:ORL1	3,74325	Hydrophobic	Pi-Alkyl
B:PHE301- C:ORL1	5,01053	Hydrophobic	Pi-Alkyl
B:PHE301- C:ORL1	4,70351	Hydrophobic	Pi-Alkyl
B:HIS349- C:ORL1	5,29978	Hydrophobic	Pi-Alkyl

6.3.4 GLP1 Proteinine ait Konformasyon Bulguları

GLP1 Proteini- (PDB: 4K5Y)- Urtica dioica L. türü Ligand Etkileşimleri Şekil 32'de verilen şekilde kodlanmıştır.

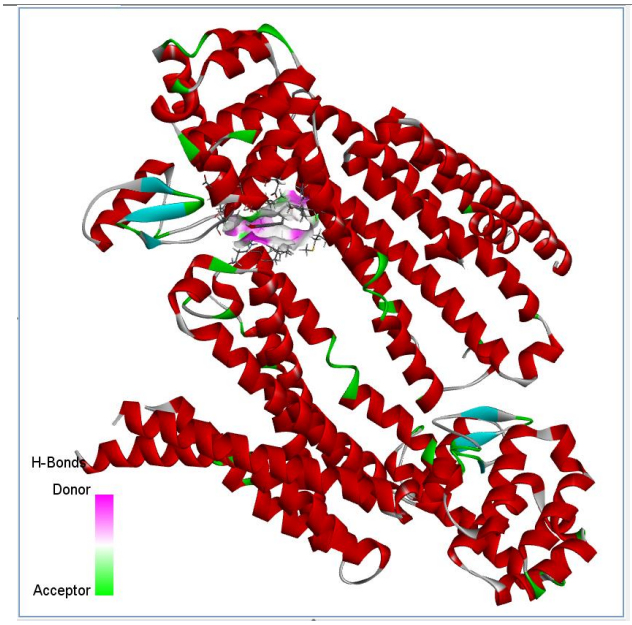
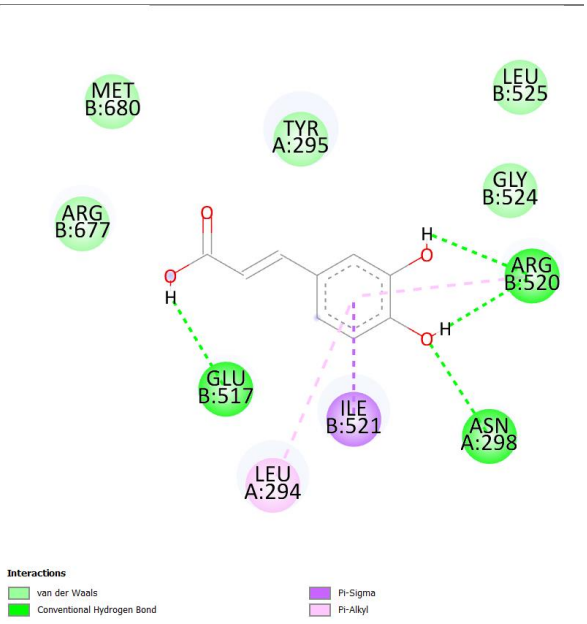


Şekil 32. GLP1- (PDB: 4K5Y)- Urtica dioica L. türü Ligand Etkileşimleri

6.3.4.1 GLP1CAF

GLP1 ile Caffeic acid (CAF) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri sonuçları Tablo 30'da verilmiştir.

Tablo 30. GLP1 ile Caffeic acid (CAF) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri

GLP1-CAF	***Molecular Docking Skor: -6,4***
Protein-Ligand (3D)	**Protein-Ligand (2D)**
	

Tablo 30. (Devamı) GLP1 ile Caffeic acid (CAF) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri

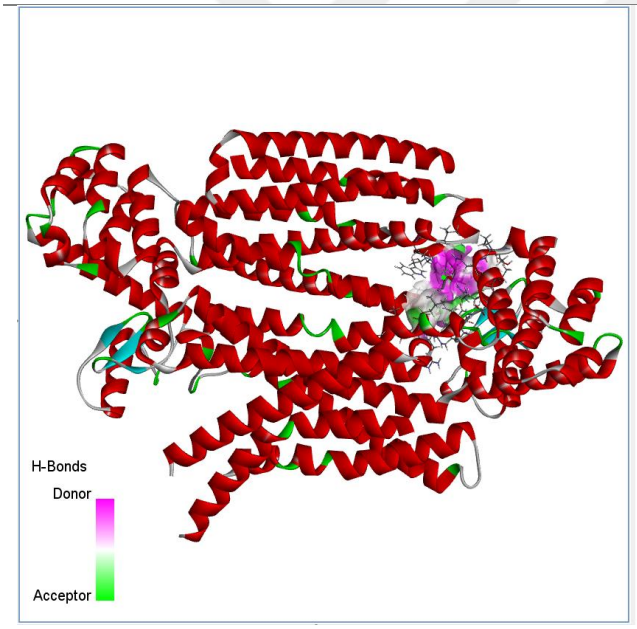
Aminoaasit İsim	Bağ Uzunluğu	Kategori	Bağ Tipi
A:ASN298:HD22- C:CAF1:O4	2,22273	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
C:CAF1:H6- B:GLU517:OE1	2,03366	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
C:CAF1:H7- B:ARG520:O	2,29745	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
C:CAF1:H8- B:ARG520:O	2,48385	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
B:ILE521:HA- C:CAF1	2,69818	Hydrophobic	Pi-Sigma
C:CAF1- A:LEU294	4,80712	Hydrophobic	Pi-Alkyl
C:CAF1- B:ARG520	5,19892	Hydrophobic	Pi-Alkyl

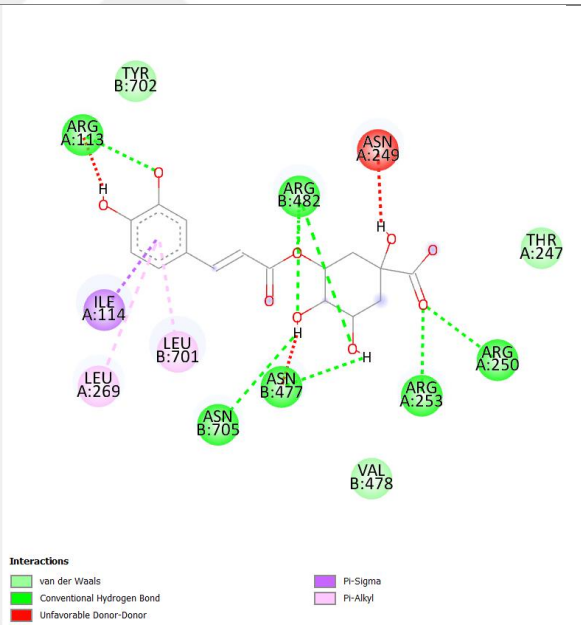
6.3.4.2 GLP1CHL

GLP1 ile Chlorogenic acid (CHL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri sonuçları Tablo 31'de verilmiştir.

Tablo 31. GLP1 ile Chlorogenic acid (CHL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri

GLP1-CHL	***Molecular Docking Skor: -8,5***
Protein-Ligand (3D)	**Protein-Ligand (2D)**



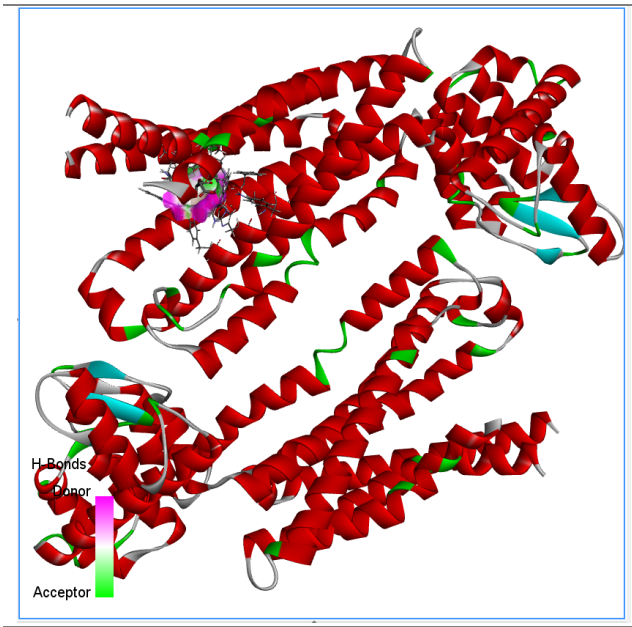
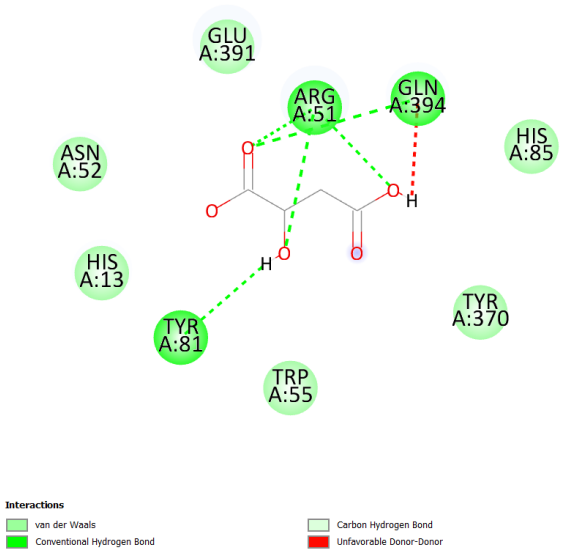


Aminoaasit İsim	Bağ Uzunluğu	Kategori	Bağ Tipi
A:ARG113:HH12 - C:CHL1:O7	2,26339	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
A:ARG250:HN - C:CHL1:O1	2,92633	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
A:ARG253:HH21 - C:CHL1:O1	2,22923	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
B:ARG482:HH12 - C:CHL1:O4	2,02323	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
B:ARG482:HH12 - C:CHL1:O8	2,55891	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
B:ARG482:HH12 - C:CHL1:O9	2,93609	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
B:ARG482:HH21 - C:CHL1:O4	2,41134	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
C:CHL1:H17 - B:ASN705:O	2,89956	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
C:CHL1:H18 - B:ASN477:O	2,68573	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
C:CHL1:H18 - C:CHL1:O3	1,85623	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
A:ILE114:HG22 - C:CHL1	2,82961	Hydrophobic	Pi-Sigma
C:CHL1 - A:LEU269	5,4457	Hydrophobic	Pi-Alkyl
C:CHL1 - B:LEU701	4,1385	Hydrophobic	Pi-Alkyl

6.3.4.3 GLP1MAL

GLP1 ile Malic acid (MAL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri sonuçları Tablo 32'de verilmiştir.

Tablo 32. GLP1 ile Malic acid (MAL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri

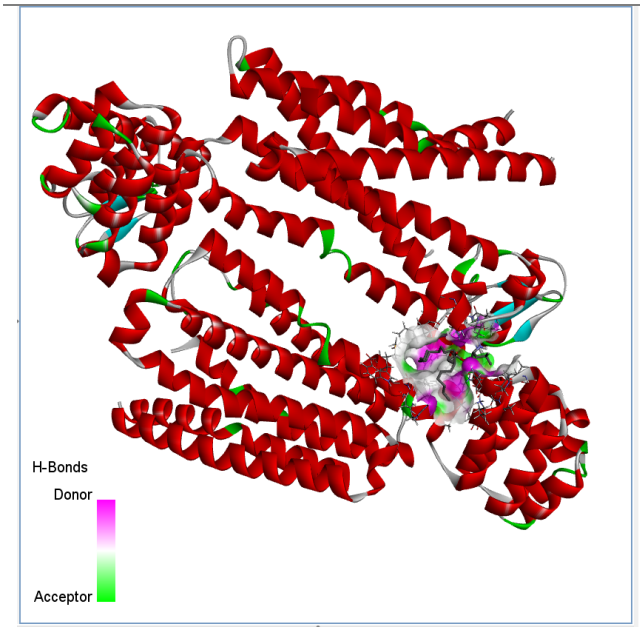
GLP1-MAL			***Molecular Docking Skor: -5,0***
Protein-Ligand (3D)			**Protein-Ligand (2D)**
			
Aminoaasit İsim	**Bağ Uzunluğu**	**Kategori**	**Bağ Tipi**
A:ARG51:HE - C:MAL1:O5	2,22193	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
A:ARG51:HE - C:MAL1:O1	2,45595	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
A:ARG51:HE - C:MAL1:O3	2,3985	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
A:ARG51:HH21- C:MAL1:O3	2,34133	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
A:GLN394:HE22- C:MAL1:O1	2,98362	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
C:MAL1:H5 - A:TYR81:OH	2,5362	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
A:ARG51:HD1 - C:MAL1:O1	2,91097	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond

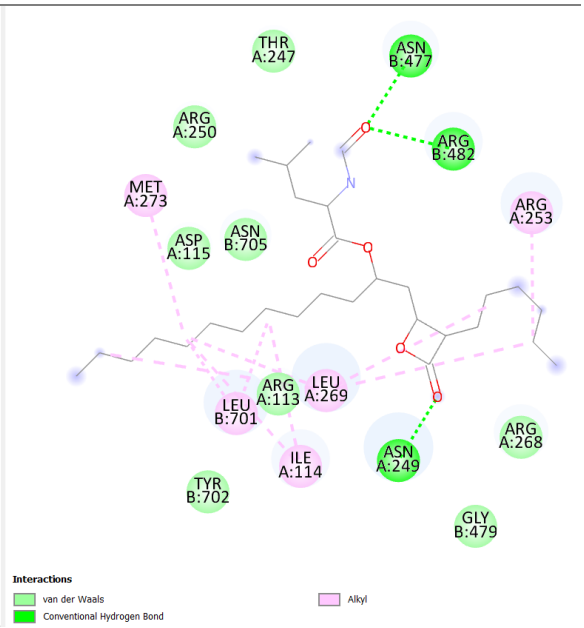
6.3.4.4 GLP1ORL

GLP1 ile Orlistat (ORL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri sonuçları Tablo 33'te verilmiştir.

Tablo 33. GLP1 ile Orlistat (ORL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri

GLP1-ORL	***Molecular Docking Skor: -6,0***
Protein-Ligand (3D)	**Protein-Ligand (2D)**





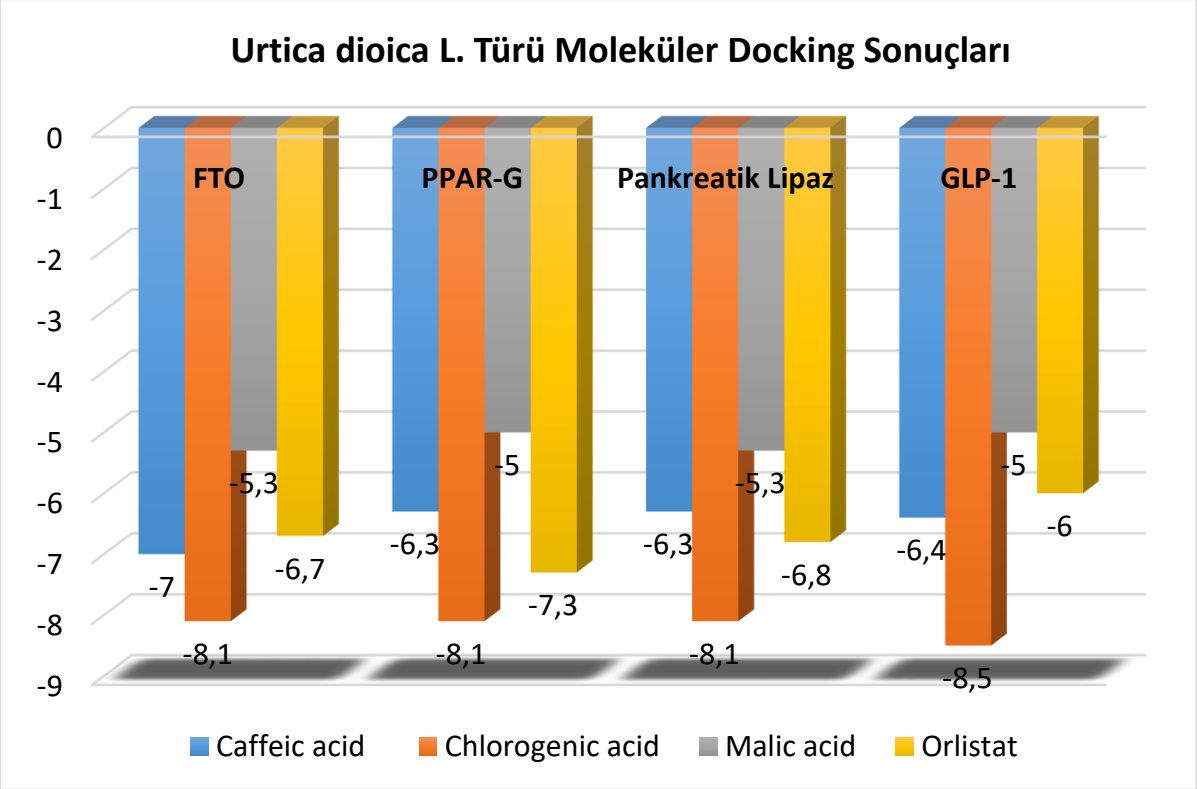
Aminoaasit İsim	**Bağ Uzunluğu**	**Kategori**	**Bağ Tipi**
A:ASN249:HD22 - C:ORL1:O1	2,93529	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
B:ASN477:HD21 - C:ORL1:O5	2,27244	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
B:ARG482:HH12 - C:ORL1:O5	2,33955	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
C:ORL1 - A:ILE114	4,40149	Hydrophobic	Alkyl
C:ORL1 - B:LEU701	4,22977	Hydrophobic	Alkyl
C:ORL1 - A:ILE114	4,69745	Hydrophobic	Alkyl
C:ORL1 - A:LEU269	4,53873	Hydrophobic	Alkyl
C:ORL1 - A:MET273	5,3419	Hydrophobic	Alkyl
C:ORL1 - B:LEU701	4,55268	Hydrophobic	Alkyl
C:ORL1:C2 - A:LEU269	4,28339	Hydrophobic	Alkyl
C:ORL1 - A:LEU269	4,83929	Hydrophobic	Alkyl
C:ORL1:C21 - A:ARG253	5,17043	Hydrophobic	Alkyl
C:ORL1:C21 - A:LEU269	4,38961	Hydrophobic	Alkyl

6.4 Moleküler Docking Skorları ve Moleküler Yerleşim İnceleme

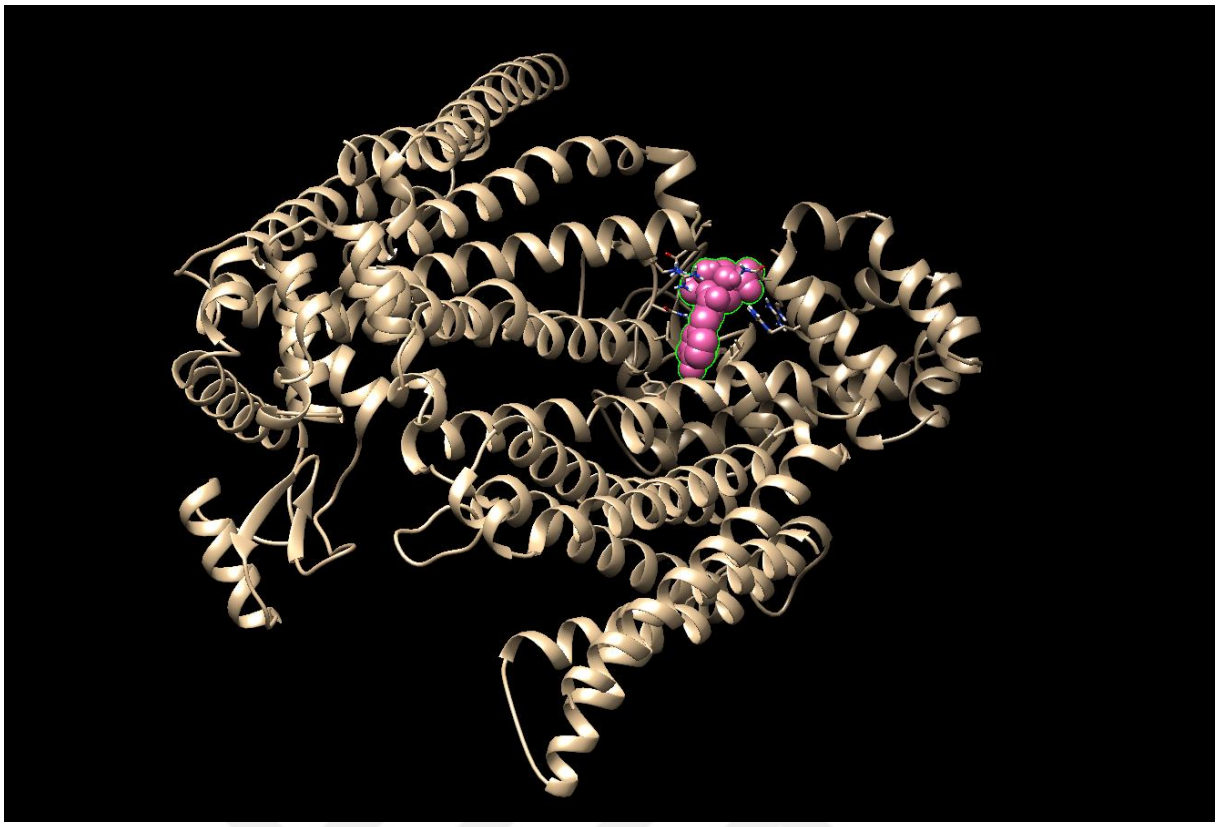
İn siliko ortamda çalıştığımız *Urtica dioica L. türü* bitkisinin yaprağında bulunan majör molekülleri (Malic acid, Chlorogenic acid, Caffeic acid) obezite patogenezinde yer alan başlıca proteinler ile (FTO, Lipaz, GLP-1, PPAR γ) yapılan moleküler docking skorları Tablo 34' te verilmiştir. Şekil 33'te de şematik gösterim çizilmiştir.

Tablo 34. Moleküler Docking Skorları

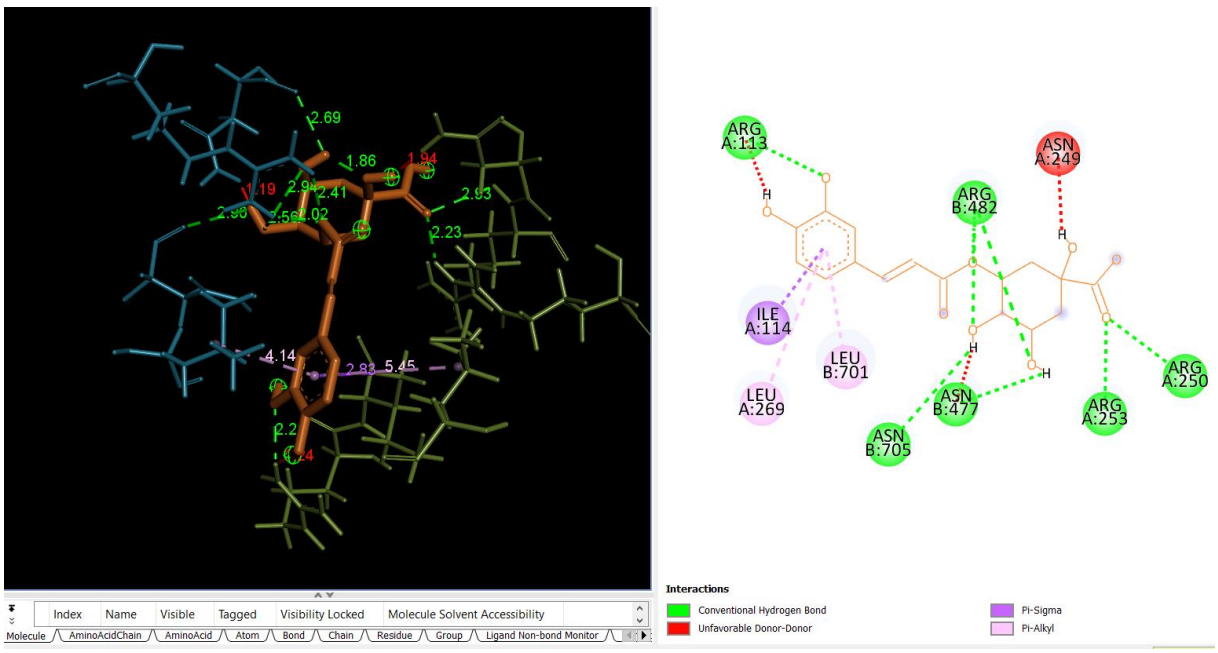
	Docking Score (Kcal/ mol)			
	İLAÇ	LİGAND1	LİGAND2	LİGAND3
PROTEİN	**ORLİSTAT**	**Caffeic acid**	**Chlorogenic acid**	**Malic acid**
FTO	FTOORL:-6,7	FTOCAF:-7,0	FTOCHL:-8.1	FTOMAL: -5,3
PPAR γ	PPARORL:-7,3	PPARCAF:-6,3	PPARCHL: -8.1	PPARMAL:-5,0
LİPAZ	LİPAZORL:-6,8	LİPAZCAF: -6,8	LİPAZCHL: -8.1	LİPAZMAL:-5.3
GLP1	GLP1ORL:-6,0	GLP1CAF : -6,4	GLP1CHL : -8,5	GLP1MAL: -5,0



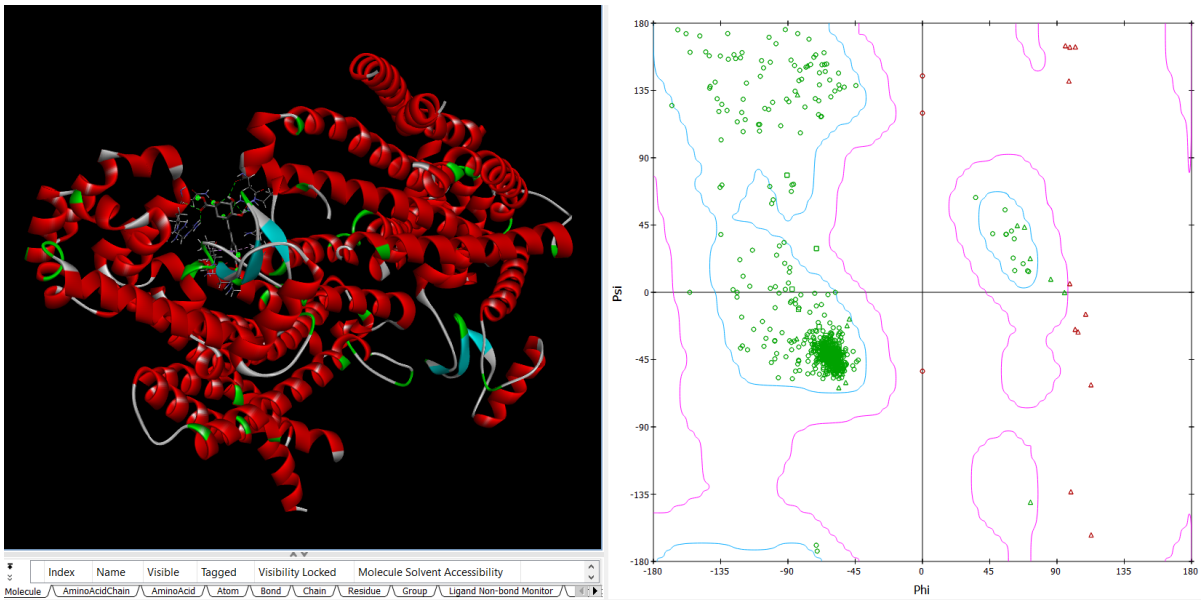
Şekil 33. Moleküler Docking Skorları Şematik Gösterim



Şekil 34. GLP1CHL Konformasyona göre Chlorogenic asit'in GLP1 Proteinine Yerleşme Görüntüsü



Şekil 35. GLP1CHL Ligand 2D ve 3D Görüntüleri, Bağ Yerleşimleri ve Bağ Uzunlukları



Şekil 36. GLP1CHL Protein- Ligand Ramachandran Grafiği

Sonuç olarak GLP1 proteinine *Urtica dioica L. türü* Bitkisinde en yüksek konsantrasyonlarda bulunan bileşiklerden biri olan Chlorogenic acid -8,5'lik bir enerji düzeyi ile bağlanma yaparak Şekil 33'te verildiği üzere kontrol grubu olan Orlistat'ta daha iyi sonuçlar vermiştir. Şekil 34'te moleküler docking sonucunda Chlorogenic asit'in GLP1 Proteinine yerleşme görüntüsü verilmiştir. Şekil 35'te Discovery görüntüleme programı yardımıyla görselleştirilen GLP1CHL Ligand 2D ve 3D görüntüleri, bağ yerleşimleri ve bağ uzunlukları verilmiştir. Şekil 36'da da GLP1CHL Protein- Ligand Ramachandran grafiği Discovery programı ile görselleştirilerek verilmiştir.

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Obezite, sağlığı olumsuz etkileyen aşırı yağ birikimi ile karakterize edilen; diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kronik inflamasyon gibi birçok eşlik eden hastalığa katkıda bulunan küresel bir sağlık krizi olarak karşımıza çıkan kronik bir hastalıktır (Sağlam ve Şekerler, 2024).

Genel olarak, obezitenin küresel olarak kabul edilen tanımı vücut kitle indeksidir (VKİ)≥30 kg/m^2, BMI <18,5 kg/m^2 düşük kilolu, 18,5–24,9 kg/m^2 normal kilolu ve 25 kg/m^2– 29,9 kg/m^2 aşırı kilolu olarak kabul edilir. Obezite ayrıca sınıflara ayrılır: Sınıf I, BMI 30–34,9 kg/m^2; Sınıf II, BMI 35–39,9 kg/m^2 ve Sınıf III veya şiddetli obezite, BMI≥40 kg/m^2. Tarihsel olarak, BMI tabanlı sınıflandırma hastalık yükünü değerlendirmede iyi bir korelasyon göstermiştir ve risk değerlendirmesinde, hastalık sınıflandırmasında ve obeziteyle ilgili sonuçları tahmin etmede kullanılmıştır. Bunun nedeni, genel nüfus düzeyinde BMI'nin yüksek yağ kütlesi (FM) ile güçlü bir şekilde korelasyon içinde olmasıdır (Alebna ve ark, 2024).

Bu durum, bireylerde Tip 2 diyabet (T2D), metabolik işlev bozukluğuyla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD, eski adıyla alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı), kardiyovasküler hastalıklar, osteoartrit ve obstrüktif uyku apnesi (OSA) gibi birçok metabolik ve mekanik komplikasyon riskini artırmaktadır. (Melson ve ark 2024).

Obezite yönetiminin temel taşı olan yaşam tarzı müdahaleleri (diyet, egzersiz ve davranış değişiklikleri dahil), çeşitli faydalar sunmasına rağmen, en yoğun yaşam tarzı müdahaleleri bile ortalama %10'a kadar kilo kaybı (WL) sağlamaktadır ve kilo koruma hala büyük bir zorluk teşkil etmektedir. Çünkü elde edilen kilo kaybının %80'inin önümüzdeki 5 yıl içinde geri kazanılması beklenmektedir. Önemli kilo kaybı sonrası kilo alımının başlıca nedenleri arasında düşük dinlenme metabolizma hızının devam etmesi ve muhtemelen uzun süreli artan oreksijenik (iştah artırıcı) ve azalan anoreksijenik (iştah azaltıcı) sinyaller aracılığıyla iştahın artması bulunmaktadır. %5-10 oranındaki kilo kaybı klinik olarak faydalı olsada, bireylerin bazı obezite ile ilişkili komplikasyonları iyileştirmesi veya remisyona girmesi için daha yüksek oranda kilo kaybı gerekebilir. (Melson ve ark 2024).

Bariatrik cerrahi etkili bir yöntem olmaya devam etsede, obezite için onaylanmış farmakoterapilerin sınırlı sayıda olması, yeni terapötik ajanların daha fazla araştırılmasını gerekli kılmaktadır. Bariatrik cerrahi, ortalama vücut ağırlığının %25-30'unu ve uzun vadeli kilo korumasını sağlayabilir, ancak bu yöntem nüfus düzeyinde ölçeklenebilir değildir ve

insanlar postoperatif komplikasyon riskine dair algılar nedeniyle bu seçeneğe tereddüt edebilirler (Sağlam ve Şekerler 2024; Melson ve ark 2024).

Son yıllarda obezitenin artması ilaç araştırmalarının önemini vurgulamıştır. Orlistat, lorcaserin, fentermin/topiramat, bupropion/naltrekson ve liraglutid gibi birçok anti-obezite sentetik ilacı halihazırda piyasada mevcuttur. Bu ilaçlar, noradrenalin, dopamin ve serotonini artırarak obeziteyi hedef alır. Ancak, kardiyovasküler sağlık, artan kan basıncı ile ilgili birçok yan etkileri vardır ve uyku düzenlerinde değişikliklere neden olarak ve hormonal salgılanmayı etkileyerek merkezi sinir sistemini etkilerler (Kumar ve ark, 2022).

Bitkiler her zaman birçok kronik hastalık için temel ve işlevsel bir kaynak olduklarını kanıtlamışlardır ve obezite de bunlardan biridir. Duyarlı bireylerde görülen birkaç alerjik reaksiyon dışında, bitkilerin tek bileşikli ilaçlardan daha az yan etkisi vardır. *Nigella sativa, Hibiscus sabdariffa, Ilex paraguariensis, Coffea arabica, Caralluma fimbriata, Panax ginseng* gibi bazı şifalı bitkiler iştahı bastırma; trigliserit seviyelerini düşürme, metabolizma hızını artırma; pankreas lipazını inhibe etme vb. gibi farklı mekanizmalarla obezite üzerinde olumlu etkiler göstermiştir. Bu nedenle kilo verme sürecini kolaylaştırırlar (Yun, 2010; Bahmani ve ark, 2016)

Günümüzde bitki ekstraktlarının obezite tedavisindeki potansiyelinin araştırılmasına yönelik ilgi artmaktadır. Çeşitli bitkisel kaynaklardan elde edilen bitki özleri, terapötik özellikleri ve sentetik farmasötiklere kıyasla daha düşük risk profili algısı nedeniyle büyük ilgi görmüştür. Bu ekstraktlar genellikle obezite karşıtı etkileri açısından kapsamlı olarak araştırılmış polifenoller, flavonoidler ve alkaloidler gibi biyoaktif bileşenler içermektedir. Araştırmalar, bazı bitki özlerinin metabolik süreçleri, genel sağlığı ve lipid metabolizmasını etkileyerek kilo kontrolünü düzenleyebileceğini göstermektedir. Bitkisel ekstraktların obezite tedavi rejimlerine entegrasyonu, sağlığa bütüncül bir yaklaşım sunarak geleneksel tıbba doğal bir alternatif oluşturur. Dahası, bitki özleri sıklıkla pleiotropik etkiler sergileyerek obezitenin patogenezinde ve ilerlemesinde yer alan birçok yolu hedef almaktadır. Bu çok yönlü mekanizma, monoterapiyle ilişkili riskleri en aza indirirken klinik sonuçları iyileştirme potansiyeli taşımaktadır. Ancak, rejimlerin potansiyeline rağmen, kesin etki mekanizmalarını aydınlatmak, dozaj rejimlerini optimize etmek ve bu müdahalelerin uzun vadeli güvenlik ve etkinliğini değerlendirmek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (Sağlam ve Şekerler, 2024).

Fitokimyasallar, bitkilerde doğal olarak bulunan kimyasal bileşikler olup, sağlığımız üzerinde çeşitli olumlu etkiler yapabileceği öne sürülmektedir. Bu bileşikler, bitkilerin savunma mekanizmalarında önemli rol oynayan ve insan sağlığı için birçok potansiyel fayda sağlayan

biyolojik olarak aktif maddelerdir. Bazı fitokimyasalların anti-obezite özelliklerine sahip olduğu iddia edilmiştir ve bu bileşiklerin, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla vücutta yağ metabolizmasını etkileyebileceği öne sürülmektedir. Özellikle, fitokimyasalların yağ emilimini azaltabileceği, iştahı kontrol edebileceği veya enerji metabolizmasını düzenleyebileceği düşünülmektedir. Yağ emilimini azaltma mekanizması, bağırsaklarda yağların emilimini engelleyerek çalışabilir. Bu durumda, fitokimyasallar lipaz enzimlerinin aktivitesini inhibe edebilir, böylece yağların sindirilmesi ve emilimi azalır. İşta kontrolü üzerindeki etkiler, fitokimyasalların merkezi sinir sistemine etki ederek, tokluk hissini artırma veya açlık hissini azaltma yoluyla gerçekleşebilir. Enerji metabolizmasının düzenlenmesi ise fitokimyasalların hücresel seviyede enerji üretimini ve tüketimini etkileyerek gerçekleşir. Bu bileşikler, mitokondriyal fonksiyonları iyileştirerek enerji harcamasını artırabilir ve yağ oksidasyonunu teşvik edebilir. Ayrıca, bazı fitokimyasallar, adipoz dokuda lipolizi artırarak yağ depolarının mobilizasyonunu ve yakılmasını destekleyebilir. (Karri ve ark, 2019)

Örneğin, polifenoller, flavonoidler ve alkaloidler gibi çeşitli fitokimyasallar, anti-obezite etkileri açısından değerlendirilebilir. Polifenoller, antioksidan özellikleri ile bilinir ve inflamasyonu azaltarak metabolik sağlık üzerinde olumlu etkiler yapabilir. Flavonoidler, metabolik sendrom ve obezite ile mücadelede potansiyel faydaları olan bir başka fitokimyasal sınıfıdır. Alkaloidler ise enerji harcamasını artırma ve iştahı baskılama gibi etkileriyle obezite tedavisinde umut vaat eden bileşikler arasında yer almaktadır. Bu bağlamda, fitokimyasalların obezite tedavisinde kullanımı, doğal ve potansiyel olarak daha güvenli bir alternatif sunarak, geleneksel tıbba önemli bir katkı sağlayabilir (Karri ve ark., 2019).

Bu çalışmada, *Urtica dioica L. türü* bitkisinin ekstresinin obezite üzerindeki ‘’potansiyel’’ etkileri üç farklı yöntem ile araştırılmıştır. Bu çalışmada izlenen yöntemler; 1)-antioksidan kapasite, 2)-total bileşik miktar ve 3)-in-siliko modelleme metotları kullanılmıştır.

Antioksidan aktivite, belirli bileşiklerin veya karışımların serbest radikaller de dahil olmak üzere pro-oksidanları veya reaktif türleri azaltma yeteneği olarak tanımlanır. Tahmini için birçok yöntem mevcuttur (Olszowy ve ark, 2018).

Son yıllarda, gıdaların antioksidan kapasitesini ölçmek için çok çeşitli spektrofotometrik analizler benimsenmiştir, bunların en popülerleri arasında 2,2'-azino-bis-3-etilbenztiyazolin-6-sülfonik asit (ABTS) ve 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) analizi yer almaktadır.

Analizlerin çoğu aynı prensibi kullanır: sentetik renkli bir radikal veya redoks aktif bileşik üretilir ve bir biyolojik numunenin radikali temizleme veya redoks-aktif bileşiği indirgeme yeteneği, antioksidan kapasiteyi ölçmek için uygun bir standart uygulanarak spektrofotometre ile izlenir. ABST ve DPPH deneyleri farklı reaksiyon mekanizmalarına dayanır ve farklı özelliklere sahip bileşiklere karşı duyarlılık gösterebilirler. Spesifikasyonda, ABTS deneyi antioksidanlar tarafından indirgenebilen mavi/yeşil bir ABTS ·+ oluşumuna dayanır; DPPH deneyi ise mor DPPH'nin 1,1-difenil-2-pikril hidrazine indirgenmesine dayanır. Her iki analiz de uygulama açısından kullanışlıdır ve bu nedenle her ikisi de sıklıkla kullanılan yöntemlerdir (Floegel ve ark, 2011).

Kim ve ekibinin (2010) *Ssuk (Artemisia princeps Pampan.)* bitkisinin antiobezite etkilerini belirlemek için yaptığı DPPH ve ABTS radikallerini temizlemek için *Ssuk* özütünün EC50'sini sırasıyla 2,02 ve 1,03 mg/mL olarak bulmuştur.

Benrahou ve ekibinin (2022) *Euphorbia resinifera L.'nin* antioksidan, hipoglisemik ve anti-obezite etkilerini araştırırmak için yaptığı çalışmada, DPPH testi sonuçları (IC50=53,81 ± 1,83 µg/mL), ABTS testi sonuçları ise (111,4 ± 2,64 mg TE/g ekstrakt) bulmuştur.

Elarabany ve ekibinin (2022) *Moringa peregrina* tohumu özütünün yüksek yağlı diyet kaynaklı obezite üzerindeki anti-obezite potansiyeli, aktif bileşenleri ve antioksidan mekanizmalarının değerlendirilmesi üzerine yaptığı bir çalışmada, *M. peregrina* (250 mg/kg)'da; DPPH IC50 (µg/ml) 29,41 ± 1,1 µg/ml, ABTS IC50 (µg/ml) ise 93,3 ± 5,4 µg/ml bulunmuştur.

Kurniawan ve ekibinin (2023) yeşil alg *Caulerpa racemosa*'nın karotenoid bileşimi ve antidiyabetik, anti-obezite, antioksidan ve anti-inflamatuvar özellikleri üzerine yaptığı bir çalışmada DPPH radikal temizleme aktivitesi deneyinde, polar çözücü fraksiyonu C. racemosa'nın (CrE) karotenoid özütünün, kontrol olarak Trolox'a kıyasla daha güçlü olan 52,84 µg/mL'lik bir EC50 değeriyle en yüksek etkinliği gösterdiğini göstermektedir. ABTS ise (CrE'nin EC50 değeri=79,73 µg/mL) inhibe etmede ve TNF-α ve mTOR'u inhibe etmede iyi biyolojik aktiviteye sahip olduğunu ve ayrıca AMPK'yi yukarı düzenlediğini, bu durumunda onu aday bir ilaç veya işlevsel antidiyabetik gıda ve çok umut verici bir anti-obezite ve anti-inflamatuar yapabileceğini bulmuşlardır.

Literatürde daha önce antiobezite etki için antioksidan aktivite analizleri yapılan farklı bitkilerle karşılaştırılabilmesi için bu sebeple *Urtica dioica L. türü* (UDE) bitkisinin antioksidan kapasitesini araştırmak amaçlı iki farklı yöntem (DPPH, ABTS) kullanılmıştır. DPPH metoduna göre 500,20 µg/mL'lik IC_{50} değeri elde edilirken, ABTS yöntemi ile bu değer 101,50

μg/mL olarak tespit edilmiştir. UDE'nin 500,20 μg/mL'lik IC_{50} değeriyle orta derecede bir DPPH radikal süpürücü etkiye sahip olduğu olduğu, standartla (Askorbik asit IC_{50}: 40,23 μg/mL) karşılaştırıldığında ise düşük antioksidan aktiviteye sahip olduğu görülmüştür UDE'nin, 101,50 μg/mL'lik IC_{50} değeriyle iyi derecede bir ABTS radikal katyonunu süpürücü etkiye sahip olduğu olduğu, standartla (Troloks IC50: 4,54 μg/mL) karşılaştırıldığında ise düşük antioksidan aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Bu bulgular, *Urtica dioica L. türü* bitki ekstraktının belirgin bir antioksidan etkiye sahip olmadığını, ancak literatürdeki verilerle kıyaslandığında tutarlı bir şekilde belirli bir antioksidan potansiyeli gösterdiğini göstermektedir. Birçok çalışma göstermektedir ki antioksidan bileşikler anti-obezite etki ile ilişkilendirilmekte ancak bazı çalışmalar bu bağlantının karmaşık olduğunu ve antiobezite etkilerin tam olarak anlaşılması için daha fazla araştırma gerekmektedir.

Kim ve ekibi (2010) *Ssuk (Artemisia princeps Pampan.)* bitkisinin antiobezite etkilerini belirlemek için yaptığı çalışmada, Ssuk özütünün toplam fenolik içeriği 42 μM tannik asit eşdeğeri/mg bulmuştur.

Rani ve ekibinin (2012) *Stellaria media (Linn.)* Vill.'in antiobezite etkilerini araştırdığı bir çalışmada, LJ'deki toplam fenolik içerik gallik asit eşdeğerlerinde 0,26 mg/g olarak bulundu. Flavonoidlerin içeriği, bitki özütünün mg/g kuersetin eşdeğerlerinde 1,4 mg/g olarak bulunmuştur. *Stellaria* ortamının oleanen tipi triterpenoid saponine sahip olduğu ve oleanen tipi triterpenoid saponin ailesine ait olduğu; fenolik bileşiklerin ve flavonoidlerin pankreas lipazı üzerinde güçlü inhibitör etkiler gösterdiği ve yüksek yağlı bir diyetle indüklenen vücut ağırlığındaki artışı baskıladığı gösterilmiştir.

You ve ekibinin (2014) *Lotus (Nelumbo nucifera)* bitkisinin ethanol ekstraktında yaptığı bir çalışmaya göre, Toplam fenolik içerikler (mg gallik asit eşdeğerleri/g ELR) 195,4±10,3, Toplam flavonoid içeriği (mg (+)-kateşin eşdeğerleri/g ELR) ise 9,4±0,9 bulmuşlardır. Toplam fenolik ve flavonoid içeriğine ilişkin sonuçlar, lotus kökünün lotus tohumuyla (11,8 ± 0,5 mg CE/g) karşılaştırıldığında benzer flavonoid içeriğine sahip olduğunu, ancak fenolik içeriğinin lotus tohumuyla (23,2 ± 0,7 mg GAE/g) karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Urtica dioica L. türü (UDE) bitkisinin total bileşik miktarını araştırmak için de iki farklı yöntem (Toplam fenolik bileşik miktar tayini (TFB) ve Toplam flavonoid madde miktar tayini (TFLM) analizleri yapılmıştır. UDE'nin gallik asite eş değer olarak total fenolik bileşik miktarı standart gallik asit grafiğinden elde edilen denklem üzerinden hesaplanmıştır (y=0,088x+0,07287 [R2:

0.9821]) Bu denkleme göre UDE'nin, g ekstrede 27,36 mg gallik asite eşdeğer miktarda toplam fenolik bileşik miktarına sahip olduğu gözlenmiştir. UDE'nin kersetine eş değer olarak total flavonoid bileşik miktarı ise standart kersetin grafiğinden elde edilen denklem üzerinden hesaplanmıştır (y=0,006x-0,01488 [R2:0.9816]). Bu denkleme göre UDE'nin, g ekstrede 140,00 mg kersetine eşdeğer miktarda toplam flavonoid bileşik miktarına sahip olduğu gözlenmiştir. Literatürdeki anti-obezite etkiye sahip olduğu düşünülen bitkiler ile kıyaslandığında önemli düzeyde totel fenolik ve total flavonoid madde içerdiği ve potansiyel bir ilaç adayı olabileceği görülmüştür. Ancak daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Urtica dioica L. türü (UDE) bitki etkstresinin anti-obezite etkileri in-siliko olarak moleküler docking yöntemleri ile de incelenmiştir. *Urtica dioica L. türü* içindeki biyoaktif bileşiklerin kesin mekanik etkisi tam olarak açıklanmamıştır; ancak, bu bileşiklerden bazılarının anti-diyabetik özelliklere sahip olduğu ileri sürülmektedir. (Ziaei ve ark, 2020) Bu sebeple *Urtica dioica L. türü* bitkisi halk arasında daha çok diyabete karşı kullanılmaktadır. Anti-obezite etkileri ile ilgili literatürde bildiğimiz kadarı ile seçtiğimiz ligandlar ile kullandığımız proteinlere ilişkin herhangi bir çalışma mevcut değildir. Dolayısıyla bu bitkinin obezite yönetimi arasındaki bağlantıyı araştırmak ve doğrulamak için ihtiyaç bulunmaktadır.

Sevinç ve ekibinin (2023) *Urtica dioica L.* ekstraktı üzerine yağtığı LS-MS-MS analizinin sonuçları baz alınarak etken maddeler belirlenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre üç fenolik asit; kafeik asit, klorojenik asit, malik asit ve bir flavonoid olan rutin, *Urtica dioica L. türü* bitkisinin yapraklarından elde edilen etanol ekstraktında tanımlanmış ve ekstrakttaki ana bileşik klorojenik asit olarak bulunmuştur.

Bu çalışmadan yola çıkılarak moleküler docking çalışmaları için ligand olarak ile *Urtica dioica L. türü* bitkisinde en yüksek konsanstrasyonda bulunan üç fenolik; Caffeic acid, Chlorogenic acid ve Malic acid seçilmiştir. Reseptör olarak çalışışacak hedef proteinlerin seçiminde ise obezite ile ilişkilendirilen FTO, PPARγ, LİPAZ ve GLP1 proteinleri baz alınmıştır.

Çalışmanın sonuçlarında, en iyi etkileşime sahip ajanın (Orlistat) en yüksek kenetlenme enerjisi PPAR'a -7,3 kcal/mol olarak tespit edilmiştir. Bununla beraber doğal ürün kökenli moleküller ile yapılan in-siliko çalışmada ise Chlorogenic acid isimli molekülün GLP1 proteinine -8,5 kcal/mol değerinde daha iyi bir bağlanma enerjisi verdiği tespit edilerek bu kimyasal ajanın, bu proteinler üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu majör bileşeklerden Chlorogenic acid yağ depolanması ile ilgili belirli başlı proteinlerle in silico olarak etkileşimini incelediğimizde bu molekülün oldukça etkin olduğu bulunmuştur. Değerler pozitif kontrol orlistattan çok daha iyi çıkmıştır. Bu molekülün ileride obezite tedavisinde potansiyel bir ilaç olarak

kullanılabileceği tespit edilmiştir. Ancak bu konuda daha ileri in vitro ve in vivo çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Sharma ve ekibinin (2023) *Urtica dioica* bitkisinin anti-diyabetik etkileri üzerine yattptığı bir moleküler docking çalışmasında insan pankreas alfa amilazının (PAM) ve insan maltaz glukoamilazının (MGA) kristalografik 3B yapıları, sırasıyla PDB tanımlayıcıları 3BAI ve 3CTT kullanılarak protein veri bankasından alınarak reseptör olarak seçilmiş, Ligand olarak Tanımlanan bileşikler arasında, 2R-asetoksimetil-1,3,3-trimetil-4t-(3-metil-2-büten-1-il)-1 T-sikloheksanol (1), metil 11-metil-dodekanoat (2), 11,14-oktadekadienoik asit metil ester (3), metil 8,11,14-heptadekatrienoat (4) ve 2,4,4-trimetil-3-hidroksimetil-5A-(3-metil-büt-2-enil)-sikloheksenin (5) ADME ve T profilleri tatmin edici bulundu ve nutrasötik endüstrisinde uygulama potansiyelini gösterdi. Bileşik (1) ve (5), insan PAM'ına karşı dikkate değer bağlanma serbest enerjisi (sırasıyla- 7,0 ve - 6,7 kcal/mol) göstermiştir. Benzer şekilde, (4)'ün (- 7,2 kcal/mol) bağlanma serbest enerjisinin insan MGA'sına karşı önemli olduğu ve bunu bileşik (3)'ün (- 6,6 kcal/mol) izlediği bulunmuştur. Bileşiklerin bağlanma serbest enerjileri akarbozunkine benzerdi. Her şeyden önce, bileşik (1)'in her iki hedef bölgeye karşı bağlanma etkileşimi önemli bulunmuştur. Sonuç olarak Himalaya bölgesinden gelen bitkinin oksidatif stres kaynaklı diyabetin yönetimi için fonksiyonel gıdalardan biri olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Faridah ve ekibinin (2024) moleküler yerleştirme yoluyla klorojenik asidin obeziteye karşı potansiyelinin incelediği bir çalışmada, YASARA yazılımının kullanımı yoluyla PPARγ-(3NOA, 2ATH), pankreatik lipaz (5ZUN), grelin (6ZYF), leptin (3V6O) ve melanokortini (6W25, 7F58) içeren hedef hücre veya reseptörü (PDB kodu) seçilmiştir. Yeşil kahvede bulunan birincil bileşen olan Chlorogenic acid'in, PDB kodu 6ZYF'de pozitif kontroller bupropion-18.5269 ve naltrekson-18.5871'den daha yüksek bir yerleştirme puanı ile görülmüştür. Moleküler yerleştirme çalışmaları, klorojenik asidin özellikle ghrelin hormonunun bir inhibitörü olarak işlev gördüğü PDB kodu 6ZYF'de anti-obezite aktivitesi gösterdiğini göstermektedir. Bu durum *Urtica dioica L. türü* bitkisinde majör bileşen olan Chlorogenic acid'in anti-obezite etkilerine dair bulgularımızı güçlendirmektedir.

Sonuç olarak; *Urtica dioica L. türü* bitkisi üzerinde gerçekleştirdiğimiz çalışmada, bitki ekstraktının antioksidan kapasitesini ve toplam madde miktarını in vitro yöntemlerle kapsamlı bir şekilde değerlendirdik. Ayrıca, obezite ile ilişkili proteinlere yönelik in siliko çalışmalar kapsamında, bağlanma skorlarını belirledik. Majör bileşiklerin analizi sırasında, fenolik bileşiklerden Chlorogenic acid molekülünün obezite ile ilişkilendirilmiş proteinlere yüksek

afinitede bağlandığını tespit ettik. Bu bulgu, Chlorogenic acid molekülünün obezite ile ilişkili olduğunu ve bitki ekstraktının potansiyel antiobezite etkisinin bu molekül ile bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Chlorogenic acid'in yüksek bağlanma afinitesi, moleküler düzeydeki etkileşimlerin daha ayrıntılı incelenmesi ve doğrulanması için ek in vitro ve in vivo çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Bu çalışmanın bulguları, obezite tedavisi ve bu hastalığın altında yatan biyokimyasal mekanizmaların aydınlatılması açısından literatüre yeni bir katkı sağlamaktadır. Anti-diyabetik etkileri bilenen *Urtica dioica L. türü* bitkisinin ve içeriğindeki biyoaktif bileşiklerin obezite ile mücadelede potansiyel rolünü daha kapsamlı bir şekilde anlayabilmek için daha derinlemesine ve geniş kapsamlı araştırmalara gereksinim vardır.

İleride yapılacak araştırmaların, bu bitkinin farmakolojik özelliklerini daha iyi anlamamıza ve fitokimyasal bileşiklerin obezite tedavisindeki etkinliğini doğrulamamıza yardımcı olması beklenmektedir. Bu doğrultuda, *Urtica dioica L. türü* bitkisi üzerine yapılacak ileri düzey çalışmalar, bitki ekstraktının ve özellikle Chlorogenic acid gibi majör bileşiklerin obezite tedavisinde kullanımı için bilimsel temeller sağlayabilir ve klinik uygulamalara yönelik önemli katkılar sunabilir. Obeziteyle mücadelede doğal ve etkili tedavi seçenekleri geliştirmek, halk sağlığı açısından büyük öneme sahiptir ve bu çalışmanın bulguları, bu alanda önemli bir adım niteliği taşımaktadır.

8. KAYNAKLAR

Abdallah, R. M., Hammoda, H. M., El-Gazzar, N. S., Ibrahim, R. S., & Sallam, S. M. (2023). Exploring the anti-obesity bioactive compounds of Thymelaea hirsuta and Ziziphus spina-christi through integration of lipase inhibition screening and molecular docking analysis.*RSC advances*,13(39), 27167-27173.

Abelson, P., & Kennedy, D. (2004). The obesity epidemic. *Science*, 304(5676), 1413-1413.

Adasme, M. F., Linnemann, K. L., Bolz, S. N., Kaiser, F., Salentin, S., Haupt, V. J., & Schroeder, M. (2021). PLIP 2021: Expanding the scope of the protein–ligand interaction profiler to DNA and RNA.*Nucleic acids research*,49(W1), W530-W534.

Ahmad, A., & Alghamdi, A. A. (2023). Molecular docking analysis of PPARγ antagonists for obesity associated diabetes management. *Bioinformation*, 19(5), 633-637.

Alebna, P. L., Mehta, A., Yehya, A., Lavie, C. J., & Carbone, S. (2024). Update on obesity, the obesity paradox, and obesity management in heart failure. *Progress in cardiovascular diseases*, 82, 34-42.

Astrup, A., Carraro, R., Finer, N., Harper, A., Kunesova, M., Lean, M. E. J., ... & Van Gaal, L. (2012). Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analogue, liraglutide. *International Journal of Obesity* (2005), 36(6), 890.

Aygün, N. (2014). Obezite tanımı, komplikasyonları, endokrin kontrolü ve beslenme tedavisi. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 30(1), 45-49.

Bahmani, M., Eftekhari, Z., Saki, K., Fazeli-Moghadam, E., Jelodari, M., & Rafieian-Kopaei, M. (2016). Obesity phytotherapy: review of native herbs used in traditional medicine for obesity. *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*, 21(3), 228-234.

Ballinger, A., & Peikin, S. R. (2002). Orlistat: its current status as an anti-obesity drug. *European journal of pharmacology*, 440(2-3), 109-117.

Baretić, M. (2013). Obesity drug therapy. *Minerva endocrinologica*, 38(3), 245-254.

Bell, E. W., & Zhang, Y. (2019). DockRMSD: an open-source tool for atom mapping and RMSD calculation of symmetric molecules through graph isomorphism. *Journal of cheminformatics*, 11(1), 1-9.

Benrahou, K., El Guourrami, O., Mrabti, H. N., Cherrah, Y., & Faouzi, M. E. A. (2022). Investigation of antioxidant, hypoglycemic and anti-obesity effects of Euphorbia Resinifera L. *Journal of Pharmacopuncture*, 25(3), 242.

BioRender (2020). Atherosclerosis Progression. https://app.biorender.com/biorender-templates/figures/likes/t-5f9327bf0c631200a46005cb-atherosclerosis-progression

BioRender (2020). Insulin Mechanism. https://app.biorender.com/biorender-templates/figures/likes/t-5edea9a02e012f00aea78da4-insulin-mechanism

BioRender (2023). Body Mass Index Chart. https://app.biorender.com/biorender-templates/figures/likes/t-63d6ef257ada1cf4b051aeb3-body-mass-index-chart

Blüher, M. (2012). Vaspin in obesity and diabetes: pathophysiological and clinical significance. *Endocrine*, 41(2), 176-182.

Blüher, M. (2020). Metabolically healthy obesity. *Endocrine reviews*, 41(3), bnaa004.

Bray, G. A., Frühbeck, G., Ryan, D. H., & Wilding, J. P. (2016). Management of obesity. *The Lancet*, 387(10031), 1947-1956.

Chanoine, J. P., Hampl, S., Jensen, C., Boldrin, M., & Hauptman, J. (2005). Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Jama*, 293(23), 2873-2883.

Cooke, D., & Bloom, S. (2006). The obesity pipeline: current strategies in the development of anti-obesity drugs. *Nature reviews Drug discovery*, 5(11), 919-931.

Dar, S. A., Ganai, F. A., Yousuf, A. R., Balkhi, M. U. H., Bhat, T. M., & Sharma, P. (2013). Pharmacological and toxicological evaluation of Urtica dioica. *Pharmaceutical Biology*, 51(2), 170-180.

De Wit, L. M., Fokkema, M., van Straten, A., Lamers, F., Cuijpers, P., & Penninx, B. W. (2010). Depressive and anxiety disorders and the association with obesity, physical, and social activities. *Depression and anxiety*, 27(11), 1057-1065.

Derosa, G., & Maffioli, P. (2012). Anti-obesity drugs: a review about their effects and their safety. *Expert opinion on drug safety*, 11(3), 459-471.

Dixon, J. B. (2010). The effect of obesity on health outcomes. *Molecular and cellular endocrinology*, 316(2), 104-108.

Djalalinia, S., Qorbani, M., Peykari, N., & Kelishadi, R. (2015). Health impacts of obesity. *Pakistan journal of medical sciences*, 31(1), 239.

Elarabany, N., Hamad, A., & AlSobeai, S. M. (2022). Evaluating anti-obesity potential, active components, and antioxidant mechanisms of Moringa peregrina seeds extract on high-fat diet-induced obesity. *Journal of Food Biochemistry*, 46(10), e14265.

Endalifer, M. L., & Diress, G. (2020). Epidemiology, predisposing factors, biomarkers, and prevention mechanism of obesity: a systematic review. *Journal of obesity*, 2020.

Engin, A. (2017). Diet-induced obesity and the mechanism of leptin resistance. *Obesity and Lipotoxicity*, 381-397.

Fan, J., Fu, A., & Zhang, L. (2019). Progress in molecular docking. *Quantitative Biology*, 7, 83-89.

Faridah, F., Mumpuni, E., Purnomo, H., Laksmitawati, D. R., & Simanjuntak, P. (2024). Study Of The Anti-Obesity Potential Of Chlorogenic Acid Through Molecular Docking. *Journal of Social Research*, 3(2), 628-639.

Felber, J. P., & Golay, A. (2002). Pathways from obesity to diabetes. *International journal of obesity*, 26(2), S39-S45.

Floegel, A., Kim, D. O., Chung, S. J., Koo, S. I., & Chun, O. K. (2011). Comparison of ABTS/DPPH assays to measure antioxidant capacity in popular antioxidant-rich US foods. *Journal of food composition and analysis*, 24(7), 1043-1048.

Formiguera, X., & Cantón, A. (2004). Obesity: epidemiology and clinical aspects. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 18(6), 1125-1146.

Gao, X., Ohlander, M., Jeppsson, N., Björk, L., & Trajkovski, V. (2000). Changes in antioxidant effects and their relationship to phytonutrients in fruits of sea buckthorn

(Hippophae rhamnoides L.) during maturation. *Journal of agricultural and food chemistry*, 48(5), 1485-1490.

Guedes, I. A., de Magalhães, C. S., & Dardenne, L. E. (2014). Receptor–ligand molecular docking. *Biophysical reviews*, 6, 75-87.

Hall, M. E., do Carmo, J. M., da Silva, A. A., Juncos, L. A., Wang, Z., & Hall, J. E. (2014). Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *International journal of nephrology and renovascular disease*, 75-88.

Hargens, T. A., Kaleth, A. S., Edwards, E. S., & Butner, K. L. (2013). Association between sleep disorders, obesity, and exercise: a review. *Nature and science of sleep*, 27-35.

Heindel, J. J., Newbold, R., & Schug, T. T. (2015). Endocrine disruptors and obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, 11(11), 653-661.

Henness, S., & Perry, C. M. (2006). Orlistat: a review of its use in the management of obesity. *Drugs*, 66, 1625-1656.

Jensen, M. D., Ryan, D. H., Apovian, C. M., Ard, J. D., Comuzzie, A. G., Donato, K. A., ... & Yanovski, S. Z. (2014). 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Journal of the American college of cardiology*, 63(25 Part B), 2985-3023.

Joshi, B. C., Mukhija, M., & Kalia, A. N. (2014). Pharmacognostical review of Urtica dioica L. *International Journal of Green Pharmacy* (IJGP), 8(4).

Kang, J. G., & Park, C. Y. (2012). Anti-obesity drugs: a review about their effects and safety. *Diabetes & metabolism journal*, 36(1), 13-25.

Karri, S., Sharma, S., Hatware, K., & Patil, K. (2019). Natural anti-obesity agents and their therapeutic role in management of obesity: A future trend perspective. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 110, 224-238.

Katta, N., Loethen, T., Lavie, C. J., & Alpert, M. A. (2021). Obesity and coronary heart disease: epidemiology, pathology, and coronary artery imaging. *Current problems in cardiology*, 46(3), 100655.

Kawser Hossain, M., Abdal Dayem, A., Han, J., Yin, Y., Kim, K., Kumar Saha, S., ... & Cho, S. G. (2016). Molecular mechanisms of the anti-obesity and anti-diabetic properties of flavonoids. *International journal of molecular sciences*, 17(4), 569.

Khan, A., Ali, S., Murad, W., Hayat, K., Siraj, S., Jawad, M., ... & Khan, A. (2021). Phytochemical and pharmacological uses of medicinal plants to treat cancer: A case study from Khyber Pakhtunkhwa, North Pakistan. *Journal of Ethnopharmacology*, 281, 114437.

Kim, M. J., Park, M., Jeong, M. K., Yeo, J., Cho, W. I., Chang, P. S., ... & Lee, J. (2010). Radical scavenging activity and anti-obesity effects in 3T3-L1 preadipocyte differentiation of Ssuk (Artemisia princeps Pamp.) extract. *Food Science and Biotechnology*, 19, 535-540.

Kolotkin, R. L., Meter, K., & Williams, G. R. (2001). Quality of life and obesity. *Obesity reviews*, 2(4), 219-229.

Kotsis, V., Stabouli, S., Papakatsika, S., Rizos, Z., & Parati, G. (2010). Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertension research*, 33(5), 386-393.

Kumar, M., Kaushik, D., Kaur, J., Proestos, C., Oz, F., Oz, E., ... & Ritika, R. (2022). A critical review on obesity: Herbal approach, bioactive compounds, and their mechanism. *Applied Sciences*, 12(16), 8342.

Kumar, S. U., Rajan, B., Kumar, D. T., Cathryn, R. H., Das, S., Zayed, H., ... & Priya Doss. C, G. (2021). Comparison of potential inhibitors and targeting fat mass and obesity-associated protein causing diabesity through docking and molecular dynamics strategies. *Journal of Cellular Biochemistry*, 122(11), 1625-1638.

Kurniawan, R., Nurkolis, F., Taslim, N. A., Subali, D., Surya, R., Gunawan, W. B., ... & Kim, B. (2023). Carotenoids composition of green algae Caulerpa racemosa and their antidiabetic, anti-obesity, antioxidant, and anti-inflammatory properties. *Molecules*, 28(7), 3267.

Li, M. F., & Cheung, B. M. (2011). Rise and fall of anti-obesity drugs. *World journal of diabetes*, 2(2), 19.

Li, M., & Cheung, B. M. (2009). Pharmacotherapy for obesity. *British journal of clinical pharmacology*, 68(6), 804-810.

Liu, J., Cao, J., Li, Y., & Guo, F. (2023). Beneficial flavonoid in foods and anti-obesity effect. *Food Reviews International*, 39(1), 560-600.

Loos, R. J., & Yeo, G. S. (2022). The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nature Reviews Genetics*, 23(2), 120-133.

Lugano, G. (2022). The Effect of Obesity on the Body. https://app.biorender.com/biorender-templates/figures/all/t-63923dfade666d3f86e70710-the-effect-of-obesity-on-the-body

Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G., ... & Zamorano, J. L. (2007). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 28(12), 1462-1536.

Masood, B., & Moorthy, M. (2023). Causes of obesity: a review. *Clinical Medicine*, 23(4), 284.

Melson, E., Ashraf, U., Papamargaritis, D., & Davies, M. J. (2024). What is the pipeline for future medications for obesity? *International Journal of Obesity*, 1-19.

Mingrone, G., Panunzi, S., De Gaetano, A., Guidone, C., Iaconelli, A., Nanni, G., ... & Rubino, F. (2015). Bariatric–metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *The Lancet*, 386(9997), 964-973.

Morris, G. M., & Lim-Wilby, M. (2008). Molecular docking. *Molecular modeling of proteins*, 365-382.

Ng, A. C., Delgado, V., Borlaug, B. A., & Bax, J. J. (2021). Diabesity: the combined burden of obesity and diabetes on heart disease and the role of imaging. *Nature Reviews Cardiology*, 18(4), 291-304.

Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., ... & Gakidou, E. (2014). Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The lancet*, 384(9945), 766-781.

Nigro, E., Scudiero, O., Monaco, M. L., Palmieri, A., Mazzarella, G., Costagliola, C., ... & Daniele, A. (2014). New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *BioMed research international*, 2014.

Nisoli, E., & Carruba, M. O. (2000). An assessment of the safety and efficacy of sibutramine, an anti-obesity drug with a novel mechanism of action. *Obesity reviews*, 1(2), 127-139.

Nuffer, W. A., & Trujillo, J. M. (2015). Liraglutide: a new option for the treatment of obesity. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 35(10), 926-934.

Obanda, D. N., Ribnicky, D., Yu, Y., Stephens, J., & Cefalu, W. T. (2016). An extract of Urtica dioica L. mitigates obesity induced insulin resistance in mice skeletal muscle via protein phosphatase 2A (PP2A). *Scientific reports*, 6(1), 22222.

Olszowy, M., & Dawidowicz, A. L. (2018). Is it possible to use the DPPH and ABTS methods for reliable estimation of antioxidant power of colored compounds? *Chemical Papers*, 72, 393-400.

Pinzi, L., & Rastelli, G. (2019). Molecular docking: shifting paradigms in drug discovery. *International journal of molecular sciences*, 20(18), 4331.

Rana, J. S., Nieuwdorp, M., Jukema, J. W., & Kastelein, J. J. P. (2007). Cardiovascular metabolic syndrome–an interplay of, obesity, inflammation, diabetes and coronary heart disease. Diabetes, *Obesity and Metabolism*, 9(3), 218-232.

Rani, N., Vasudeva, N., & Sharma, S. K. (2012). Quality assessment and anti-obesity activity of Stellaria media (Linn.) Vill. *BMC complementary and alternative medicine*, 12, 1-8.

Redij, T., Chaudhari, R., Li, Z., Hua, X., & Li, Z. (2019). Structural modeling and in silico screening of potential small-molecule allosteric agonists of a glucagon-like peptide 1 receptor. *ACS omega*, 4(1), 961-970.

Rodgers, R. J., Tschöp, M. H., & Wilding, J. P. (2012). Anti-obesity drugs: past, present and future. *Disease models & mechanisms*, 5(5), 621-626.

Saglam, K., & Sekerler, T. (2024). A Compherensive Review of the Anti-Obesity Properties of Medicinal Plants. *Pharmedicine Journal*, 1(2), 46–67. https://doi.org/10.62482/pmj.10

Sebaugh, J. L. (2011). Guidelines for accurate EC50/IC50 estimation. *Pharmaceutical statistics*, 10(2), 128-134.

Sevinc, S. K., Karadeniz, M., Sen, A., Orun, O., Göger, F., Bagatur, İ. H., ... & Tiber, P. M. (2023). Apoptotic and antiproliferative effects of Urtica dioica L. extract on K562 chronic myeloid leukemia cell line. *NIScPR. 61(11), 833-842*

Sharma, S., Padhi, S., Chourasia, R., Dey, S., Patnaik, S., & Sahoo, D. (2023). Phytoconstituents from Urtica dioica (stinging nettle) of Sikkim Himalaya and their molecular docking interactions revealed their nutraceutical potential as α-amylase and α-glucosidase inhibitors. *Journal of Food Science and Technology*, 60(10), 2649-2658.

Shen, N., Wang, T., Gan, Q., Liu, S., Wang, L., & Jin, B. (2022). Plant flavonoids: Classification, distribution, biosynthesis, and antioxidant activity. *Food chemistry*, 383, 132531.

Singh, A. K., & Singh, R. (2020). Pharmacotherapy in obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of anti-obesity drugs. *Expert review of clinical pharmacology*, 13(1), 53-64.

Sousa, S. F., Fernandes, P. A., & Ramos, M. J. (2006). Protein–ligand docking: current status and future challenges. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 65(1), 15-26.

Srivastava, G., & Apovian, C. (2018). Future pharmacotherapy for obesity: new anti-obesity drugs on the horizon. *Current obesity reports*, 7, 147-161.

Stastny, J., Bienertova-Vasku, J., & Vasku, A. (2012). Visfatin and its role in obesity development. Diabetes & Metabolic Syndrome: *Clinical Research & Reviews*, 6(2), 120-124.

Stefan, N., Häring, H. U., Hu, F. B., & Schulze, M. B. (2013). Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *The lancet Diabetes* & endocrinology, 1(2), 152-162.

Şekerler, T., (2020). "Bitkilerden İzole Edilen Flavonoitlerin Karaciğer Kanser Hücrelerinde Antiproliferatif ve Apoptotik Etkileri: PI3K/AKT/MTOR, WNT/B-KATENİN Yolaklarının Rolü", *Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstititüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi*, Ss. 176., İstanbul.

Vuolo, M. M., Lima, V. S., & Junior, M. R. M. (2019). Phenolic compounds: Structure, classification, and antioxidant power. *In Bioactive compounds* (pp. 33-50). Woodhead Publishing.

Wauters, M., Considine, R. V., & Van Gaal, L. F. (2000). Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *European journal of endocrinology*, 143(3), 293-311.

WHO, (2021). Obesity and Overweight. https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight (Erişim tarihi: 16.10.2023)

Williamson, G., Kay, C. D., & Crozier, A. (2018). The bioavailability, transport, and bioactivity of dietary flavonoids: A review from a historical perspective. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 17(5), 1054-1112.

Wolfe, B. M., Kvach, E., & Eckel, R. H. (2016). Treatment of obesity: weight loss and bariatric surgery. *Circulation research*, 118(11), 1844-1855.

Wolin, K. Y., Carson, K., & Colditz, G. A. (2010). Obesity and cancer. *The oncologist*, 15(6), 556-565.

Yanovski, S. Z., & Yanovski, J. A. (2014). Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *Jama*, 311(1), 74-86.

Yildirim, A., Ali, Ş. E. N., Doğan, A., & Bitis, L. (2019). Antioxidant and anti-inflammatory activity of capitula, leaf and stem extracts of Tanacetum cilicicum (Boiss.) Grierson. *International Journal of Secondary Metabolite*, 6(2), 211-222.

You, J. S., Lee, Y. J., Kim, K. S., Kim, S. H., & Chang, K. J. (2014). Ethanol extract of lotus (Nelumbo nucifera) root exhibits an anti-adipogenic effect in human pre-adipocytes and anti-obesity and anti-oxidant effects in rats fed a high-fat diet. *Nutrition research*, 34(3), 258-267.

Yun, J. W. (2010). Possible anti-obesity therapeutics from natüre –A review. *Phytochemistry*, 71(14-15), 1625-1641.

Zhang, R., Zeng, Q., Deng, Y., Zhang, M., Wei, Z., Zhang, Y., & Tang, X. (2013). Phenolic profiles and antioxidant activity of litchi pulp of different cultivars cultivated in Southern China. *Food chemistry*, 136(3-4), 1169-1176.

Ziaei, R., Foshati, S., Hadi, A., Kermani, M. A. H., Ghavami, A., Clark, C. C., & Tarrahi, M. J. (2020). The effect of nettle (Urtica dioica) supplementation on the glycemic control of patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Phytotherapy Research*, 34(2), 282-294.

Zou, Y., Chang, S. K., Gu, Y., & Qian, S. Y. (2011). Antioxidant activity and phenolic compositions of lentil (Lens culinaris var. Morton) extract and its fractions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(6), 2268-2276.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Kübra	Soyadı	SAĞLAM
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		Tel	
e-mail			

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Yüksek Lisans		
Yüksek Lisans		
Lisans		

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl- Yıl)

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*

Yabancı Dil Sınav Notu #								
YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi

*****Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendiriniz.

10. BİLİMSEL FAALİYETLER

Makale

Saglam, K., & Sekerler, T. (2024). A Compherensive Review of the Anti-Obesity Properties of Medicinal Plants. *Pharmedicine Journal*, 1(2), 46–67. https://doi.org/10.62482/pmj.10

Bildiri (Sözel)

Sağlam, K. & Şekerler T. (2023). In-Silico Investigation of The Anti-Obesity Effects of *Urtica Dioica L.* Species Extract. [Conference presentation]. Ankara International Congress on Scientific Research-IX. 26-28 December 2023, Ankara/ TÜRKİYE.

11. EKLER

EK 1. PROTEİN-LİGAND ETKİLEŞİMLERİ

Tablo 35. FTO Proteini ile Caffeic acid (CAF), Chlorogenic acid (CHL), Malic acid (MAL) ve Orlistat (ORL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri

Protein-Ligand	Aminoaasit İsim	Bağ Uzunluğu	Kategori	Bağ Tipi
FTOCAF	A:ARG71:HH21 - B:CAF1:O2	2,50377	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	B:CAF1:H7 - A:ASN143:O	2,30071	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	B:CAF1:H7 - A:SER243:OG	3,06818	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	B:CAF1:H8 - A:ARG241:O	1,91848	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	A:ARG241:NH2 - B:CAF1	3,63577	Hydrogen Bond; Electrostatic	Pi-Cation; Pi-Donor Hydrogen Bond
	B:CAF1 - A:VAL69	4,26078	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	B:CAF1 - A:MET145	5,49136	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	B:CAF1 - A:ALA165	4,75612	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	B:CAF1 - A:VAL234	5,12967	Hydrophobic	Pi-Alkyl
FTOCHL	A:VAL69:HN - B:CHL1:O1	2,21004	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	A:TYR83:HH - B:CHL1:O2	2,33099	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	A:ARG247:HH22 - B:CHL1:O6	2,09783	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	B:CHL1:H15 - A:TYR81:OH	2,02101	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	B:CHL1:H16 - A:ASP171:OD1	2,7026	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	B:CHL1:H18 - A:SER167:OG	2,25678	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	B:CHL1:H9 - B:CHL1:O9	1,76058	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	A:THR67:HB - B:CHL1:O1	2,21947	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	A:PRO68:HD2 - B:CHL1:O1	2,37002	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	A:HIS169 - B:CHL1	4,49113	Hydrophobic	Pi-Pi Stacked
	A:TYR83 - B:CHL1	4,69578	Hydrophobic	Pi-Pi T-shaped
FTOMAL	A:ARG71:HH22 - B:MAL1:O1	2,91514	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	A:ARG241:HH22 - B:MAL1:O2	2,44784	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	A:ARG241:HH22 - B:MAL1:O3	1,99963	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	A:SER243:HB2 - B:MAL1:O4	3,06664	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
FTOORL	A:GLU172:HN - B:ORL1:O1	1,89312	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	A:HIS232:HE2 - B:ORL1:O4	2,20849	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	A:ARG241:HH11 - B:ORL1:O5	3,00715	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	A:ARG241:HH21 - B:ORL1:O5	2,0051	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	A:ARG247:HE - B:ORL1:O2	3,0982	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	A:ARG247:HH21 - B:ORL1:O3	2,99337	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	A:ARG247:HH22 - B:ORL1:O2	2,20883	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	B:ORL1:C12 - A:HIS169:NE2	3,17522	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	A:VAL166 - B:ORL1	3,84493	Hydrophobic	Alkyl
	A:VAL166 - B:ORL1	4,35672	Hydrophobic	Alkyl
	B:ORL1 - A:LEU84	4,58096	Hydrophobic	Alkyl
	B:ORL1:C26 - A:VAL166	4,20824	Hydrophobic	Alkyl

Tablo 35. (Devamı) FTO Proteini ile Caffeic acid (CAF), Chlorogenic acid (CHL), Malic acid (MAL) ve Orlistat (ORL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri

Protein-Ligand	Aminoaasit İsim	Bağ Uzunluğu	Kategori	Bağ Tipi
FTOCAF	B:ORL1:C26 - A:VAL234	4,60086	Hydrophobic	Alkyl
	A:TYR83 - B:ORL1	5,18847	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	A:TYR83 - B:ORL1	5,41751	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	A:TYR83 - B:ORL1	5,28217	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	A:HIS169 - B:ORL1	4,20914	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	A:HIS169 - B:ORL1	5,39156	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	A:HIS169 - B:ORL1	4,3505	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	A:HIS169 - B:ORL1:C21	4,87205	Hydrophobic	Pi-Alkyl

Tablo 36. GLP1 Proteini ile Caffeic acid (CAF), Chlorogenic acid (CHL), Malic acid (MAL) ve Orlistat (ORL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri

Protein-Ligand	İsim (Name)	Bağ Uzunluğu	Kategori	Bağ Tipi
GLP1CAF	A:ASN298:HD22 - C:CAF1:O4	2,22273	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	C:CAF1:H6 - B:GLU517:OE1	2,03366	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	C:CAF1:H7 - B:ARG520:O	2,29745	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	C:CAF1:H8 - B:ARG520:O	2,48385	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	B:ILE521:HA - C:CAF1	2,69818	Hydrophobic	Pi-Sigma
	C:CAF1 - A:LEU294	4,80712	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	C:CAF1 - B:ARG520	5,19892	Hydrophobic	Pi-Alkyl
GLP1CHL	A:ARG113:HH12 - C:CHL1:O7	2,26339	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	A:ARG250:HN - C:CHL1:O1	2,92633	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	A:ARG253:HH21 - C:CHL1:O1	2,22923	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	B:ARG482:HH12 - C:CHL1:O4	2,02323	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	B:ARG482:HH12 - C:CHL1:O8	2,55891	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	B:ARG482:HH12 - C:CHL1:O9	2,93609	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	B:ARG482:HH21 - C:CHL1:O4	2,41134	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	C:CHL1:H17 - B:ASN705:O	2,89956	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	C:CHL1:H18 - B:ASN477:O	2,68573	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	C:CHL1:H18 - C:CHL1:O3	1,85623	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	A:ILE114:HG22 - C:CHL1	2,82961	Hydrophobic	Pi-Sigma
	C:CHL1 - A:LEU269	5,4457	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	C:CHL1 - B:LEU701	4,1385	Hydrophobic	Pi-Alkyl
GLP1MAL	A:ARG51:HE - C:MAL1:O5	2,22193	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	A:ARG51:HE - C:MAL1:O1	2,45595	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	A:ARG51:HE - C:MAL1:O3	2,3985	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	A:ARG51:HH21- C:MAL1:O3	2,34133	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	A:GLN394:HE22- C:MAL1:O1	2,98362	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	C:MAL1:H5 - A:TYR81:OH	2,5362	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	A:ARG51:HD1- C:MAL1:O1	2,91097	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
GLP1ORL	A:ASN249:HD22- C:ORL1:O1	2,93529	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	B:ASN477:HD21- C:ORL1:O5	2,27244	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	B:ARG482:HH12- C:ORL1:O5	2,33955	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	C:ORL1 - A:ILE114	4,40149	Hydrophobic	Alkyl
	C:ORL1 - B:LEU701	4,22977	Hydrophobic	Alkyl
	C:ORL1 - A:ILE114	4,69745	Hydrophobic	Alkyl
	C:ORL1 - A:LEU269	4,53873	Hydrophobic	Alkyl
	C:ORL1 - A:MET273	5,3419	Hydrophobic	Alkyl
	C:ORL1 - B:LEU701	4,55268	Hydrophobic	Alkyl
	C:ORL1:C2 - A:LEU269	4,28339	Hydrophobic	Alkyl
	C:ORL1 - A:LEU269	4,83929	Hydrophobic	Alkyl
	C:ORL1:C21 - A:ARG253	5,17043	Hydrophobic	Alkyl
	C:ORL1:C21 - A:LEU269	4,38961	Hydrophobic	Alkyl

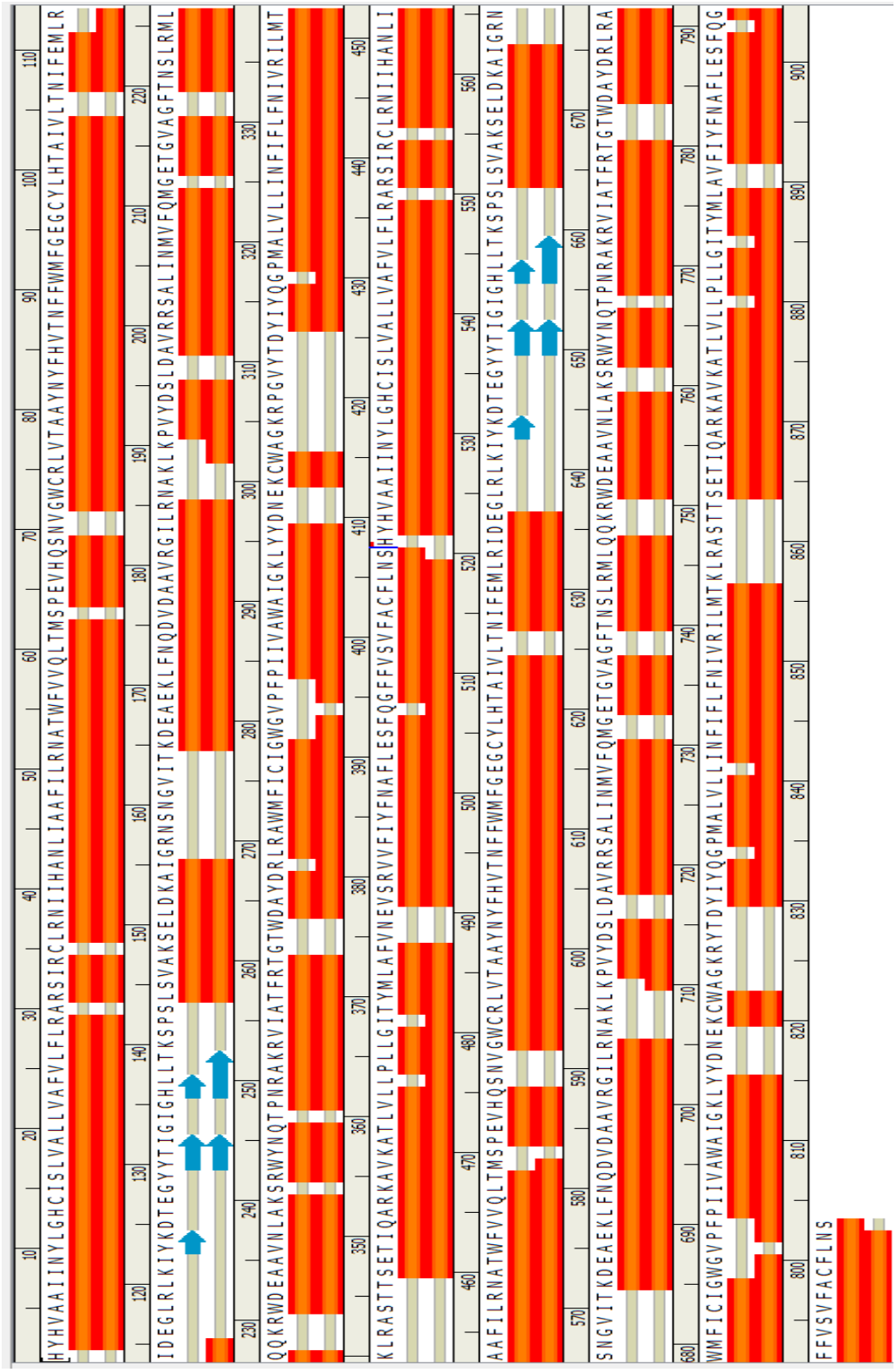
Tablo 37. LİPAZ ile Caffeic acid (CAF), Chlorogenic acid (CHL), Malic acid (MAL) ve Orlistat (ORL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri

Protein Ligand	İsim (Name)	Bağ Uzunluğu	Kategori	Bağ Tipi
LİPAZCAF	B:SER238:HG - C:CAF1:O4	2,32718	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	C:CAF1:H7 - B:PHE301:O	2,18011	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	B:TYR200 - C:CAF1	4,6149	Hydrophobic	Pi-Pi Stacked
	B:PHE301 - C:CAF1	4,55521	Hydrophobic	Pi-Pi T-shaped
	C:CAF1 - B:ALA264	5,23244	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	C:CAF1 - B:PRO266	5,27503	Hydrophobic	Pi-Alkyl
LİPAZCHL	B:ILE327:HN - C:CHL1:O7	2,02243	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	B:GLN330:HE21 - C:CHL1:O5	2,84748	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	B:GLN330:HE22 - C:CHL1:O5	2,84286	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	C:CHL1:H17 - B:PHE344:O	2,91109	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	C:CHL1:H8 - B:ASP291:OD1	2,39429	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	C:CHL1:H9 - C:CHL1:O4	1,60312	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	C:CHL1:H9 - C:CHL1:O9	2,12201	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	C:CHL1 - B:ILE327	4,97561	Hydrophobic	Pi-Alkyl
LİPAZMAL	B:ASN348:HN - C:MAL1:O1	2,01891	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	B:ASN348:HD22 - C:MAL1:O4	2,37231	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	B:HIS349:HN - C:MAL1:O2	2,20356	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	C:MAL1:H6 - B:LEU299:O	2,73288	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	C:MAL1:H4 - B:ASP291:OD2	2,10512	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	C:MAL1:H5 - B:ASP291:OD2	2,08427	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
LİPAZORL	C:ORL1:N1 - B:ASP165:OD2	5,09252	Electrostatic	Attractive Charge
	B:PHE163:HN - C:ORL1:O5	2,80294	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	C:ORL1:H52 - B:PHE163:O	2,63974	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	C:ORL1:H52 - C:ORL1:O2	2,52479	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	B:GLY162:HA1 - C:ORL1:O5	2,81934	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	B:PRO266 - C:ORL1	4,2776	Hydrophobic	Alkyl
	B:ALA345 - C:ORL1	4,29307	Hydrophobic	Alkyl
	B:ALA346 - C:ORL1	4,81256	Hydrophobic	Alkyl
	B:ALA346 - C:ORL1:C26	4,14384	Hydrophobic	Alkyl
	C:ORL1 - B:ILE164	5,34344	Hydrophobic	Alkyl
	C:ORL1:C26 - B:LEU350	4,07202	Hydrophobic	Alkyl
	C:ORL1:C21 - B:PRO266	4,15461	Hydrophobic	Alkyl
	C:ORL1:C21 - B:ILE295	4,42719	Hydrophobic	Alkyl
	B:PHE163 - C:ORL1	5,09623	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	B:TYR200 - C:ORL1	4,16575	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	B:PHE301 - C:ORL1	3,74325	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	B:PHE301 - C:ORL1	5,01053	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	B:PHE301 - C:ORL1	4,70351	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	B:HIS349 - C:ORL1	5,29978	Hydrophobic	Pi-Alkyl

Tablo 38. PPAR Proteini ile Caffeic acid (CAF), Chlorogenic acid (CHL), Malic acid (MAL) ve Orlistat (ORL) Protein-Ligand Etkileşimleri, Bağ Uzunlukları ve Bağ Tipleri

Protein Ligand	İsim (Name)	Bağ Uzunluğu	Kategori	Bağ Tipi
PPARCAF	B:CAF1:H6 - A:PHE66:O	2,32642	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	A:HIS107:NE2 - B:CAF1	4,06875	Electrostatic	Pi-Cation
	A:HIS107 - B:CAF1	4,71129	Hydrophobic	Pi-Pi Stacked
	B:CAF1 - A:ILE110	5,1801	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	B:CAF1 - A:LEU253	5,45323	Hydrophobic	Pi-Alkyl
PPARCHL	A:LYS57:HZ1 - B:CHL1:O1	2,22418	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	A:SER126:HN - B:CHL1:O2	2,05071	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	B:CHL1:H15 - A:GLU79:OE1	2,08678	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	B:CHL1:H16 - A:GLU79:OE2	2,35333	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	B:CHL1:H17 - B:CHL1:O5	2,73284	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	B:CHL1:H18 - A:LEU124:O	1,90519	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	B:CHL1:H9 - B:CHL1:O4	1,75037	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	A:ALA76:HA - B:CHL1:O7	2,92786	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	A:ILE125:HA - B:CHL1:O3	2,64258	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	A:CYS69 - B:CHL1	4,29252	Hydrophobic	Alkyl
	A:ARG72 - B:CHL1	4,5216	Hydrophobic	Alkyl
	B:CHL1 - A:ARG72	5,0949	Hydrophobic	Pi-Alkyl
	B:CHL1 - A:ALA76	5,45568	Hydrophobic	Pi-Alkyl
PPAR MAL	B:MAL1:H6 - A:PHE66:O	2,33428	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	B:MAL1:H5 - A:HIS233:NE2	2,92703	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
PPARORL	A:SER126:HN - B:ORL1:O4	2,13525	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
	A:GLY68:HA2 - B:ORL1:O5	2,99659	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
	A:PRO23 - B:ORL1	4,32209	Hydrophobic	Alkyl
	A:ARG72 - B:ORL1	3,61606	Hydrophobic	Alkyl
	A:ARG72 - B:ORL1	4,47293	Hydrophobic	Alkyl
	A:ARG72 - B:ORL1	5,42321	Hydrophobic	Alkyl
	A:ALA76 - B:ORL1	3,97557	Hydrophobic	Alkyl
	A:ALA76 - B:ORL1:C21	3,71208	Hydrophobic	Alkyl
	B:ORL1 - A:LEU24	4,90337	Hydrophobic	Alkyl
	B:ORL1:C2 - A:LEU24	4,26346	Hydrophobic	Alkyl
	B:ORL1:C2 - A:LEU117	4,54337	Hydrophobic	Alkyl
	B:ORL1:C26 - A:CYS69	4,4646	Hydrophobic	Alkyl
	B:ORL1:C26 - A:VAL123	4,57178	Hydrophobic	Alkyl
	B:ORL1:C26 - A:MET148	5,27353	Hydrophobic	Alkyl
	B:ORL1 - A:ILE110	4,59217	Hydrophobic	Alkyl
	B:ORL1 - A:LEU114	5,47617	Hydrophobic	Alkyl
	B:ORL1:C21 - A:MET113	4,22845	Hydrophobic	Alkyl

EK 2. GLP1CHL SEKANS DİZİLİMİ



Şekil 37. GLP1CHL Sekans Dizilimi

**BIOVIA\ Discovery Studio programı ile sekans dizilimi çıkarılmış ve görselleştirilmiştir.*